

MENDOZA
GOBIERNOMinisterio de Salud,
Desarrollo Social y Deportes
Presidencia del Poder Ejecutivo
Ciencia y TecnologíaUNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYOUNIVERSIDAD
MAZA

Universidad del Aconcagua



LIV REUNIÓN ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL

LIBRO DE RESUMENES

NANOTECNOLOGIA

1-DESARROLLO DE UN SISTEMA AUTO-MICROEMULSIONABLE DE ADMINISTRACIÓN ORAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR COMBINANDO ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 CON UN DERIVADO OPIOIDE

Arrigoni K ^{1*}, Aloisio C ^{1,2}, Laino C ³, Olivera M ^{1B}

(1) Unidad de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología Farmacéutica (UNITEFA CONICET), Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la torre s/n, Córdoba, Argentina.

(2) Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional de San Francisco, Universidad Tecnológica Nacional, 2400- San Francisco, Córdoba, Argentina

(3) Centro de Investigación e Innovación Tecnológica Universidad Nacional de la Rioja

*karem.arrigoni@unc.edu.ar eugenia.olivera@unc.edu.ar

Los sistemas auto-microemulsionables (SMEDDS) son mezclas isotrópicas de aceite, tensioactivo y/o co-tensioactivo, y forman microemulsiones (ME) en presencia de agua o fluidos gastrointestinales tras la administración oral, con potencial de optimizar la absorción.

Estudios previos en un modelo de dolor evidenciaron que la administración oral de una fuente de ácidos grasos omega-3 (O3) en combinación con el fármaco analgésico D567 (O3-D567) genera un efecto sinérgico y disminuye eventos adversos asociados al fármaco (patente P-20120100854). Su administración como SMEDDS permitiría un mejor aprovechamiento de los O3, conocidos por su efecto analgésico y antiinflamatorio.

El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un SMEDDS conteniendo O3-D567, que presente una composición adecuada para la administración oral.

La composición de los SMEDDS (en ausencia de D567) se determinó a partir de la metodología de Diagrama Pseudoternario de Fases, utilizando mezclas 1:9 a 9:1 de O3 con tensioactivos (Tween 80 y kolliphor) y co-tensioactivos (etanol, propilenglicol, polietilenglicol 400, ácido oleico y glicerina). Cada composición se tituló con agua (10-99% de la composición final). Durante la titulación se evaluó visualmente la transparencia y fluidez de los sistemas y aquellos transparentes en el rango 80-99% de agua fueron analizados mediante Dispersión de Luz Dinámica. Se consideraron ME las formulaciones transparentes y de baja fluidez con tamaños de gotículas <250 nm e índice de polidispersidad (PDI) <0,3. Se registró un área amplia de formación de ME en los mencionados diagramas. A las formulaciones seleccionadas se les adicionó 13,5 mg/g de O3-D567 y se procedió del mismo modo que en ausencia de D567.

La formulación en ausencia de D567, con proporción 1:1:1 de O3: (tween 80:kolliphor 1:9) : etanol generó SMEDDS visualmente transparentes, de baja fluidez, con gotículas de 16 nm y PDI 0,1. Dicha composición fue capaz de vehicular O3-D567 y formar ME sin precipitación del fármaco, en un volumen aceptable para la vía oral.



2-DESARROLLO DE LÍPIDOS NANOESTRUCTURADOS BASADOS EN MANTECA DE CACAO CARGADOS CON DEXAMETASONA DESTINADOS A TERAPIA OCULAR

Awde H ¹, Tártara L¹, Ribotta P^{2,3}, Palma S, Formica M^{1*}

¹Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET and Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.

²Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos Córdoba (ICYTAC - CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

³Departamento de Química Industrial y Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Mail primer autor: hamoudi.awde@unc.edu.ar

Los lípidos nanoestructurados (LNE) representan un sistema novedoso, biocompatible y versátil para la administración de fármacos que presentan limitaciones asociadas a solubilidad y permeabilidad. La dexametasona (DXM) es un corticoesteroide antiinflamatorio ampliamente utilizado en oftalmología que, dada su escasa solubilidad y permeabilidad a las barreras anatómicas oculares, requiere dosis elevadas que pueden provocar efectos secundarios indeseados. En este trabajo, se propone el desarrollo LNE basados en manteca de cacao cargados con DXM (DXM-LNE) como estrategia de optimización de su eficacia terapéutica en desórdenes oculares inflamatorios.

Los DXM-LNE se prepararon por ultrahomogenización–ultrasonicación, realizando un diseño de mezclas para la incorporación de un mejorador de permeación. Las DXM-LNE obtenidas se caracterizaron en términos de tamaño medio de partícula(TMP), potencial zeta (PZ), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier(FTIR), difracción de rayosX(XRD), microscopía electrónica de barrido (SEM), calorimetría diferencial de barrido(DSC) y eficiencia de encapsulación(EE). Su eficacia antiinflamatoria luego de su administración subconjuntival se evaluó en un modelo de conejos albinos con uveítis inducida por endotoxina(EIU), y comparó con un grupo inyectado con suspensión de DXM (sDXM) y otro con solución salina (control).

DXM-LNE presentaron TMP de (64±1)nm (estable 60 días a 4°C), estrecha distribución de tamaños, PZ de (-14±2)mV, morfología esférica uniforme y alta EE (101±2)%. Los estudios de FTIR y DSC mostraron ausencia aparente de cambios químicos y térmicos, mientras que no se evidenció expulsión del fármaco por XRD. A su vez, la administración subconjuntival de DXM- LNE no mostró signos clínicos de daño ocular y alivió significativamente la respuesta inflamatoria en cámara anterior en el modelo EUI respecto al grupo control y al tratado con sDXM, demostrando una mejora en la eficacia terapéutica.

DXM-LNE podrían considerarse sistemas prometedores para la vehiculización de fármacos de interés terapéutico en oftalmología como los corticosteroides.



3-EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE ACEITE ESENCIAL DE *MELALEUCA ARMILLARIS* LIBRE Y NANOENCAPSULADO FRENTE A *Staphylococcus aureus* FORMADOR DE BIOFILM

BULDAIN D^{1,2*}, ISLAN G¹, GORTARI CASTILLO L^{1,2}, MARCHETTI L¹, MESTORINO N¹

¹Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos –LEFyT-, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, 60 y 118 S/N. ²CONICET. Argentina.

³Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET (CCT La Plata), La Plata, Argentina.

*dbuldain@fcv.unlp.edu.ar

Staphylococcus aureus es un patógeno importante para la salud pública, capaz de formar biofilms que lo protegen contra los antibacterianos. El aceite esencial (AE) de *Melaleuca armillaris* ha demostrado ser eficaz *in vitro* frente a *S. aureus*. La nanotecnología permite encapsular AEs, favoreciendo su protección, liberación controlada y reduciendo la toxicidad.

En este estudio, evaluamos la actividad antimicrobiana del AE de *M. armillaris* libre y encapsulado en transportadores lipídicos nanoestructurados (TLN) contra *S. aureus* resistente (N=3) y sensible (N=4) a meticilina (SARM y SASM) productores de biofilm. Se determinó mediante microdilución en caldo la concentración inhibitoria mínima (CIM) y las concentraciones inhibitorias mínimas de formación y erradicación de biofilm (CIMB₅₀ y CEMB₅₀, respectivamente) de AE libre y nanoencapsulado. Además, analizamos la citotoxicidad del AE libre y nanoencapsulado frente a leucocitos polimorfonucleares (PMNs) durante 6 h de exposición en concentraciones de 10-0.05 µL/mL.

El AE (libre y nanoencapsulado) tuvo una CIM de 6.25 µL/mL para todas las cepas; sin embargo, con

0.3 µL/mL se inhibió la formación de biofilm (90% con respecto al control no expuesto). Todas las cepas tuvieron una CEMB₅₀ de 12.5 µL/mL para el AE nanoencapsulado y de 0.3 µL/mL para AE libre. Los TLNs vacíos inhibieron la formación de biofilms, pero no el crecimiento planctónico ni erradicaron biofilms preformados. El AE libre fue citotóxico para PMNs, sin embargo, la encapsulación del AE en TLN disminuyó su citotoxicidad, siendo la viabilidad celular del 70% después de 6 h para 0.05 µL/mL de AE y 32% para 10 µL/mL.

El AE fue antimicrobiano frente a SARM y SASM, tanto en cultivo planctónico como en biofilm. La viabilidad de los PMNs aumentó encapsulando el AE, factor importante para futuros experimentos que evalúen la actividad intracelular del AE en PMNs, donde *S. aureus* sobrevive y evade a los antibióticos poco penetrantes.



4-BIODISPONIBILIDAD ORAL DE EFAVIRENZ CO-ENCAPSULADO CON CURCUMINA EN NANOMICELAS POLIMÉRICAS: ESTUDIO PRELIMINAR

Fuentes P, Saccomano M, Bernabeu E, Riesco AS, Moretton M, Bertera F, Höcht C, Chiappetta D

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, CABA (CP 1113)
e-mail: peto.fuentes@googlemail.com

Las últimas estadísticas de la epidemia mundial de VIH/SIDA presentadas en 2021 por ONUSIDA/OMS indican que actualmente más de 38 millones de personas viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Uno de los fármacos antirretrovirales (ARVs) más utilizados es el efavirenz (EFV), el cual pertenece a la familia de los inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no-nucleosídicos. EFV presenta baja solubilidad acuosa (4 µg/mL), baja biodisponibilidad oral (entre 40 y 45%) y una importante variabilidad interindividual. Además, EFV es metabolizado por enzimas del citocromo P450, incluyendo CYP3A4. Un compuesto natural que se ha vuelto relevante últimamente es la curcumina (CUR), el cual ha demostrado ser inhibidor de P-gp y CYP3A4 incrementando la biodisponibilidad de algunos fármacos. Además, el desarrollo de formulaciones con CUR presenta un gran desafío debido a su baja solubilidad acuosa (0,6 µg/mL).

Considerando estas limitaciones, desarrollamos nanomicelas de Soluplus® (NMs) para encapsular EFV y CUR (NMs-EFV-CUR). El tamaño micelar fue determinado por dispersión dinámica de la luz (DLS) y la morfología por microscopía electrónica de transmisión. Luego, la estabilidad del sistema en medios similares gástrico e intestinal (SGI) fue evaluada por DLS. Finalmente, la biodisponibilidad oral de EFV fue determinada en ratas Wistar (220-250 g), luego de administrar: i) NMs-EFV-CUR, ii) NMs-EFV, iii) una suspensión acuosa de EFV y iv) una suspensión de EFV y CUR. La concentración de EFV fue determinada por HPLC-UV.

La solubilidad acuosa de EFV y CUR fue incrementada 1250 y 25000 veces, respectivamente. Las nanomicelas presentaron un tamaño hidrodinámico de ~80 nm con una morfología esférica. Los sistemas se mantuvieron estables bajo dilución (1/10) en medios SGI después de 6 h a 37 °C. La co-encapsulación de EFV y CUR en NMs permitió un incremento en la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de EFV de 2,01 veces vs. NMs-EFV, 2,57 veces vs. suspensión de EFV y 4,25 veces vs. suspensión de EFV y CUR. NMs-EFV-CUR también presentaron un incremento significativo en el área bajo la curva (AUC₀₋₈) vs. las otras formulaciones.

En conclusión, el agregado de CUR en la formulación nanomicelar se presenta como una interesante estrategia para optimizar la farmacoterapia en el tratamiento anti-VIH, al aumentar la biodisponibilidad oral de EFV.



5-NANOCRISTALES DE BENZNIDAZOL EN SUSPENSIÓN COMO ALTERNATIVA FARMACOTERAPÉUTICA OPTIMIZADA PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Magi M.; Lopez-Vidal L., Real J. y Jimenez-Kairuz A.

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), y

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET - UNC. Ciudad Universitaria, Edificio Ciencias 2, Piso 2. X5000HUA, Córdoba, Arg. Email: maría.sol.magi@unc.edu.ar

Benznidazol (BNZ) es el fármaco de elección para tratar la enfermedad de Chagas, pero su baja solubilidad acuosa (S_a) limita su velocidad de disolución, resultando en una biodisponibilidad errática y alta variabilidad interindividual. La formulación de nanosuspensiones (NS) basadas en nanocristales (NC) se ha convertido en un enfoque muy prometedor para la administración de fármacos poco solubles. Con el objetivo de mejorar las propiedades fisicoquímicas desfavorables de BNZ, se diseñaron y prepararon NS mediante nano-molienda asistida por microesferas (NanoDisp®). Las NS se caracterizaron en estado sólido (liofilización) con espectroscopía infrarroja (FTIR), análisis térmico (DSC-TGA), difracción de rayos-X (XRD) y microscopía electrónica de barrido (SEM). Se determinó su S_a y la reversibilidad a NS en agua. En dispersión, se determinó el tamaño promedio (TP) e índice de polidispersidad (IP) de partículas mediante dispersión dinámica de la luz, estabilidad física y eficiencia de disolución (ED) *in-vitro* en HCl 0,1N, comparativa con Abarax® y BNZ (suspensión). Se obtuvieron NS por un método simple y robusto, con $TP=(459,1\pm9,0)\text{nm}$ e $IP=(0,23\pm0,01)$. Presentaron alto potencial electrocinético ($-27,8\pm0,6$) mV.cm⁻² y fueron físicamente estables por al menos por 60 días, tanto en heladera como en condiciones ambientales. FTIR y DSC-TGA demostraron compatibilidad de BNZ con los excipientes seleccionados, XRD que la cristalinidad de BNZ se mantiene en NS, pero con señales de menor intensidad y SEM, la morfología de los NC. Los NC se dispersan rápidamente en agua y su S_a es 10 veces superior a la intrínseca. Las dosis de BNZ desde NS se disuelven completamente (<10min) y su ED es significativamente mayor que el medicamento convencional e IFA. En conclusión, la formulación de BNZ como NS es una alternativa que supera las propiedades desfavorables de BNZ y presenta versatilidad posológica para optimizar la farmacoterapia actual, tanto en pacientes pediátricos como adultos.



6-INÉDITO HALLAZGO DE ENALAPRIL SUGIERE REDUCCIÓN DE LA CARGA ALOSTÁTICA COMO MECANISMO MEJORADOR DEL REMODELADO CARDIOVASULAR PROPIO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

MAZZEI L^{1,2}, GARCÍA MENÉNDEZ S^{1,2}, SANZ R¹, CUELLO-CARRIÓN F¹, MANUCHA W^{1,2}

1- Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU); Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Mendoza, Argentina.

2- Área de Farmacología. Departamento de Patología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. email: wmanucha@yahoo.com.ar

Introducción: La sobrecarga hemodinámica crónica por hipertensión arterial (HTA) produce remodelado cardiovascular (RCV), y donde deformación mecánica (D), factores neurohumorales y/o su interacción crónica, promueven una nociva sobrecarga alostática. Como anti-hipertrófico, el óxido nítrico (NO) modula el RCV. En células renales, NO redujo la apoptosis por D en consistencia con los niveles de la proteína del tumor de Wilms (WT1) y de respuesta a estrés (Hsp70). WT1/Hsp70 resultan claves en la organogénesis/función renal, cardíaca y vascular. En acuerdo, demostramos que rosuvastatina protege al riñón modulando la vía NO-Hsp70-WT1. En este sentido, recientemente se ha demostrado que enalapril (E), un clásico antihipertensivo que aumenta la biodisponibilidad de NO y los niveles de Hsp70, suprime la expresión de marcadores inflamatorios, oxidativos, lo que condiciona efectos antihipertensivos, mejora la función vascular y el remodelado vascular. Dicho trabajo, refuerza resultados previos de nuestro laboratorio y otros, donde se postuló la implicancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la nociva sobrecarga alostática propia de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a la fecha no ha sido demostrada la posible relación entre E y su impacto sobre la sobrecarga alostática vinculada a la excesiva deformación mecánica y remodelado vascular. Menos aún, si la vía de señalización NO-Hsp70-WT1-D podrían ser moduladas por este clásico fármaco antihipertensivo.

Objetivos: Evaluar en el cultivo de células de músculo liso vascular (CMLV), la posible modulación de E sobre la señalización NO-Hsp70-WT1-D y su impacto a nivel del remodelado.

Métodos: Cultivos CMLV (mesentéricas) de ratas SHR y WKY (machos N=10) de 10 semanas. Previo cultivo, PAS en SHR (180±10 mmHg) y WKY (125±8 mmHg). Se establecieron 8 grupos: SHR/WKY con y sin D por 48 hs. (Flexcell®), y subgrupos tratadas o no con E (0,5 mM). Se evaluó apoptosis por citometría, fibrosis (TGFβ), NO (Griess) y expresiones de WT1/Hsp70 (PCR/WB).

Resultados: Los cultivos SHR s/D vs. WKY s/D mostraron mayor apoptosis/fibrosis, y bajos niveles de NO, WT1 y Hsp70 (p<0,01). De interés, WKY c/D resultó semejante a SHR s/D. Además, al comparar SHR c/D vs. SHR s/D, verificamos mayor apoptosis/fibrosis con menores niveles de NO, WT1 y Hsp70 (p<0,01). Mientras que E redujo las diferencias entre SHR s/D vs. SHR c/D. El uso de E también promovió una recuperación de los parámetros medidos al comparar SHR s/D vs. WKY s/D (p<0,05). Ver tabla.

Conclusiones: E redujo la apoptosis/fibrosis por D en CMLV mediante la regulación del eje NO-Hsp70-WT1. Verificamos protección celular asociada a una estrecha relación/modulación entre el eje NO-Hsp70-WT1 y la D, lo cual reduciría el remodelado -por reducción de la carga alostática- durante la HTA.



7-UN ENDOCANNABINOIDE PODRÍA ACTUAR COMO INTERLOCUTOR EN LA NEUROINFLAMACIÓN ASOCIADA A HIPERTENSIÓN: ENFOQUE MECANÍSTICO Y TERAPÉUTICO

GARCÍA MENÉNDEZ S¹, MOCAYAR MARÓN F¹, MARTÍN GIMÉNEZ V², MAZZEI L¹, MANUCHA W¹

1- Laboratorio de Farmacología Experimental Básica y Traslacional. Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, (IMBECU-CONICET), Mendoza, Argentina. 2- Instituto de Investigación en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas y Tecnológicas, Universidad Católica de Cuyo, Sede San Juan, Argentina. e-mail: sgarcia@mendoza-conicet.gob.ar

Introducción: la hipertensión arterial es considerada uno de los riesgos más significativos de las enfermedades cardiovasculares. Adicionalmente, también es un camino hacia el deterioro cognitivo. Resulta por tanto de interés profundizar el conocimiento de esta compleja mecanística fisiopatológica y su posible terapéutica. Por lo tanto, el presente trabajo fue diseñado con el propósito de establecer el compromiso de posibles marcadores moleculares involucrados y su probable modulación a través de un novedoso nanoandamio portador de Anandamida (AEA). **Materiales y métodos:** se utilizaron ratas macho adultas normotensas (WKY) e hipertensas (SHR), tratadas con AEA nanoformulada en policaprolactona épsilon (AEA/PCL) (N=10, por grupo), a dosis semanal de 5 mg/Kg IP, durante cuatro semanas. La presión arterial sistólica se obtuvo mediante el método del manguito de cola (CODA). Se realizaron ensayos conductuales como Plus Maze Test y Open Field Test al final del tratamiento. Luego del sacrificio, se extrajo sangre periférica y corteza cerebral. Se midieron proteínas de interés por Western Blot y marcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, TNF α , PCR ultrasensible y Hsp70 plasmática) por ELISA. **Resultados:** se obtuvo una reducción significativa de la presión arterial sistólica, disminución de los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (NADPH oxidasa y nitritos) en sueros y una disminución de la expresión de WT-1, AT-1 e iNOS en corteza cerebral de ratas SHR. Por el contrario, la expresión de Hsp70 aumentó después del tratamiento. También se observó una corrección de los comportamientos anormales observados en ratas SHR tras el tratamiento. **Conclusión:** Estos resultados permiten sugerir propiedades antihipertensivas y antiinflamatorias de AEA nano-formulada. Esta novedosa formulación podría regular los procesos neuroinflamatorios a través de la vía AT-1-Hsp70-iNOS y eventualmente mejorar diferentes alteraciones conductuales en ratas SHR.



8-PROTAGONISMO ANTIHIPERTENSIVO DE UNA INÉDITA PLATAFORMA NANOTECNOLÓGICA CON IMPACTO SOBRE EL REMODELADO CARDÍACO

SANZ R¹, MARTÍN GIMÉNEZ V², MAZZEI L¹, GARCÍA MENÉNDEZ S¹, DIEZ E³, PRADO N³, MANUCHA W^{1,4}

1- Laboratorio de Farmacología Experimental Básica y Traslacional. Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

2- Instituto de Investigación en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas y Tecnológicas, Universidad Católica de Cuyo, Sede San Juan, Argentina.

3- Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

4- Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Consejo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (IMBECU-CONICET), Argentina. e-mail: wmanucha@yahoo.com.ar

Introducción: La hipertensión arterial (HTA) determina cambios como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Se investigan moléculas endógenas con potencial terapéutico como la anandamida (AEA). Nuestro laboratorio trabaja en la fabricación de nano-plataformas de liberación controlada. Así logramos sintetizar, caracterizar y establecer la actividad biológica de nano-partículas de AEA obtenidas por electro-pulverización. Diseñamos nano-andamio con AEA, el cual se utilizó en esta investigación.

Objetivos: Evaluar en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) tratadas con AEA nano-formulada, los cambios hemodinámicos, estructurales, funcionales cardíacos y los marcadores inflamatorios.

Material y Métodos: Ratas macho (N=10 por grupo, 250-300 gr) normotensas (WKY) y SHR, tratadas o no con AEA nano-formulada en policaprolactona épsilon (AEA/PCL, 5 mg/Kg, IP), 1 dosis semanal durante 4 semanas. Previo y finalizado el protocolo farmacológico (según corresponda), determinamos presión arterial sistólica (PAS, CODA), peso corporal y cardíaco, ecocardiograma bidimensional, ECG y marcadores inflamatorios. Se realizó analítica, peso e histología cardíaca, tamaño ventricular en eje largo y corto, según Teichholz para el cálculo de función ventricular (FV), también superficie corporal e índice de masa ventricular (IMV).

Resultados: La AEA/PCL en SHR logró revertir todas las alteraciones observadas en SHR sin tratar como la elevación de marcadores inflamatorios (IL-1, IL-6, FNT α , PCR ultrasensible y Hsp70 plasmática; $p < 0,05$), PAS (180 ± 10 vs. 130 ± 8 mmHg; $p < 0,01$), HVI ($1,746 \pm 0,062$ vs. $1,236 \pm 0,18$; $p < 0,01$). No objetivamos cambios en la FV ($85,76 \pm 1,33$ vs. $83,72 \pm 2,75$; $p = \text{NS}$). Tampoco verificamos cambios al comparar WKY tratadas respecto a WKY sin tratar. Destacamos un menor IMV cuando relacionamos superficie y peso en SHR con AEA/PCL respecto a SHR sin tratar.

Conclusion: Los efectos positivos de AEA/PCL en SHR abren un nuevo capítulo para el desarrollo de alternativas terapéuticas antihipertensivas.



9-NANOPLATAFORMAS LIPOSOMALES PORTADORAS DE DOXORUBICINA: CALIDAD POR DISEÑO PARA OPTIMIZAR SU FUNCIONALIZACIÓN CON NANOPARTÍCULAS DE ORO Y EVALUACIÓN DE SU EFICACIA ANTITUMORAL

Torres J.^{1,2,3}, Calderón-Montaña J., Prieto-Dapena F., López-Lázaro M., Longhi M., Rueda M., Rabasco A., González-Rodríguez M.^{1*}, García M.^{2,3*}

¹Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. C/ Prof. García González, 2. 41012 Sevilla. España. *malugoro@us.es

²Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina.

³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, UNITEFA. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina. *mgarcia@unc.edu.ar

Los liposomas (Lip) son nanosistemas altamente biocompatibles. Dependiendo de su composición, se pueden desarrollar Lip termosensibles como portadores de fármacos anticancerígenos. Estudios previos permitieron el diseño y desarrollo de una nanoplataforma liposomal cargada con doxorubicina (Dox) y funcionalizada con nanopartículas de oro (AuNPs-L-Dox).

El objetivo de este trabajo es racionalizar el diseño experimental para funcionalizar los L-Dox con AuNPs aplicando calidad por diseño (QbD) y evaluar el desempeño de las nanoplataformas liposomales optimizadas como portadoras de Dox.

Se utilizó un diseño de Taguchi para evaluar diferentes variables: relación L-Dox:AuNPs y condiciones de anclado (tiempo de agitación, temperatura y periodo post-funcionalización), y se analizaron diferentes propiedades interfaciales: diámetro hidrodinámico (dH), índice de polidispersión (PDI), potencial electrocinético (Z) y eficiencia de cargado de Dox (%EE). A partir de estos resultados se desarrolló una nanoplataforma liposomal optimizada. Posteriormente, se estudió la liberación *in vitro* en diferentes condiciones biorrelevantes y se evaluó la eficacia antitumoral (células de cáncer de ovario SK-OV-3) a temperatura fisiológica e hipertermia inducida por irradiación.

En la funcionalización, la proporción L-Dox:AuNPs 8:3 fue óptima y requirió 3 min y 42 °C. Los AuNPs-L-Dox presentaron dH = 516 nm, PDI < 0,4; Z = 9,85 mV y %EE = 80 ± 2 %. Dox se liberó de manera controlada en condiciones fisiológicas y su liberación se activó en condiciones de hipertermia y medio ácido (microambiente tumoral simulado). Los sistemas AuNPs-L-Dox exhibieron actividad antitumoral concentración-dependiente y la irradiación incrementó su efecto.

La estrategia de QbD permitió optimizar el proceso de funcionalización y el desarrollo de nanoplataformas liposomales con capacidad de respuesta fototérmica, lo cual demuestra su utilidad en terapias de hipertermia óptica en la nanomedicina del cáncer.



10-NANOGELES pH-SENSIBLES COMO SISTEMAS DE TRANSPORTE Y LIBERACIÓN DE TAMOXIFENO

Torres J., Zgaib L, Cuggino J., Longhi M., García M. ^{1,2*}

¹Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina.

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, UNITEFA. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina.

*mgarcia@unc.edu.ar

El cáncer de mama tiene alta prevalencia y es la principal causa de muerte por tumores en mujeres. Tamoxifeno (TMX) es uno de los fármacos de elección para su tratamiento; sin embargo, presenta algunas propiedades desfavorables que limitan su utilidad clínica y que pueden ser superadas mediante la aplicación de la nanotecnología farmacéutica. El gradiente de pH entre los tejidos normales y tumorales puede utilizarse como estímulo interno para desencadenar la liberación de TMX transportado en nanosistemas.

El objetivo de este trabajo es evaluar un nanogel (NG) pH-sensible, sintetizado a partir del polímero poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico), como portador de TMX (NG-TMX).

Se desarrolló un NG-TMX_{20%} en el cual TMX neutralizó el 20% de los grupos -COOH del polímero. Se evaluaron sus propiedades interfaciales: diámetro hidrodinámico (dH), índice de polidispersión (PDI) y potencial electrocinético (Z), y la eficiencia de cargado (DLE) y carga de TMX (DLC). Se realizaron estudios de liberación *in vitro* a 37 °C en medios biorrelevantes a pH 7,4 y 5,1 (plasma extracelular y microambiente tumoral simulados, respectivamente). Se realizaron estudios preliminares para evaluar la eficacia antitumoral frente a distintas líneas celulares de cáncer de mama.

Se obtuvieron DLE>80% y DLC=18,3%. Las dispersiones acuosas de NG-TMX_{20%} fueron estables en el tiempo, almacenadas a temperatura ambiente, y mantuvieron propiedades comparables a las muestras frescas (día 0: dH=(471 ± 49) nm y Z=-34 mV; día 75: dH=(514 ± 37) nm y Z=-32 mV, con PDI aceptables (<0,3)). Los NG-TMX_{20%} controlaron la liberación de TMX hacia ambos medios de liberación. El medio ácido desencadenó la liberación de TMX, lo que confirma que el NG presenta respuesta sensible al pH. Los estudios en cultivos celulares demostraron el efecto anticancerígeno del TMX nanotransportado.

Las propiedades prometedoras de los NG-TMX_{20%} alientan a continuar su estudio para ser utilizados en la nanomedicina del cáncer de mama.



11-NANOCRISTALES Y DISPERSIONES SÓLIDAS DE ALBENDAZOL MEDIANTE TECNOLOGÍA DE IMPRESIÓN 3D MESO-PP PARA EL DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA VIA ORAL

Lopez-Vidal, L.¹; Real, J.¹; Real, D.²; Camacho, N.¹; Paredes, A.³; Palma, S.¹

¹ Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

² Universidad de Chile – Centro de Estudios Avanzados de Enfermedades Crónicas, Chile

³ School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Medical Biology Centre

Mail autor principal : l.lopezvidal@unc.edu.ar

Albendazol (ABZ) posee biodisponibilidades erráticas debido a su baja solubilidad y correspondiente baja absorción. Los nanocristales (NC) y las dispersiones sólidas (DS) son métodos utilizados para mejorar esta problemática, sin embargo, ambos enfoques presentan dificultades para vehiculizarse en formas farmacéuticas sólidas (FFS). En este trabajo se combinaron NC y DS con impresión 3D (i3D) MESO-PP (Melting Solidification Printing Process) con el objetivo de mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de ABZ. Utilizando ABZ y Poloxamer 188 (P188) (1:1), un molino de perlas y secado por aspersión se obtuvo ABZ-NC. La DS se preparó fundiendo ABZ y P188 a 63°C en relación 1:1. Con una impresora 3D MESO-PP y una tinta con Peg 1500 y Propilenglicol se obtuvieron los impresos (3DT) con ABZ-NC y con ABZ-DS. Se caracterizaron los ABZ-NC en términos de tamaño e índice de polidispersidad (PDI) con Dispersión dinámica de la luz (DLS). Mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), termogravimetría (TGA), difracción de rayos X (RX), e infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se evaluaron propiedades físico-químicas. El ensayo de disolución se llevó a cabo siguiendo el método II de la USP. Se obtuvieron 3DT con 25% de fármaco puro ABZ en forma de NC y de DS de manera efectiva. Los ABZ-NC tuvieron 455 nm (PDI 0,256). Los análisis DSC, TGA, XRD y FT-IR demostraron que ABZ permaneció sin cambios físico-químicos en ambos procesos. A 15 min del ensayo de disolución se observó una liberación mayor al 85% para los 3DT-NC y 3DT-DS en comparación con un 25% de los ABZ-NC en cápsulas (NC-C) y un 4% de 3DT control de fármaco puro. Los 3DT con NC y DS exhibieron un comportamiento de disolución in vitro similar entre sí (factor de similitud $f_2 > 50$) y mejorado en comparación con ABZ-NC-C ($f_2 < 31$). Según lo observado, la obtención de 3DT-NC y 3DT-DS mediante i3D MESO-PP permitió obtener FFS factibles de ser administradas por vía oral con mejoría de los perfiles de disolución.



12-DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE IMPRESOS 3D DESTINADOS A TERAPIA FOTOTÉRMICA. COMBINACIÓN DE ESTEREOLITOGRAFÍA Y NANOPARTÍCULAS DE ORO DE DIFERENTE MORFOLOGÍA PARA POTENCIALES APLICACIONES EN DRUG DELIVERY.

Torres Fredes, I.^{1,2*}; Cortés, E.^{1,2*}; Kogan, M.^{1,2}; Real, D.A.^{1,2*}

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santos Dumont 964, Independencia, Santiago 8380494, Chile;

²Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas, ACCDiS, Santiago, Chile;

*Correspondencia: daniel.real@ciq.uchile.cl;

Las nanopartículas (NPs) de oro generan calor al ser irradiadas gracias a sus propiedades plasmónicas. Esta propiedad es dependiente del tamaño y de la morfología de las partículas, pudiendo aplicarse esto a la liberación controlada de activos con el objetivo de reducir los efectos secundarios y evitar la liberación prematura en sitios no específicos. Los métodos de impresión en 3D permiten combinar múltiples materiales en un mismo dispositivo y adaptar las formulaciones a geometrías innovadoras, difíciles de conseguir con otros métodos. En este sentido, la estereolitografía es la técnica 3D que presenta la mayor definición y que presenta la ventaja de trabajar en solución, sin aplicar temperatura, siendo esto favorable para la incorporación de nanosistemas dentro de los materiales impresos. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la inclusión de NPs de oro de 2 morfologías distintas, Nanoesferas (NEs) y Nanobarras (NBs), en matrices poliméricas mediante la técnica de impresión 3D de Estereolitografía, para permitir la liberación controlada de fármacos gracias a la irradiación a dos longitudes de onda diferentes (532nm y 1064 nm). Se obtuvieron NSs con un tamaño de 20 nm y un plasmon a 520 nm, y NBs con un largo de 58,6 nm, un ancho de 9,3 nm (relación de aspectos 6,3) y un plasmon a 1060nm. Como fármaco modelo se utilizó la Niclosamida. Se utilizaron mezclas ternarias combinando un fotopolímero (PEGDA 250), un cosolvente (PEG400) y agua (donde se resuspendieron los nanosistemas). Mediante el software DesignExpert se desarrolló un diseño de mezclas simple evaluándose la solubilidad del fármaco en las mezclas ternarias y determinándose cuales eran los materiales que permitían controlar la liberación del activo solo frente a la irradiación con la longitud de onda deseada. Luego se optimizaron 2 materiales para lograr la menor liberación sin irradiación y la mayor irradiación luego de 15 minutos de exposición a las longitudes de onda en estudio. Por último, se formularon dispositivos bicapa combinando matrices con NEs y matrices con NBs, evaluándose la capacidad de liberar de forma controlada el fármaco. El dispositivo optimizado bicapa podría aplicarse a la liberación controlada de activos destinados a terapia fototérmica, pudiéndose adaptar la geometría de este para su uso por diferentes vías de administración.



13-3D PLA FDM-PRINTED SCAFFOLDS AS A CARRIER FOR NANOCRYSTALS

Barrientos B.1, Lopez-Vidal L.1, Real D.A.2, Real J.P.1, Palma S.D.1.

- 1 UNITEFA – CONICET ; Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (CP 5000).
- 2 Advanced Center for Chronic Diseases ; Universidad de Chile, Chile.

Autor correspondiente: brunoabarrientos@gmail.com

Entre distintas estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos, formularlos como nanocristales (NCs) se ha convertido en una de las preferidas. Si bien es una técnica eficaz, los NCs son difíciles de incorporar en Formas Farmaceuticas Solidas (FFS) para poder utilizarlos por vía oral, sublingual o como bucodispersables, principalmente debido a su mala fluidez como polvos y a la dificultad para ser comprimidos o agregados mediante fuerzas externas, lo que desfavorece su procesamiento industrial. Con eso en vista, este trabajo se centró en buscar vehicular NCs en una FFS que permita su administración, utilizando una impresora 3D de Deposición de Material Fundido (FDM) y un polímero biocompatible como PLA. Para lograrlo se preparó una nanosuspensión de fármaco modelo utilizando Nanomolienda Asistida por Microesferas (NAM) y un molino de escala de laboratorio (NanoDisp®). Los “scaffolds” se diseñaron en base a un cilindro sólido y fueron “cortados” por el software para que solo exhiban sus rellenos. Los patrones de relleno elegidos fueron zigzag (ZZ) y giroide (G), de acuerdo a su disposición geométrica y fueron utilizados en porcentajes del 20, 30, 45 y 60 % para comparar. El método de carga consiste en sumergir los impresos en la nanosuspensión, congelarlos y liofilizar el conjunto, logrando que los NCs secos queden adsorbidos en las cavidades del relleno. Como se esperaba, el patrón y el porcentaje de relleno afectan la capacidad de carga y su uniformidad. En promedio, los scaffolds de 20, 30, 45 y 60 % cargaron 11 ± 2 , 5.8 ± 1.1 , 4.3 ± 1.6 y 5.6 ± 1.7 (ZZ) y 15.2 ± 0.3 , 13.7 ± 1.1 , 7.3 ± 2.4 y 5.7 ± 1.5 (G) mgs de NCs, respectivamente, mostrando mayor carga los dispositivos giroides de bajo porcentaje de relleno. En ensayos de disolución, todos los dispositivos mostraron liberación inmediata alcanzando valores del 85% en menos de 5 minutos, determinando que el sistema de carga mediante scaffolds impresos por FDM representa una estrategia prometedora para vehicular NCs en FFS para la vía oral y sublingual.



14-DESARROLLO DE NANOSISTEMAS PORTADORES DE GALEINA BASADOS EN NANOPARTÍCULAS PROTEICAS Y SU POSIBLE APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Tettamanti C¹, Martínez S¹, Almirón R², Bracamonte G³, Allemandi D¹, Antonino M², Lorenzo A², Bignante E^{2*}, Quinteros D^{1*}.

1-Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas UNC, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.

2-Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra (INIMEC) CONICET, Universidad Nacional de Córdoba. Friuli 2434, 5016-Córdoba, Argentina.

3-Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC). Centro Laser del INFIQC, y Departamento de Química Orgánica del INFIQC, Facultad de Ciencias Químicas UNC, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.

ceciliatettamanti@mi.unc.edu.ar

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa donde ocurre una acumulación de la proteína β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro, generado por el clivaje de la proteína precursora de amiloide (APP), lo que inicia una cascada de eventos dando lugar al daño neuronal y la formación de placas amiloides características. El potencial terapéutico de la Galeína (GAL) se basa en estudios previos realizados *in vitro*, en los cuales se evidenció que este fármaco atenúa el procesamiento exacerbado de APP evitando la formación del complejo $\beta\gamma$ y se observó que la muerte y distrofia disminuyen en gran medida. En este trabajo, se presenta la síntesis nanopartículas (Np) de albúmina sérica humana fluorescentes cargadas con GAL (NpASH-EB-GAL) como una estrategia nanotecnología para superar inconvenientes relacionados a propiedades físicas de GAL, como su solubilidad, y así, modular su liberación y aumentar su biodisponibilidad a nivel cerebral. Las Np fueron sintetizadas por el método de desolvatación y estabilización térmica. La incorporación de Azul de Evans (EB) y GAL registró interesantes propiedades ópticas que fueron observadas por Microscopía de Fluorescencia Láser evidenciando una nueva entidad nanométrica con usos potenciales para aplicaciones de biofotónica y neurofotónica. Este sistema se caracterizó mediante Diffraction Light Scattering obteniéndose un tamaño promedio de 265nm, un PDI=0,8 y un potencial Z de -53mV, lo que sugiere que las Np tienen un tamaño homogéneo y una alta estabilidad. La eficiencia de encapsulación fue de 25%. Mediante Microscopía Confocal de Fluorescencia, se observó que las Np son capaces de ingresar a células en cultivo (N2a y neuronas corticales de rata 10 DIV) y de adherirse a las fibras de $A\beta$ 40. Se demostró que NpASH-EB-GAL son efectivas para reducir la interacción de APP con la enzima BACE1 con igual eficiencia que lo hace GAL libre en cultivos de N2a. Además, tienen la capacidad de reducir la distrofia neurítica y la pérdida de sinaptofisina inducida por $A\beta$ en neuronas corticales primarias. Sorpresivamente, se observó que NpASH-EB produce el mismo efecto neuroprotector. Estos resultados demuestran que NpASH-EB-GAL son eficaces para reducir la toxicidad de $A\beta$ en modelos *in vitro*, con potencial utilidad y eficacia para detener la deposición y la neurodegeneración observada en los modelos animales de la EA.



15-ESTUDIOS DEL EFECTO DE LA NANOMETRIZACIÓN SOBRE LA SOLUBILIDAD Y PERMEACIÓN *IN VITRO* DE MELOXICAM.

Solari M, Pegoraro D, Martínez V, Cabañez S, Alvarez M, Olivella M.
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Ejército de los Andes 950, San Luis. olivella@unsl.edu.ar

Meloxicam (MLX) es un ingrediente farmacológicamente activo (IFA) inhibidor de la ciclooxigenasa del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, derivado del oxicam. Es indicado para el tratamiento de osteoartritis, también es usado como analgésico. La nanometrización es un recurso tecnológico ampliamente utilizado mediante el cual, por la disminución del tamaño de partículas, se obtienen mejores resultados en cuanto a la solubilidad. Se realizaron estudios comparativos de la solubilidad de MLX polvo y MLX nanometrizado (MLX-NM) a tres temperaturas (25°C, 32°C y 37°C) en 5 solventes: agua, propilenglicol, etilenglicol, etanol e isopropanol. Los sistemas nanometrizados evidenciaron mejorar la solubilidad relativa del IFA, indistintamente de la temperatura de análisis. La solubilidad molar de MLX en agua: $1,09 \cdot 10^{-3}$ M a 25°C; $1,50 \cdot 10^{-3}$ M a 32°C; y $1,05 \cdot 10^{-3}$ M a 37°C. De MLX-NM: $3,83 \cdot 10^{-3}$ M a 25°C; $7,74 \cdot 10^{-3}$ M a 32°C; y $5,46 \cdot 10^{-3}$ M a 37°C. A partir de estos resultados, se llevaron a cabo experimentos de permeación de soluciones saturadas de MLX-agua y MLX-NM-agua, con la finalidad de analizar la difusión del IFA a través de una membrana, en un solvente ampliamente utilizado como vehículo en formulaciones farmacéuticas. Se diseñó un sistema *in vitro*, el cual permitió determinar parámetros físico químicos tales como flujo, coeficientes de difusión y permeación. Los estudios se llevaron a cabo utilizando celdas de difusión tipo Franz, y membranas sintéticas durante 8 h. Las cantidades acumuladas de MLX y MLX-NM permeado fueron cuantificadas mediante HPLC-UV (n=6). Esta estrategia farmacéutica orienta hacia la solución de problemas terapéuticos (relacionados a la solubilidad en agua del IFA) para optimizar la administrar tópica e incrementar la disponibilidad de MLX.



16-NANOPARTÍCULAS DE ALBÚMINA SÉRICA HUMANA CARGADAS CON MELATONINA COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA TRATAR ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS OCULARES

Martínez S.¹, Inda A.¹, Bessone C.¹, Ribotta N.², Luna J.², Allemandi D.¹, Quinteros D.¹

1- Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas - Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET . Córdoba-Argentina.

2-Área de Cirugía Vítreo y Retina, Centro Privado de Ojos Romagosa S.A. Fundación VER. 5000-Córdoba, Argentina

*Correspondencia: [sofia.martinez@unc.edu.ar](mailto:safia.martinez@unc.edu.ar)

La albúmina sérica humana (ASH) se caracteriza por ser una proteína no tóxica, biodegradable y sin actividad antigénica. El desarrollo de sistemas nanométricos de ASH permite incorporar y transportar fármacos insolubles como la melatonina (Mel), la cual posee propiedades antiapoptóticas y antioxidantes, prometedoras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas oculares. Las nanopartículas de ASH cargadas con Mel (Np-ASH-Mel) se sintetizaron mediante un método combinado entre procesos de desolvatación y estabilización térmica, posteriormente se llevó a cabo una caracterización fisicoquímica y se analizaron sus propiedades biofarmacéuticas. Teniendo en cuenta la alta sensibilidad de los tejidos oculares, se realizó un estudio de irritación *in-vivo* en conejos albinos, donde se evaluaron efectos secundarios generados a partir de la administración subconjuntival de Np-ASH-Mel. Asimismo, se evaluó el efecto neuroprotector de la formulación, mediante la inducción de un modelo de degeneración retiniana en conejos mediante la coadministración de agentes oxidantes como glutamato y L-butionina-S,R-sulfoximina que desencadenan la apoptosis por citotoxicidad y estrés oxidativo principalmente de las células ganglionares de la retina. Se obtuvieron dispersiones coloidales blanquecinas de tamaño nanométrico (≈ 200 nm), de forma esférica y población monodispersa, capaces de liberar Mel de manera prolongada. Durante las primeras 24h posteriores a la administración subconjuntival de Np-ASH-Mel, se observó solo una ligera irritación, lo cual indica que la formulación es compatible para la aplicación por esta vía. Asimismo, se evidenció un “reservorio” de formulación en el espacio de inyección subconjuntival, el cual disminuyó de tamaño con el tiempo hasta desaparecer a los 7 días. Finalmente, la formulación sugirió un efecto neuroprotector de las células ganglionares de la retina, al ser evaluadas en el modelo de degeneración retiniana utilizando técnicas histológicas e inmunohistoquímicas.



BIOTECNOLOGIA FARMACEUTICA

17-AISLAMIENTO Y SELECCIÓN DE LACTOBACILOS HOMÓLOGOS BENEFICOS PARA DISEÑAR FORMULAS PROBIOTICAS PARA CACHORROS CANINOS.

Carrasco N, LeBlanc JG, Nader-Macias MEF

Centro de Referencia para Lactobacilos.

Chacabuco 145. T4000ILC, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

ncarrasco@cerela.org.ar, fatynader@gmail.com

El microbioma cumple una multiplicidad de funciones fisiológicas y de desarrollo relacionadas con la salud del hospedador, y puede desequilibrarse por múltiples factores que promueven infecciones tratadas con antibióticos, con efectos adversos y generación de resistencia antimicrobiana. Las bacterias lácticas (BL) son los microorganismos predominantes en diferentes tractos y mucosas caninas, y se incluyen en fórmulas probióticas. Este trabajo se dirige a realizar el relevamiento de diferentes propiedades benéficas de BL aisladas de leche materna y materia fecal de cachorros caninos, para avanzar en el diseño de una fórmula probiótica homóloga con BL reconstituyentes de la microbiota intestinal y benéficas para la salud canina. Se realizó el aislamiento de BL de madres lactantes y materia fecal de cachorros, la identificación fenotípica y relevamiento de propiedades benéficas: a) características de superficie (hidrofobicidad, autoagregación, biofilm), b) producción de sustancias antagonicas (ácidos orgánicos, peróxido de hidrogeno y bacteriocinas), exopolisacáridos-EPS y vitaminas (B2 y B9) c) enzimas benéficas (amilasa, celulasa y feruloilesterasa) e d) inocuidad (gelatinasa y lecitinasa).

La hidrofobicidad se determinó por partición en solventes orgánicos (xileno y tolueno), la autoagregación por espectrofotometría, y la formación de biofilms en microplacas de poliestireno. Las sustancias inhibitorias por difusión en placa frente a patógenos específicos, las enzimas benéficas en MRSagar-almidón, MRS-carboximetilcelulosa y MRS-feruloil. Los EPS se ensayaron en medios con diferentes azúcares y las vitaminas en caldos Riboflavin Assay y Folic Acid Casei.

De 140 aislados, se seleccionaron 79 BL que se estudiaron junto a otras 21 BL disponibles en el grupo: 13 cocos y 87 bacilos (17 de leche materna y 62 de materia fecal de cachorros). El relevamiento de sus propiedades evidenció: 25% con alta hidrofobicidad y 15% media; 13% autoagregantes; 27% productores de sustancias inhibitorias (11% ácidos orgánicos, 10% peróxido de hidrogeno y 6% bacteriocinas); 20% con actividad celulasa y 19% actividad feruloilesterasa. Ningún aislado expresó enzimas relacionadas con factores de virulencia. En base a los resultados se preseleccionaron 60 BL con propiedades compartidas en las que se ensayó: formación de biofilm, producción de EPS y vitaminas. La mayor formación de biofilm se evidenció en medios sin Tween 80, característica cepa-especifica. El 12% de aislados produjo EPS en MRS+glucosa, 25% en MRS+sacarosa y 27% en MRS+lactosa. El 60% creció en medio sin folato, mientras que el 53% en medio carente de riboflavina.

Los resultados obtenidos permiten seleccionar las BL que comparten propiedades para su identificación genotípica, de manera de continuar con el diseño de fórmulas probióticas con cepas homologas para la salud de cachorros caninos.



18-COMPATIBILIDAD DE BACTERIAS LÁCTICAS AUTÓCTONAS BENÉFICAS Y EXTRACTOS VEGETALES PARA DISEÑAR UNA FÓRMULA FITOBIÓTICA PREVENTIVA DE INFECCIONES DEL TRACTO REPRODUCTIVO BOVINO

Miranda M., Nader-Macías M.

Centro de Referencia para Lactobacilos.

Chacabuco 145. T4000ILC, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

hmiranda@cerela.org.ar, fnader@cerela.org.ar

Existe un interés renovado en la aplicación de productos a base de fitocompuestos, prebióticos y probióticos, que se aplican a diferentes hospedadores y ejercen una amplia variedad de efectos benéficos en la salud. El microbioma del aparato reproductor bovino se desequilibra por múltiples motivos, favoreciendo la entrada y proliferación de microorganismos patógenos, que general infecciones tratadas con antibióticos que ejercen efectos adversos y resistencia antimicrobiana. Se propone el diseño de "fitobióticos" que combinan fitocompuestos y probióticos, y se determinó la compatibilidad de bacterias lácticas autóctonas benéficas (BALB) con extractos de plantas, prebióticos y vitaminas, para incorporarlos a fórmulas intravaginales con actividad preventiva-terapéutica. Se evaluaron nueve cepas BALB aisladas de diferentes mucosas bovinas frente a nueve fitocompuestos (*Allium sativa*, *Vaccinium myrtillus*, *Atropa belladonna*, *Echinacea angustifolia*, *Matricaria recutita*, *Hamamelis virginiana*, *Handroanthus impetiginosus*, *Larrea divaricata* y *Plantago major*), dos prebióticos (jarabe de maíz e inulina) y cuatro vitaminas (A, B5, B7 y B12). La compatibilidad se determinó por difusión en agar, y el efecto de los fitocompuestos sobre el crecimiento de BALB en microplacas. El crecimiento de todas las cepas fue afectado por algunos fitoextractos, estimulando o inhibiendo. En el método cualitativo, vitA (7.5mg/ml) afectó a *L.johnsonii*-CRL1702. La cinética de crecimiento de BALB con fitocompuestos indica un efecto dependiente de cepa y fitocompuesto. Lapacho y Malva estimulan a la mayoría de las cepas, mientras que Ajo y Belladona inhiben su crecimiento. Los fitoextractos no inhibieron a la mayoría de patógenos responsables de endometritis. Por otra parte, la mayor concentración de compuestos fenólicos se detectó en Echinacea, Lapacho y Llantén; y la mayor actividad antioxidante en Ajo, Arándano y Manzanilla (<60%). Los resultados obtenidos son novedosos y permitirán avanzar en el diseño de fórmulas fiobióticas que combinan extractos naturales con bacterias lácticas probióticas para su aplicación en la prevención/terapia de metritis bovina en veterinaria.



19-OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UNA MEMBRANA DE COLÁGENO ENTRECruzADA QUÍMICAMENTE DE LENTA REABSORCIÓN PARA REGENERACIÓN TISULAR GUIADA.

Camacho N.^{1,2}, Rodriguez M.³, Moya D.⁴, Gonzalez A.⁵, Galiano M.⁴, Murature M.⁴, Murature D.⁴, Álvarez Igarzabal C.³, Rodriguez I.^{3,6}, Palma S.^{1,2}

- 1- Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- 2- Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- 3- "Cátedra B" de Histología e Ingeniería Tisular, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- 4- Inbiomed SA, Córdoba, Argentina.
- 5- Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada (IPQA, CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
- 6- Departamento de Histología y Grupo de Ingeniería Tisular, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

Email del autor: ncamacho@unc.edu.ar

Objetivo: determinar la funcionalidad y biocompatibilidad de una nueva membrana de colágeno entrecruzada (M_e) diseñada para prolongar el tiempo de reabsorción respecto al producto de origen (M_o) (TISSUM SUS-MEM®).

Métodos y resultados: Se analizaron las propiedades de relevancia funcional en una nueva membrana entrecruzada. Se midieron propiedades mecánicas, de acuerdo a normas ASTM D882-02 y F1306-90, y se constataron diferencias significativas ($p < 0,05$) por disminución de la elongación máxima al quiebre, de $37,18 \pm 3,29\%$ a $13,45 \pm 1,70\%$, y resistencia a la tracción, de $1,68 \pm 0,23$ MPa a $0,84 \pm 0,41$ MPa, así como un aumento de la carga de punción de $0,35 \pm 0,03$ N a $0,62 \pm 0,03$ N. Para analizar la biocompatibilidad se cultivaron membranas de 5 mm de diámetro en conjunto con fibroblastos gingivales humanos en una concentración de 1×10^4 cél/ml de medio DMEM. El control positivo (C_p) fue DMEM y el negativo (C_n) tritón 2%, se analizó la viabilidad celular por determinación de ADN libre. La concentración obtenida a las 24 hs fue de $141,92 \pm 3,54$ para C_p ; $467,77 \pm 1,4$ C_n ; $155,92 \pm 6,4$ M_o ; $151,19 \pm 6,32$ M_e ; y a las 72 hs $154,34 \pm 1,85$ C_p ; $483,83 \pm 25,86$ C_n ; $181,11 \pm 30,33$ M_o ; $188,5 \pm 11,67$ M_e . En ambos tiempos se corroboró un aumento significativo ($p < 0,05$) respecto al C_p . Se llevó a cabo un ensayo de implantación en conejos de acuerdo a la norma ISO 10993-6 en el CMC-CONICET. En dos grupos de 12 animales se implantaron M_o y M_e , por 16 semanas se monitoreó el estado de salud general, peso y parámetros bioquímicos que no mostraron diferencias significativas entre grupos. Se sacrificaron 4 animales de cada grupo en las semanas 4, 8 y 16 y se recolectaron los tejidos para evaluar la respuesta histopatológica local. Durante la necropsia no se encontraron restos de la M_o para los tiempos evaluados mientras que M_e se encuentra adherida hasta las 16 semanas. Se realizó un scoring semicuantitativo de las lesiones microscópicas para evaluar el efecto inflamatorio con los siguientes resultados para 4, 8 y 16 semanas: M_o $6,75 \pm 5,68$; $6,50 \pm 5,07$ y $3,00 \pm 1,15$; M_e $7,25 \pm 5,85$; $8,50 \pm 1,00$ y $5,25 \pm 3,50$. A partir de la semana 8 se observa un aumento significativo ($p < 0,05$) para M_e .

Conclusión: se obtuvo un producto entrecruzado con mayor permanencia en el sitio de implante que presenta características distintas al original pero que no comprometen el modo de uso ni su biocompatibilidad.

ORGANIZAN



ADHIEREN

74-DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ELISA INDIRECTO PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS GENERADOS POR UN CANDIDATO VACUNAL PARA COVID-19 BASADO EN UNA MEZCLA DE PROTEÍNAS "SPIKE" TRIMÉRICAS RECOMBINANTES RELACIONADAS A TRES VARIANTES DE SARS-COV-2.

Marelli B, Santiago G, Diaz PU, Ortega H ¹.

Centro de Medicina Comparada, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL), R. P. Kreder 2805, 3080 Esperanza, Santa Fe, Argentina / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET). Argentina.

hhortega@fcv.unl.edu.ar

Los inmunoensayos son métodos analíticos basados en anticuerpos para el análisis cuantitativo/cualitativo de diferentes moléculas, y utilizados para diagnóstico, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Son ensayos seguros, con alta especificidad, sensibilidad y eficiencia. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un ELISA indirecto bajo BPL para evaluar la respuesta inmune humoral generada por un candidato vacunal trivalente, como parte de la evaluación preclínica del mismo para registro ante ANVISA. El candidato vacunal consistió en una mezcla equimásica de proteínas Spike triméricas recombinantes de las variantes D614G, Delta y Gamma de SARS-CoV-2, en una mezcla de adyuvantes y excipientes (formulación confidencial). Las muestras de suero analizadas provinieron de un estudio realizado en conejos neozelandeses (n=8/grupo). Los animales recibieron 3 dosis del candidato vacunal (mezcla de 30 µg de cada variante antigénica) en los días 0, 14 y 28. Muestras de suero fueron obtenidas a los días 0, 14, 30 y 42. Como control de activo se utilizó la solución de adyuvantes y excipientes y como control basal, PBS 1X. Un suero hiperinmune de conejo inoculado con la mezcla antigénica fue utilizado como control positivo. La respuesta inmune humoral generada por cada variante antigénica fue evaluada mediante ELISAs indirectos diseñados y validados para tal fin. Los resultados fueron expresados como el promedio de las sumatorias de las DO (450-650 nm) de las diluciones de suero evaluadas de todos los animales de un mismo grupo para cada tiempo; y como el % de reactividad de los sueros en relación al control positivo. Así se pudo determinar que la respuesta inmune generada por el candidato vacunal fue significativa respecto a los grupos controles ($p < 0.05$) hasta el final del ensayo. Los datos obtenidos fueron aceptados por la agencia regulatoria ANVISA, demostrando la importancia del desarrollo de ensayos bajo BPL para el registro de nuevos fármacos en diferentes países.

MENDOZA
GOBIERNOMinisterio de Salud,
Desarrollo Social y Deportes
Gobierno de la Provincia de Mendoza
Ciencia y TecnologíaUNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYOUNIVERSIDAD
MAZA

Universidad del Aconcagua



OTROS

20-DISEÑO ESTADÍSTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MICRONIZADOS DE PARED CELULAR DE LEVADURA MEDIANTE MOLIENDA HÚMEDA ASISTIDA POR MICROESFERAS

Brignone, S¹; Ravetti S²; Palma S¹.

¹UNITEFA-Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ, UNC, 5000-Córdoba, Argentina. ²CIT VM - Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas. UNVM, 5900-Villa María, Cba,

E-mail: s.brignone@unc.edu.ar

La molienda en húmedo es un proceso de reducción de tamaño de partícula en el que los sólidos se suspenden en un medio líquido. Los factores, de dicho proceso, que influyen en las características del producto final pueden ser identificados a través del diseño de experimentos. En el presente trabajo se postula obtener sistemas micronizados de pared celular de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* (PCLM), la cual presenta un tamaño inicial de 100 μm , mediante Molienda Húmeda Asistida por Microesferas (MHAM). Como una variante a este proceso se incorporó, en el medio líquido, un polímero de recubrimiento (Acryl-EZE[®]) para lograr un producto recubierto, de liberación retardada, en un solo paso (PCLM-Acryl-EZE[®]).

El diseño y desarrollo de los micronizados fue llevado a cabo en un molino a escala de laboratorio NanoDisp[®] (NanoDisp[®], Córdoba, Argentina). La optimización del proceso de producción se efectuó a través de un diseño factorial fraccionado, con cuatro factores de dos niveles cada uno (porcentaje de sólidos en suspensión (5 y 15% p/v), cantidad (12,5 y 37,5 mL) y tamaño (0,1-0,2 y 1,0-1,2 mm) del material de molienda y velocidad de agitación (40 y 60 Hz)), con grado de fraccionamiento 1/2, incluyendo 4 puntos centrales (2⁴⁻¹).

Mediante el empleo del diseño factorial fraccionado, se logró conocer las variables operativas más significativas en el proceso de MHAM. Asimismo, se logró determinar las condiciones que brindan un mejor rendimiento (77-87%), menor tamaño de partícula (13-15 μm) y menor ancho de la distribución de tamaño (0,8) tanto para PCLM como para PCLM-Acryl-EZE[®]. Además, se determinó que el agregado de Acryl-EZE[®] permite obtener una mejora en el rendimiento de molienda.



21-DISEÑO DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS POR IMPRESIÓN 3D PARA VEHICULIZAR IVERMECTINA

Briones Nieva C., Real J., Barberis E., Palma S., Gonzo E., Villegas M., Cid A., Romero A., Campos S., Bermúdez J.

INIQUI – UNSa – CONICET, Av. Bolivia 5150, Salta, Salta, brionesncintia@gmail.com

UNITEFA – UNC – CONICET Av. Medina Allende N°1998, sdpalma@unc.edu.ar

El uso de tecnología de impresión 3D permitirá avanzar en la producción bajo demanda de productos farmacéuticos con dosis personalizadas y otras características. El objetivo de este trabajo fue el diseño y evaluación de impresos oblongos gastroretentivos, usando la tecnología de impresión 3D. Las formas farmacéuticas (FF) se obtuvieron utilizando el proceso de impresión de solidificación por fusión (MESO-PP por sus siglas en inglés). Se preparó una única tinta combinando Gelucire e ivermectina (IVM) al 10%p/p de fármaco. Se obtuvieron impresos oblongos con diferentes espesores (70, 50 y 30%) tomando como referencia la FF de mayor tamaño (100% = 6 mm). Se evaluaron mediante análisis térmico (DSC y TGA), microscopía SEM y evaluación *in vitro* de los perfiles de liberación de IVM (37 °C, HCl 0.1 N, pH 1.2). De las pruebas de análisis térmico se determinó que el intervalo óptimo de impresión se encuentra entre 47 – 50 °C y que no se observa presencia de fármaco libre ($T_f=157$ °C). Los datos de liberación de IVM para los impresos de 100% y 70% mostraron una cinética dual con una primera fase en la que ajusta el modelo matemático Lumped. Este modelo indica que el mecanismo que predomina es una combinación de los fenómenos de difusión y transferencia. En una segunda etapa el perfil ajusta adecuadamente al modelo de Korsmeyer-Peppas, con valores del parámetro “n” (valores próximos a 1) que suponen un predominio del fenómeno de erosión. Mientras que los impresos al 50% y 30% se ajustan a una cinética lineal. Las velocidades iniciales de liberación para los impresos del 100% y 70% fueron 0.46, 0.34 %/min, mientras que para las FF de 50% y 30% fueron 0.39 y 0.47 %/min. El coeficiente de correlación fue superior a 0.98 en todos los casos lo que indica un buen ajuste de datos. Se lograron obtener comprimidos gastroretentivos que flotaron durante todo el ensayo *in vitro* y que podrían resultar una alternativa prometedora para administrar IVM de forma extendida en el tiempo.



22-EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A LUZ AZUL EN CÉLULAS DE RETINOBLASTOMA

Cancela, MB^{1,2}; Zugbi, S^{1,2}; Alaimo, A^{2,3}; Grecco, H^{2,4}; Carcaboso, MA⁵; Chantada, G^{2,6}; Schaiquevich, PS^{1,2}

¹Unidad de Tratamientos Innovadores, Hospital de Pediatría JP Garrahan. 1245

²Consejo Nacional de Investigaciones científicas y técnicas, CONICET, 1425

³Instituto de química biológica de la facultad de ciencias exactas y naturales, IQUBICEN, Universidad de Buenos Aires, 1428

⁴Instituto de física de buenos aires IFIBA, Universidad de Buenos Aires, 1428

⁵Instituto de Investigación Sant Joan de Deu, Departamento de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, 08950

⁶Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional, Universidad Austral. Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Universitario Austral. 1629

Email: belucancela@gmail.com

El retinoblastoma es el tumor ocular pediátrico más frecuente. Si bien en nuestro país la sobrevida global alcanza mas del 95% de los pacientes, el éxito depende de la enucleación del globo ocular afectado. Además, el estadio tumoral al diagnóstico se relaciona con la probabilidad de muertes relacionadas a metástasis tumoral, presentándose los pacientes con estadios más avanzados en países de medianos y bajos ingresos. La mayor frecuencia de presentación de la enfermedad más avanzada está relacionada con factores socio-económicos pero podrían existir también factores genómicos y ambientales como la exposición solar aun no estudiados. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la luz azul como subrogante de la luz ambiental en líneas celulares primarias de retinoblastoma. Para esto se sembraron 10^4 o 2×10^4 células de las líneas HSJD-07, HPG-RBT-12L y HPG-CSF-2 en placas de 96 pocillos las que fueron expuestas a una irradiancia de 1,3 mW/cm² durante 15 minutos y a una irradiancia de 0,78 mW/cm² por 30 minutos. Esto se repitió durante 5 días, y luego se evaluó la viabilidad celular por el ensayo de MTT. En el cultivo obtenido luego de la exposición (HPG-07exp) se evaluó el tiempo de duplicación y la sensibilidad celular a melfalán y topotecan.

Luego la exposición a la luz azul se observó que la viabilidad disminuía en aproximadamente un 80% en las tres líneas celulares. El tiempo de duplicación de las células HSJD-07exp (2,41 días) fue similar al obtenido por las células control sin exposición a la luz (2,32 días). Además, HPG-07exp presentó una sensibilidad a topotecan (9,33 nM) y a melfalán (0,70 μ M) similar a las del control sin exponer (11,12 nM y 0,49 μ M respectivamente).

En los modelos celulares de retinoblastoma evaluados bajo las condiciones experimentales analizadas, la luz azul como subrogante de la luz solar presenta un efecto citotóxico y no modifica las características fenotípicas ni la sensibilidad farmacológicas de los cultivos celulares.



23-EFECTO DE LA HIPERTERMIA *IN VITRO* SOBRE LA MORFOMETRÍA DE FOLÍCULOS PREANTRALES DE BOVINOS

Cardone, D. A.- Cáceres, A. R. R. - Sanhueza, M. A.- Laconi, M. R.

Laboratorio de fisiopatología ovárica, Instituto de medicina y biología experimental de Cuyo (IMBECU), CONICET. Av. Adrián Ruiz Leal s/n. Parque San Martín, Mendoza.

E-mail: mlaconi@yahoo.com, daniela.acardone@gmail.com

El estrés térmico se produce cuando los mecanismos de disipación del calor de un animal homeotermo se ven alterados por condiciones internas o externas. La reserva ovárica es un factor importante para el éxito reproductivo del ganado. Los efectos del estrés térmico sobre el desarrollo de los folículos antrales han sido bien estudiados, pero los factores que afectan a los folículos preantrales son todavía desconocidos. El objetivo de este estudio fue caracterizar los efectos de una breve exposición al estrés térmico *in vitro* sobre los folículos preantrales bovinos. Se aislaron fragmentos de corteza ovárica bovina y se incubaron durante 2 horas a una temperatura fisiológica (38,5°C) o de estrés térmico (41°C). Se incluyó un grupo no incubado para evaluar la validez del método de cultivo utilizado. Se registraron datos de morfometría de los folículos ováricos (diámetro y cantidad de las estructuras). Además, se analizó la presencia de marcadores de proliferación y degeneración de los folículos. El estrés térmico provocó una disminución significativa del número ($p < 0.0001$) y diámetro ($p < 0.0001$) de folículos primordiales en comparación con el grupo de control. Además, se encontró un aumento en el número de folículos degenerados ($p < 0.0001$), y una disminución del número de células de la granulosa ($p < 0.0001$) acompañado por una disminución de la proliferación celular ($p < 0.0001$). Los resultados obtenidos indican un efecto negativo del estrés térmico sobre una población folicular que se consideraba “resistente”. A modo de conclusión, el estrés térmico perjudica el rendimiento reproductivo de los bovinos y podría tener efectos a largo plazo, disminuyendo la reserva ovárica y la eficiencia reproductiva del ganado. Los resultados obtenidos son de utilidad para aportar evidencias sobre el efecto de la hipertermia en cultivos *in vitro* de fragmentos de corteza ovárica “*in situ*”.

ORGANIZAN



ADHIEREN

25-PRIMERA EVIDENCIA DE LA ACCIÓN DE DOS DERIVADOS, 4-PREGENENOS, DE PROGESTERONA SOBRE LINEAS CELULARES DERIVADAS DE CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO.

Sanhueza, M. A. - Cardone, D. A.- Cáceres, A. R. R.-Laconi, M. R.

Laboratorio de fisiopatología ovárica. Instituto de medicina y biología experimental de Cuyo (IMBECU), CONICET. Av. Adrián Ruiz Leal s/n. Parque San Martín, Mendoza, CP 5500.

E-mail: mllaconi@yahoo.com; licsanhuezama@gmail.com

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. Se detecta en estadios avanzados de la enfermedad siendo la forma de neoplasia ginecológica más letal. El papel de la progesterona en la carcinogénesis ovárica es controversial. La progesterona se metaboliza en los derivados 4-pregnenos, 3α -dihidroprogesterona y 20α -dihidroprogesterona. Estos derivados son activos y tienen efectos antitumorales en el cáncer de mama. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de los dos derivados 4-pregnenos sobre la proliferación celular y la migración tumoral de dos líneas celulares derivadas de carcinoma epitelial ovárico humano (IGROV-1 y SKOV-3). Para cumplir con el objetivo, se expusieron ambas líneas celulares a diferentes concentraciones de los derivados antes mencionados durante 72 h y se analizó la proliferación y migración mediante ensayo MTT, Ki67 y ensayo de herida, respectivamente. En ambas líneas, la 3α -dihidroprogesterona y la 20α -dihidroprogesterona redujeron significativamente la proliferación de líneas celulares de cáncer de ovario. En cuanto a la migración, un evento crítico en la formación de metástasis, ni la 3α -dihidroprogesterona ni 20α -dihidroprogesterona tuvieron efecto en ninguna de las líneas celulares estudiadas. Estos resultados son la primera evidencia de los efectos de los derivados de 4-pregnanos en el comportamiento biológico de estas dos líneas celulares derivadas de tumores de ovario. Es relevante comprender el rol de estos derivados de la progesterona en cáncer de ovario por sus eventuales implicancias en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de ovario, con el fin de proponerlos como nuevas alternativas terapéuticas.



26-ESTABILIDAD DE HISTIDINATO DE COBRE INYECTABLE EN VIALES MONODOSIS A TEMPERATURA AMBIENTE, BAJO REFRIGERACIÓN Y LUEGO DEL CONGELAMIENTO

Barbieri F¹, Guzmán ML¹, Luciani Giacobbe LC¹, Inga M², Bustos Fierro C³, Gavelli E³, Gasparotto A³, Ocaña AV³, Olivera, ME^{3a}.

1. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA) - Dpto. de Ciencias Farmacéuticas - Facultad de Ciencias Químicas - Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende s/n, Ciudad Universitaria.
2. Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba (CEPROCOR) - Ministerio de Ciencia y Tecnología de Córdoba.
3. Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Nacional de Clínicas.
*fiammabarbieri@mi.unc.edu.ar, *eugenia.olivera@unc.edu.ar

El Histidinato de Cobre inyectable (Hi:Cu) es una formulación huérfana de uso crónico en pacientes neonatos y pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Menkes. Se elabora en forma magistral mediante acomplejamiento *in situ* entre histidina y cloruro de cobre en proporción molar 2:1. El Hi:Cu se degrada por hidrólisis y oxidación y es termo- y fotolábil. Se ha informado una estabilidad de 14-52 días, basada en apreciaciones colorimétricas sin una valoración consistente de los niveles de Cu en solución. El incremento de la proporción de Hi podría estabilizar la formulación.

El objetivo de este trabajo fue comparar la estabilidad química de Hi:Cu 3:1 y 2:1 en diferentes condiciones de almacenamiento.

Se prepararon lotes de Hi:Cu 2:1 y 3:1 (500 µg/ml de Cu, pH 7,40±0,05) que fueron fraccionados en viales de vidrio tipo 1, con cierre hermético y protegidos de la luz. Cada lote fue dividido en 3 grupos almacenados a temperatura ambiente (A), en heladera (H) y en H luego de 60 días en freezer (HF). La valoración de Cu se realizó mediante absorción atómica a días 0, 7, 14, 28, 42, 56, 84 (2:1) y 168, 231 y 336 (3:1), en 3 viales/tiempo y condición. Se consideró dentro de límites aceptables si era >90% de la inicial (t_{90}).

El almacenamiento en H o HF no generó diferencias significativas en la valoración de Cu, confirmando que un ciclo de congelamiento-descongelamiento no impacta en la estabilidad química y permite incrementar la fecha de caducidad en, al menos, 60 días, tanto en 2:1 como 3:1.

La velocidad de degradación en Hi:Cu 2:1 fue rápida y dependiente de la temperatura, alcanzando el t_{90} a los 17 (A), 87 (H) y 147 días (HF). En contraste, Hi:Cu 3:1 no mostró modificaciones significativas en los niveles de Cu durante todo el período evaluado, en ninguna condición de almacenamiento, confirmando la extensión de la estabilidad química hasta, al menos, 133 días en A, 336 días en H y 231 días en HF. La innovación propuesta minimiza el riesgo de degradación química, aportando seguridad a la formulación y mejorando la logística de elaboración.



27-ESTUDIOS PRELIMINARES *IN SILICO*, *IN VITRO* E *IN VIVO* DE CARVACROL FRENTE A METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ: EVALUACIÓN DE UTILIDAD TERAPÉUTICA EN PATOLOGÍAS OCULARES.

Inda A., Martínez SM, Paz MC., Clemente MC, Vaglianti MV, Luna JD, Allemandi DA, Sanchez MC, Ravetti S; Quinteros DA

1-Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas UNC, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.

2-Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Centro de Investigación y Transferencia (CIT), CONICET, Universidad Nacional de Villa María UNVM, Arturo Jauretche 1555, 5900-Villa María, Argentina.

3-Instituto de Química Biológica de la facultad de ciencias exactas y naturales (IQUIBICEN), CONICET, Universidad Nacional de Buenos Aires UBA, Ciudad Universitaria, C1428EGA-Buenos Aires, Argentina

4-Área de Cirugía Vítreo y Retina, Centro Privado de Ojos Romagosa S.A. Fundación VER. 5000-Córdoba, Argentina.

5-Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.

ayelen.ind@unc.edu.ar

La córnea está constituida por epitelio, estroma y endotelio, carente de vasos sanguíneos. Sin embargo, condiciones patológicas, particularmente la inflamación, pueden conducir a la neovascularización corneal (NVC). Los mecanismos moleculares involucrados en la NVC dependen del equilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) como MMP-2 y MMP-9, son fundamentales para el remodelamiento de la matriz extracelular (MEC) durante el proceso de NVC debido que degradan el colágeno I y IV presentes en el estroma y en las células endoteliales de la córnea en condiciones proangiogénicas. Los monoterpenos, componentes naturales de plantas, como carvacrol (CAR), han demostrado tener propiedades antiinflamatorias.

En el presente trabajo, se evaluó el efecto de CAR sobre la MMP-2 y MMP-9 a través de estudios *in silico*, *in vitro* e *in vivo* en un modelo de NVC inducido por álcalis.

Los estudios *in silico* demostraron que, CAR tuvo valores de acoplamiento negativos de energía libre, tanto para MMP-2 y MMP-9, -6.4 y -7.5kcal/mol respectivamente, lo que sugiere una afinidad de unión favorable. Además, CAR interactúa con diferentes residuos aminoácidos frente a las MMP. El estudio de zimografía mostró que CAR inhibe de manera significativa la actividad tanto de MMP-2 como de su pro-péptido a ambas concentraciones evaluadas 0,065 y 0,200 mg/mL respectivamente, en comparación con una solución control de propilenglicol:agua (7:3). El efecto inhibitor del CAR fue más evidente cuando se incubó (24 h, 37° C) directamente en el sobrenadante separado del cultivo celular (línea celular MIO-M1) previamente expuesto a condiciones hipóxicas. Los resultados de los estudios *in vivo* en el modelo de NVC, exhibieron mejoras en el edema corneal y los defectos del epitelio corneal durante 14 días después de la lesión. Sin embargo, CAR no mostró un efecto sobre el desarrollo de neovasos.

En conclusión, estos resultados aún preliminares, demostraron que CAR tiene la capacidad acoplarse de manera favorable a las metaloproteinasas. Así mismo, evidenció tener mayor actividad inhibitoria frente a MMP-2 y su propeptido en comparación con MMP-9. Además, CAR podría participar de manera positiva frente la remodelación celular en condiciones patológicas, posiblemente a través de la regulación negativa MMP-2 y MMP-9.



TECNOLOGIA FARMACEUTICA

28-DISEÑO DE UN DISPOSITIVO GASTRORRETENTIVO IMPRESO EN 3D PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE NICLOSAMIDA CON POTENCIALES APLICACIONES EN EL CÁNCER GÁSTRICO.

Real, D.A.^{1,2*}, Torres Fredes, I.^{1,2*}, Real, J.P.^{3,4*}, Barrientos, B.A.^{3,4*}, Bolaños, K.^{1,2*}, Palma, S.D.^{3,4*}, Kogan M.^{1,2}

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santos Dumont 964, Independencia, Santiago 8380494, Chile;

²Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas, ACCDiS, Santiago, Chile;

³Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET

⁴Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende, X5000XHUA Córdoba, Argentina

*Correspondencia: daniel.real@ciq.uchile.cl;

La administración selectiva de fármacos es esencial para reducir los efectos secundarios y evitar la liberación prematura de la formulación en sitios no específicos. Los métodos de impresión en 3D permiten adaptar las formulaciones a estrategias de liberación local, como la gastrorretención. Este trabajo tuvo como objetivo mejorar las características biofarmacéuticas de la Niclosamida mediante la formulación de nanopartículas poliméricas Eudragit® E por nanoprecipitación, y el diseño y caracterización de cápsulas gastrorretentivas flotantes producidas por impresión 3D (mediante la técnica de modelado por deposición fundida), para permitir la liberación controlada de los nanosistemas en el estómago. Se llevó a cabo un diseño compuesto central para optimizar los factores críticos implicados en las características de las NPs de Niclosamida-Eudragit®. Se obtuvieron NPs con un tamaño de 76 nm, PDI de 0,18, ZP de 41,3 mV, y una disolución del 85 y 95% a los 10 y 60 minutos, respectivamente. Además, mediante DLS y STEM las NPs optimizadas demostraron mucoadhesión *in vitro* por incubación con soluciones de mucina estandarizada. Por otro lado, se evaluó la citotoxicidad de las NPs en 2 líneas celulares (AGS y HES-1). Además, se diseñó una colección de seis geometrías de cápsulas para un estudio de cribado con el fin de optimizar la gastrorretención *in vitro* y controlar la liberación de los nanotransportadores. Se demostró uniformidad de contenido, redispersión de los nanosistemas luego de la incubación en medios y los dispositivos flotaron hasta 24 horas observándose una liberación controlada en fluido gástrico simulado. El dispositivo diseñado permitiría la gastrorretención por dos vías combinadas: flotación (con liberación controlada de nanosistemas) y mucoadhesión por lo que podría aplicarse desarrollos de diferentes fármacos de clase II destinados al abordaje de patologías como el cáncer gástrico o el *Helicobacter pylori*.



29-COMPRESIDOS GASTRORRETENTIVOS IMPRESOS EN 3D PRODUCIDOS POR EXTRUSIÓN SEMISÓLIDA MEDIANTE EL PROCESO DE IMPRESIÓN POR SOLIDIFICACIÓN DE FUSIÓN (MESO-PP) CARGADOS CON NANOCRISTALES DE NICLOSAMIDA

Real, D.A.^{1,2*}, Real, J.P.^{3,4*}, Lopez Vidal, L.^{3,4}, Torres Fredes, I.^{1,2*}, Bolaños, K.^{1,2*}, Palma, S.D.^{3,4*}, Kogan M.^{1,2}

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santos Dumont 964, Independencia, Santiago 8380494, Chile;

²Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas, ACCDiS, Santiago, Chile;

³Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET

⁴Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende, X5000XHUA Córdoba, Argentina

*Correspondencia: daniel.real@ciq.uchile.cl;

La niclosamida (NICLO) es un reconocido fármaco antiparasitario que se está reposicionando para *Helicobacter Pylori* y diferentes tipos de cáncer. En el presente trabajo, el objetivo fue incorporar nanosistemas de NICLO que produzcan una mayor velocidad de disolución del principio activo pero que se liberen lentamente desde una forma farmacéutica sólida flotante. Para ello, se produjeron nanocristales de Niclosamida por molienda húmeda y se incluyeron en un comprimido flotante de Gelucire mediante impresión 3D por extrusión de semisólidos, aplicando la metodología de impresión por solidificación de fusión (MESO-PP). Este método permitió la incorporación de nanocristales de Niclosamida (NICLO) en una concentración de hasta el 25% p/p y logró una liberación controlada de los mismos en un medio gástrico simulado. Se utilizó una tinta de Gelucire como portadora, y no se observaron interacciones fisicoquímicas ni modificaciones de la cristalinidad debido a la inclusión de los NICLO-NC en la tinta, como se demostró mediante TGA, DSC, XRD y FT-IR. Además, se observó la presencia de NCs tras la redispersión de los printlets mediante STEM. Los nanocristales se caracterizaron mediante dispersión de luz dinámica y análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA). Además, se evaluó la citotoxicidad de las NCs en 2 líneas celulares (AGS y HES-1). Por último, los impresos demostraron flotabilidad *in vitro*, uniformidad de peso y se pudo construir una curva de ajuste para poder diseñar comprimidos de diferente dosis sin modificar sus propiedades farmacéuticas. Por lo tanto, estos resultados muestran un potencial farmacéutico relevante para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales personalizables, estables, gastrorretentivas y de liberación lenta de fármacos poco solubles, combinando la impresión 3D y los nanocristales para el tratamiento de patologías gástricas.



30-DISEÑO, FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS BIFÁSICOS GASTRO-RETENTIVO CONTENIENDO FUROSEMIDA APLICANDO UNA TÉCNICA DE IMPRESIÓN 3D POR SOLIDIFICACIÓN POR FUSIÓN (MESO-PP).

M.Barberis¹, M. Rodríguez², J. Real¹, S. Palma¹ y P. Fagiolino³.

1-Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina;

2-Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Canelones, Uruguay; 3-Área de Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

eugenia.barberis@unc.edu.ar

La furosemida (F) es un potente diurético con una estrecha ventana de absorción. Con el fin de aumentar su biodisponibilidad oral y efecto diurético, se tiene evidencia de que la mejor estrategia es desarrollar sistemas bifásicos con F: uno de liberación inmediata (LI) y otro de liberación prolongada (LP). Con la técnica de impresión 3D MESO-PP se pueden diseñar sistemas con cámaras de aire que flotan en medios acuosos y liberan el fármaco de manera controlada. En este trabajo, el principal objetivo fue desarrollar y obtener sistemas bifásicos gastro-retentivos (GR) de F utilizando diferentes excipientes como polímeros portadores. Se formularon IS oblongos LI empleando una combinación de PEG1500/PPG como tinta cargada al 3% de F, por otro lado, IS cilíndricos LP con distintos % de G50/13 y G43/01, con y sin adición de ácido esteárico (AE) al 5% como tintas cargadas al 20% de F. Se establecieron los parámetros del proceso de impresión y se evaluaron los IS obtenidos mediante sus dimensiones, flotabilidad y perfiles de liberación. Se obtuvieron lotes de 10 IS oblongos (19X12X6mm) de LI y cilíndricos (8X5mm) de LP con una masa promedio total de 856.3 ± 25.3 mg y una dosis total de 59.1 ± 2.7 mg. Los ensayos demostraron la influencia de la composición de la tinta en la flotabilidad de los sistemas, la conservación de sus estructuras y sus perfiles de liberación. Se obtuvieron disoluciones de 60% y 50% para los sistemas que mantuvieron su estructura y flotaron durante 5h. Por otro lado, los sistemas con disoluciones del 100%, conservaron su estructura por solamente 3h. Se puede concluir que con la técnica MESO-PP se pueden obtener sistemas GR de F con diferentes perfiles de liberación. Además, se ha avanzado en el conocimiento de factores que impactan en el comportamiento de estas formulaciones y en base a este trabajo, se está diseñando un sistema que combine mayores velocidades de liberación de F con una estructura que se conserve para no comprometer su retención gástrica.



31-DESARROLLO Y ANÁLISIS DE UN PROTOCOLO REOLÓGICO PARA PREDECIR EL COMPORTAMIENTO DE TINTAS DE IMPRESIÓN POR MESO-PP ®

Barrientos B.¹, Real J.P.¹, Real D.A.², Gómez, C.³, Palma S.D.¹.

¹UNITEFA – CONICET ; Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (CP 5000).

²Advanced Center for Chronic Diseases ; Universidad de Chile, Chile.

³IPQA – CONICET ; Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

brunoabarrientos@gmail.com

La impresión 3D puede convertirse en una herramienta de gran utilidad para la obtención de productos farmacéuticos personalizados, teniendo el método MESO-PP numerosas ventajas, por utilizar procesos y materiales ya validados en tecnología farmacéutica. A pesar de contar con antecedentes exitosos en la obtención de impresos, los parámetros de impresión MESO-PP han sido obtenidos con métodos basados en prueba y error. El objetivo de este trabajo fue diseñar un protocolo corto y sensible basado en reología oscilatoria para evaluar el comportamiento viscoelástico de las tintas, a fin de definir los parámetros de impresión ideales y predecir su repercusión en los impresos obtenidos. Se formularon 6 tintas en proporciones comparables utilizando PEGs, Poloxámeros e Hidroclorotiazida como fármaco modelo y se empleó un esquema de 6 ensayos reológicos para obtener información sobre el comportamiento en la extrusión y en la impresión. Se utilizaron barridos de amplitud, de frecuencia y ensayos de recuperación de fluencia, diseñados específicamente para emular nuestro método. A fin de comprobar los hallazgos obtenidos mediante reología se realizó un test de “imprimibilidad” que evaluó similitud geométrica en relación al diseño digital (SG) y la efectividad de la impresión (EFI). Se halló un rango óptimo de impresión (valores de G' entre 10^5 y 10^7 Pa), y se logró estimar un rango de temperatura ideal para imprimir cada tinta. Si bien todas las tintas serían extruibles, el protocolo permitió diferenciar aquellas tintas que retendrían la forma impresa, cualidad indispensable para el método. Utilizando las mejores tintas predichas y en el rango de temperatura obtenido, se imprimieron lotes de 6 impresos. La SG fue en promedio del $102 \pm 5\%$ y la EFI fue del 100%. Estos resultados preliminares son evidencia de la efectividad del protocolo creado para predecir las cualidades viscoelásticas de la tinta y su posterior comportamiento como tinta de impresión.



METABOLISMO Y NUTRICION

32-EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ANTIOXIDANTES EN RATAS CON SÍNDROME METABÓLICO EXPERIMENTAL POR INGESTION DE DIETAS CON ALTO CONTENIDO DE FRUCTOSA Y GRASA SOBRE VARIABLES METABOLICAS Y CONTENIDO GRASO ABDOMINAL

Linares LM, Bortolazzo GC, Duarte M, Ponzo OJ, Reyes-Toso, CF.

Departamento de Ciencias Fisiológicas, Unidad Académica II, Facultad de Medicina, UBA.Paraguay 2155 Piso 6to sector Uriburu.

creyestoso@gmail.com

El síndrome metabólico experimental (SMe) se desarrolla en las ratas por el consumo de dietas con alto contenido de fructosa y/o grasa (DAFG). La fructosa es un carbohidrato lipogénico capaz de inducir importantes alteraciones metabólicas que se se utiliza como edulcorante en diversas bebidas y alimentos. Este trabajo tuvo por finalidad comparar los efectos de la administración crónica de diversas sustancias antioxidantes (Ao) sobre variables metabólicas, adiposidad abdominal y hepática, en un modelo de SMe obtenido con DAFG. Las Ao fueron: 1- una mezcla de vitaminas E y C -vE y vC- 50mg/día c/una; ácido lipoico 50mg/día, selenio 0.15mg/día; y zinc 1.5 mg/día y 2- solamente vE 50mg/día. Las ratas Wistar se distribuyeron en los siguientes grupos experimentales con y sin SMe en función de la ingestión o no de Ao: Dieta estándar -DE-; DE+Ao1; DE+Ao2; DAFG; DAFG+Ao1 y DAFG+Ao2. En la experiencia (20 semanas) se midieron variables clínicas (peso corporal y presión arterial sistólica -PAS-) y metabólicas en plasma (glucosa, lípidos, insulina -In- y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS-p). El -HOMA- se calculó por software. Al finalizar se sacrificaron las ratas y se evaluó el contenido graso abdominal (tejido adiposo blanco -TAB- retroperitoneal y visceral) y hepático, peso -Phi- y TBARS-h en hígado.

Resultados: La DAFG indujo un aumento de la PAS, HOMA, TBARSp y TAB ($p<0.01$) y de triglicéridos, In, TBARS-h ($p<0.001$) y colesterol total y Phi ($p<0.05$). No se encontró esteatosis hepática. La Ao-1 previno el aumento de la PAS $p<0.001$ y disminuyó el del Colesterol. Las Ao1 y Ao2 previnieron el incremento de la trigliceridemia ($p<0.001$) y de los TBARSp, TBARSh ($p<0.01$). No se observaron efectos sobre el depósito de grasa abdominal ni hepática.

Conclusiones: La administración simultánea mezclas Ao prevendría de manera más eficiente algunas complicaciones DAFG en las ratas. Este efecto se produciría posiblemente por potenciación de las acciones de las mismas.



33-EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A DIETAS DE ALTA ENERGÍA, ESTRÉS CRÓNICO Y FLUOXETINA EN EL METABOLISMO Y MICROBIOTA INTestinal

Marcone P.; Burgueño A., Quiroga S., Vidal A., Genaro A. Wald M.

Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED)/UCA CONICET, CP: 1107.
Pau.marconec@gmail.com

En las últimas décadas, el sobrepeso y obesidad se han convertido en un problema de salud en crecimiento, asociado a un mayor consumo de grasas y exposición a situaciones estresantes. Actualmente, ha tomado importancia la microbiota intestinal (MI) que puede ser alterada tanto por el estrés como la dieta, provocando disbiosis.

El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre una dieta de alta energía (DAE), la exposición a estresores ambientales (EC) y el tratamiento con fluoxetina (FLX) en el metabolismo, microbiota intestinal y estado depresivo. El trabajo se realizó en ratones C57Bl/6J machos con ocho grupos experimentales: dieta normal (DN), DN+EC, DN+FLX, DN+EC+FLX, DAE, DAE+EC, DAE+FLX, DAE+EC+FLX (n=7).

En los ratones DAE, se evidenció un aumento significativo en el peso corporal, colesterol, glucemia basal y tras una sobrecarga de glucosa. No se observaron estas alteraciones en animales expuestos a EC ni cambios significativos con el tratamiento con FLX. En la MI se analizaron los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria; como gen de referencia se utilizó Bacteria Total. Se observó un aumento con estrés en Firmicutes con ambas dietas (DN $p<0.05$). Por el contrario, se encontró un perfil opuesto en Bacteroidetes. Dichos cambios fueron revertidos con la FLX en animales DN pero no con DAE. En general, no se encontraron cambios significativos en Actinobacteria. Se realizó el Test de Suspensión de la cola y se observó un aumento del tiempo de inmovilización en los ratones expuestos a EC ($p<0.05$) revertido por FLX en animales DN.

Podemos concluir que DAE y EC provocaron alteraciones en el peso corporal, metabolismo y MI. El EC provocó un aumento en el tiempo de inmovilización de los ratones, indicando un estado depresivo. La fluoxetina revirtió este efecto en DN pero no en animales con DAE, sugiriendo la participación de la MI. Asimismo, conducen a cuestionar este tratamiento en personas con obesidad.



NEUROCIENCIAS

34-CARACTERIZACIÓN DEL COMPARTIMENTO INMUNE DE UN MODELO MURINO DE DEPRESIÓN INFLAMATORIA

^{1*}Arena A, ²Rubinstein R, ¹Tifner V, ¹Daray F, ²Genaro A, ³Carrera Silva E, ¹Errasti A.

1. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155 (CP1121), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
2. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET, Academia Nacional de Medicina. Pacheco de Melo 3081 (CP1425). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
3. Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), CONICET, Universidad Católica Argentina. Av. Alicia Moreau de Justo 1600 (CP1107). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

*e-mail: angeles.arena@gmail.com

El objetivo de este trabajo fue evaluar los cambios en la respuesta inmune y conductual de un modelo murino de depresión inflamatoria mediada por LPS a dosis bajas y el efecto de dosis antidepressiva de ketamina. Ratones C57 machos de 8-10 semanas de edad se trataron con 1mg/Kg de LPS i.p. y 24 h posteriores se administró 10mg/Kg de ketamina i.p. Se realizaron 2 test conductuales, el de preferencia por agua con sucrosa (anhedonia) y el test de suspensión de la cola a partir de las 36 h. A las 72 h se finalizó el experimento y se obtuvo sangre periférica, cerebro y bazo para analizar los cambios en el compartimento inmune mediante citometría de flujo. Los ratones tratados con LPS presentaron anhedonia y aumentaron el tiempo de inmovilidad que se revirtió parcialmente en los animales que recibieron además ketamina. La inmuno-fenotipificación de sangre periférica mostró un aumento significativo de células MHCII-CD11b-Ly6G⁺ en ratones tratados con LPS (1.75 veces, $p < 0.05$, $N=7$) que se redujo con el tratamiento de ketamina (0.83 veces, $p=0.06$, $N=3$). La relación CD4/CD8 en bazo se redujo cuando estaban tratados con LPS vs Controles (0.97 vs. 1.41, $N=7$, $p < 0.05$), pero la ketamina no revirtió dicha relación. Los linfocitos CD4⁺, mostraron un aumento en los marcadores de activación PD1 (2.32 veces, $p < 0.05$, $N=7$) y CD69 (1.91 veces, $p < 0.05$, $N=7$) en inoculados con LPS vs controles y, la ketamina lo revirtió parcialmente. En cerebro se observa un aumento significativo del infiltrado CD45^{high} con el tratamiento de LPS, que interesantemente disminuye en presencia de ketamina. Dentro de la fracción de células CD45^{high} observamos que los monocitos CD11b-Ly6C^{high} aumentan respecto al control (33.2%, $N=4$) vs. LPS (54.8%, $N=3$, $p < 0.01$) y que ketamina reduce dicha fracción (42.7%, $N=3$, $p=0.04$).

Concluimos que el LPS induce un estado depresivo acompañado de cambios sistémicos en el compartimento mieloide y de células T, y que ketamina revierte el efecto modificando principalmente el linaje mieloide.



35-CAMBIOS EN LA NEUROTRANSMISION AMINOACIDÉRGICA INDUCIDOS POR LA EXPOSICIÓN AL RUIDO Y EL CONSUMO VOLUNTARIO DE ETANOL EN RATAS ADOLESCENTES

Buján, GE¹; Serra, HA²; Diaz Kozak, F³; Michelangeli Donis, SL¹; Gravielle, MC²; Gómez Casatti, ME³; Molina, SJ^{1,4} y Guelman, LR.^{1,4}

¹ Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. 1ª Cátedra de Farmacología. Paraguay 2155, piso 15, CABA (CP1121), Argentina.

² Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA, UBA-CONICET). Junín 956, piso 5, CABA (CP1113), Argentina.

³ Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Instituto de Farmacología. Paraguay 2155, piso 9, CABA (CP1121), Argentina.

⁴ Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO, UBA-CONICET). Paraguay 2155, piso 16, CABA (CP1121), Argentina.

gbujan@hotmail.es

Previamente demostramos que la exposición a agentes ambientales como el ruido y el etanol (EtOH) puede generar cambios conductuales y en el estado oxidativo del hipocampo (HC). Dado que el glutamato y el GABA son mediadores que pueden verse afectados en distintas injurias, el objetivo del presente trabajo fue investigar si un desbalance entre los mismos podría ser responsable de dichos cambios.

Los resultados mostraron un aumento significativo en los niveles de GAD solo en el HC de machos de los grupos EtOH y EtOH+ruido (sham: 0.33 ± 0.16 ; EtOH: 1.24 ± 0.13 ; EtOH+ruido: 0.83 ± 0.16) cuando se evaluó en ratas sujetas al esquema de corta duración, mientras que solo en el HC de hembras expuestas a EtOH se observó un aumento significativo en los niveles de GABAA (sham: 1.09 ± 0.16 ; EtOH: 1.69 ± 0.12), sin cambios en los niveles de EAAT1 en ningún grupo.

En ratas sujetas al esquema de larga duración, se observó una disminución significativa en los niveles de GAD en el HC de hembras expuestas al ruido (sham: 1.55 ± 0.23 ; ruido: 0.70 ± 0.28), y un aumento en el HC de machos de los grupos EtOH y EtOH+ruido (sham: 0.67 ± 0.23 ; EtOH: 1.10 ± 0.23 ; EtOH+ruido: 2.08 ± 0.23), así como un aumento significativo en los niveles de GABAA solo en el HC de machos de los grupos EtOH y EtOH+ruido (sham: 0.95 ± 0.31 ; EtOH: 1.91 ± 0.31 ; EtOH+ruido: 1.77 ± 0.31). Finalmente, se observó una disminución significativa en los niveles de EAAT1 solo en el HC de machos de los grupos EtOH y EtOH+ruido (sham: 1.53 ± 0.21 ; EtOH: 0.84 ± 0.18 ; EtOH+ruido: 0.74 ± 0.21).

Estos resultados sugieren que el EtOH actuaría en ambos sexos mediante la sobreactivación del sistema GABAérgico en el esquema de corta duración. Sin embargo, cuando el periodo de consumo es mayor, ambos parecen utilizar estrategias diferentes para compensar los cambios: en machos se produce una sobreactivación del sistema de neurotransmisión glutamatérgico para compensar la sobreactivación del GABAérgico, mientras que en hembras se produce una subactivación.



36-EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CONDUCTUALES DE LA TINTURA DE *Gomphrena perennis* L. EN RATONES

Garrido G¹, Bonilla M¹, López S¹, Ragone M^{1,2}, Consolini AE¹.

¹Cátedra de Farmacología I y II, GFEYEC, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires; ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. mariainesragone@biol.unlp.edu.ar

Gomphrena perennis L. es usada tradicionalmente como sedante, aunque no hay evidencia científica que avale este uso. Nuestro objetivo actual es evaluar los efectos de la tintura de *G. perennis* (GphT) sobre el comportamiento de ratones y los mecanismos involucrados. Se evaluó el efecto sedante mediante el método del campo abierto (OFT), el efecto ansiolítico con el laberinto en cruz elevado (LCE) y el test de supresión del alimento (SFT) y el efecto antidepresivo mediante el test de suspensión de la cola (TST) y el test de nado forzado (TNF). GphT (400 y 800 mg/kg, i.p.) redujo el tiempo de permanencia en las ramas abiertas en el LCE (63.9±13.6 y 46.1±7.9 s vs 86.6±23.9 s del vehículo, NS, n=7-7-7). Además, GphT 800 mg/kg aumentó significativamente el tiempo de latencia para comer en el SFT (197.7±13.3 s vs 99.3±7.2 s del vehículo, p<0.05, n=9-9) el cual fue revertido por L-NAME (50 mg/kg, inhibidor no selectivo de la óxido nítrico sintasa) (61.1±8.3 s, p<0.05 vs GphT, n=9). Ambas dosis de GphT redujeron el tiempo de inmovilidad (ti) en TST (63.9±2.8 y 59.1±5.0 vs 91.0±8.3 s del vehículo, p<0.05). La administración previa de L-NAME (10 mg/kg, i.p.) antagonista dopaminérgico D1 y D2) suprimieron el efecto antidepresivo de GphT. Por el contrario, la administración previa de prazosin (1 mg/kg i.p., antagonista α-1 adrenérgico), yohimbina (1 mg/kg i.p., antagonista α-2) o propanolol (2 mg/kg i.p., antagonista β1/β2) no lo afectaron. GphT también redujo el ti en FST (19.4±8.2 y 21.2±5.2 vs 60.2±9.3 s del vehículo, p<0.05) efecto que fue revertido por L-NAME o sildenafil (5 mg/kg i.p., inhibidor de PDE-5). La locomoción espontánea en OFT no se modificó por los tratamientos farmacológicos ni por GphT. Conclusiones: a) GphT mostró efecto ansiogénico dependiente de la vía del óxido nítrico, b) GphT posee acción antidepresiva mediada por la vía l-arginina-NO-GMPc y la vía dopaminérgica, c) Nuestros resultados no fundamentan el uso popular sedante de GphT. PPID-X046- UNLP.



37-PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES GABA_B EN EL CONTROL DE LA RESPUESTA ANALGÉSICA DE LA MORFINA EN UN MODELO DE DOLOR NEUROPÁTICO.

Perez, V. ¹; Villalobos Vasquez, J. ¹; Balerio, G. ^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), CONICET, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

²Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

Email: gnbalerio@gmail.com

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico que afecta al 8% de la población mundial y tiene efectos negativos sobre la calidad de vida. La morfina (MOR) es uno de los analgésicos opiáceos más utilizados en el tratamiento del dolor moderado a severo. Sin embargo, su eficacia analgésica en el dolor neuropático se encuentra reducida debido a su potencial adictivo. En reportes previos de nuestro laboratorio se demostró la interacción entre los sistemas gabaérgico y opioide en el mecanismo de acción analgésica del baclofen (BAC), un agonista selectivo de los receptores GABA_B. No obstante, los efectos de la coadministración de la morfina con BAC frente a un modelo experimental de dolor neuropático aún no han sido estudiados. A partir de lo expuesto nos propusimos analizar las consecuencias de la estimulación con BAC y el bloqueo con 2-OH-saclofen (SAC) de los receptores GABA_B sobre el efecto antinociceptivo de la MOR en ratones de ambos sexos en un modelo de dolor neuropático.

Los ratones de la cepa Balb/C fueron sometidos a la técnica de ligadura parcial del nervio ciático para inducir dolor neuropático. El día 9 posterior a la intervención quirúrgica recibieron BAC (2 mg/kg, ip) o SAC (1 mg/kg, ip), 45 min y 10 min antes de la administración de MOR (3 mg/kg ip), respectivamente y se evaluó la respuesta nociceptiva a través del test de Von Frey para la alodinia mecánica.

Los resultados evidenciaron que la MOR fue capaz de reducir el dolor neuropático en ambos sexos ($p < 0.05$), mientras que el BAC incrementó dicho efecto ($p < 0.05$). Por el contrario, el SAC redujo el efecto antinociceptivo de la MOR en machos y hembras ($p < 0.001$ y 0.05 , respectivamente).

Los resultados obtenidos confirman la interacción del sistema gabaérgico y opioide en un modelo de dolor neuropático. Además, la coadministración de MOR con BAC aumentó el efecto analgésico representando posibles dianas terapéuticas que potencien la eficacia analgésica de los opiáceos y eviten sus efectos adversos.



38-DESCIFRANDO EL ROL FISIOLÓGICO Y LA FUNCIÓN MOLECULAR DE RECETORES NICOTÍNICOS SENSIBLES A BETAINA PRESENTES EN *Caenorhabditis elegans*

Turani O., Hernando G. y Bouzat C.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, 8000 Bahía Blanca, Argentina.

ornellaturani@gmail.com

Los nematodos parásitos han adquirido resistencia a un gran número de drogas antihelmínticas ocasionando problemas para la salud humana y animal. Es fundamental dilucidar el rol funcional de receptores con el fin de favorecer el desarrollo de nuevos fármacos. En los últimos años, ha ganado importancia en medicina veterinaria el antihelmíntico monepantel (MNP), que actúa sobre el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) ACR-23. Este receptor responde a betaina (BE), su agonista endógeno. Está presente en células musculares y neuronales de nematodos, pero no en vertebrados, por lo que constituye un interesante blanco molecular. En este trabajo utilizamos al nematodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* como modelo de nematodo parásito y nos enfocamos en su gran diversidad de nAChRs como potenciales blancos antiparasitarios. Mediante ensayos de locomoción demostramos que la BE exógena incrementa en forma significativa la motilidad de nematodos salvajes. Este efecto no fue observado en ensayos realizados con nematodos mutantes que carecen del receptor ACR-23, indicando que el efecto es mediado por ACR-23. La exposición de nematodos salvajes a MNP generó un efecto opuesto al de BE, ya que redujo la motilidad en función de la concentración (EC_{50} 50 μ M). Además, MNP generó parálisis espástica en los nematodos e inhibió la eclosión de sus huevos, indicando una importante actividad antihelmíntica. Los ensayos de locomoción con nematodos mutantes nos permitieron concluir que el efecto paralizante de MNP estaría mediado por los nAChRs ACR-23 y DEG-3/DES-2. Utilizando cultivos primarios de células musculares de *C. elegans* y realizando registros electrofisiológicos, describimos por primera vez las propiedades de los canales iónicos activados por BE y la modulación mediada por MNP. Nuestro estudio proporciona información sobre bases moleculares de acción antihelmíntica que allana el camino para el desarrollo de nuevos fármacos.



39-RESTABLECIMIENTO DE LA CONDUCTA ADICTIVA DE LOS OPIOIDES INDUCIDA POR ESTRÉS EN RATONES DE AMBOS SEXOS

Villalobos-Vasquez J¹, Tortonese D¹, Pérez VS¹, Balerio GN^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), CONICET, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Farmacología, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

E-mail: gnbalerio@gmail.com

Existen diferencias sexuales con respecto a diversas respuestas farmacológicas de la morfina (MOR). Estudios previos de nuestro laboratorio revelaron diferencias sexuales en las respuestas conductuales, moleculares y neuroquímicas del síndrome de abstinencia a MOR y se relacionaron con una mayor sensibilidad a los efectos de la MOR en ratones macho. Además, se sabe que el estrés es un factor desencadenante de recaídas dentro de los trastornos por consumo de sustancias. El objetivo del presente trabajo fue evaluar patrones de extinción y recaída de la conducta adictiva de los opioides en condiciones de estrés en ratones macho y hembras prepúberes de la cepa CD1. El paradigma utilizado fue la preferencia de plaza condicionada (CPP) que consiste en 3 fases: preconditionamiento, condicionamiento y postcondicionamiento. Luego de observar el efecto reforzante de la MOR (10 mg/kg, s.c.) el día del test, se realizó la extinción entre los días 3 y 10: en cada sesión diaria de 18 min los animales (libres de droga) tuvieron libre acceso a ambos compartimentos del aparato para extinguir la preferencia adquirida anteriormente. La CPP a la MOR se considera extinguida cuando el tiempo de permanencia en el compartimento de preferencia no es superior al 10% del obtenido durante el preconditionamiento. Una vez alcanzada la extinción (día 10) los animales fueron inducidos a la recaída de la CPP por efecto del estrés (inmovilización por 5 min). Nuestros resultados evidenciaron que la MOR fue capaz de inducir efecto reforzante en ratones macho, pero no en hembras ($p < 0.05$). Por otro lado, el estrés indujo efecto reforzante en los ratones macho que habían extinguido dicha respuesta con respecto a su grupo control ($p < 0.05$). En conclusión, nuestros resultados indican que en nuestras condiciones el efecto reforzante de la MOR es sexo dependiente y que el estrés fue capaz de restablecer dicho efecto en los ratones macho cuya conducta adictiva se había extinguido a los 10 días.



40-EVALUACIÓN DEL EFECTO NEUROPROTECTOR DE CARVACROL EN UN MODELO DE DEGENERACIÓN RETINIANA EN CONEJO

Inda A., Bessone C., Martínez SM, Herrero Vanrell, Luna JD, Allemandi DA, Ravetti S, Quinteros DA.

1-Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas UNC, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.

2-Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Centro de Investigación y Transferencia (CIT), CONICET, Universidad Nacional de Villa María UNVM, Arturo Jauretche 1555, 5900-Villa María, Argentina.

3-Grupo de Investigación en Innovación, Terapia y Desarrollo Farmacéutico en Oftalmología (UCM 920415), Departamento de Farmacia y Tecnología de Alimentos, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, 28040-Madrid, España.

4-Área de Cirugía Vítreo y Retina, Centro Privado de Ojos Romagosa S.A. Fundación VER. 5000-Córdoba, Argentina.

ayelen.ind@unc.edu.ar

Las enfermedades neurodegenerativas oculares son las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial. Estas patologías causan daño progresivo del nervio óptico y pérdida de las células ganglionares de la retina (CGR), fotorreceptoras y otras células nerviosas. Una de las estrategias terapéuticas es la neuroprotección, que se centra en prevenir, limitar y en algunos casos, revertir la degeneración o muerte de las células neuronales.

Actualmente, los productos naturales derivados de plantas están siendo utilizados para el tratamiento de nuevas terapias para procesos neurodegenerativos. Estas propiedades convierten a los productos naturales en potenciales activos para la prevención y tratamientos de enfermedades neurodegenerativas oculares. Entre ellos, se encuentra el Carvacrol (CAR), compuesto monoterpénico, perteneciente a la familia *Lamiáceas*. CAR fue seleccionado como candidato debido principalmente a sus propiedades antioxidantes y anti apoptóticas.

Por lo que en el presente estudio se centra principalmente en evaluar el efecto antiapoptótico y neuroprotector de CAR sobre las células RGC, en un modelo in vivo de degeneración retiniana (MDR) en conejos albinos, causado por agentes oxidantes y citotóxicos (L-butionina sulfoximina - glutamato) a través de la administración intravítrea. Durante 9 días, se estudiaron los efectos sobre CGR de una solución de CAR en comparación con una solución control de propilenglicol:agua (7:3) posterior a la aplicación del MDR. Posteriormente se realizaron ensayos histológicos e inmunohistoquímicos. Los resultados mostraron que CAR promueve el número de supervivencia de CGR. Además, contribuye a una disminución significativa del porcentaje del índice apoptótico. Permitiendo inferir efectos antiapoptóticos y neuroprotectores sobre CGR. También mediante estudios de tomografía de coherencia óptica (OCT) se pudo inferir que CAR no es tóxico en la concentración evaluada en este modelo.

En conclusión, CAR es un potencial agente neuroprotector para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina.



AGENTES ANTIMICROBIANOS/ANTIPARASITARIOS

41-EFICACIA DE HIDROGEL PORTADOR DE UN FOTOSENSIBILIZADOR EN LA FOTOINACTIVACIÓN DE *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente EVALUADA MEDIANTE ENSAYOS EX-VIVO EN PIEL DE CERDO

Campagno L¹, Vieira C², Faustino A³, Almeida A², Alovero F¹.

¹Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba – UNITEFA – CONICET.

²Departamento de Biología, Universidad de Aveiro, Portugal.

³Departamento de Química, Universidad de Aveiro, Portugal.

E-mail: fabiana.alovero@unc.edu.ar

La terapia fotodinámica antimicrobiana permite la fotoinactivación de microorganismos, siendo una alternativa prometedora propuesta para el tratamiento de infecciones localizadas y para combatir la resistencia a los antimicrobianos.

En nuestro laboratorio se están desarrollando hidrogeles bioadhesivos, constituidos por Carbomer 974P cargado con el fotosensibilizador TMPyP (C-TMPyP) que exhiben aspecto uniforme, translúcido, físicamente estable, con facilidad para fluir y cierto poder cubritivo sobre la piel, atributos adecuados para el diseño de formulaciones de uso tópico.

A nivel mundial existen fuertes lineamientos destinados a proteger el uso indebido y/o indiscriminado de modelos animales y los principios de las 3R postulan Reemplazar, Reducir y Refinar el uso de animales en la investigación científica. En este contexto, se implementó un método *ex-vivo* utilizando piel porcina para evaluar comparativamente la eficacia de los hidrogeles C-TMPyP y del Fotosensibilizador en solución frente a *P. aeruginosa* resistente a antimicrobianos. Se adaptó metodología desarrollada en la Universidad de Aveiro - Portugal, usando el método de ciclos, con 3 etapas de administración del hidrogel e irradiación con luz visible (150 mW/ cm²) sobre piel inoculada con $\approx 10^6$ UFC.

C-TMPyP produjo ≥ 3 log reducción de viables, siendo considerado un procedimiento antimicrobiano efectivo según pautas de la *Infectious Diseases Society of America*, mientras solo 2 log fueron alcanzados con TMPyP.

La eficacia de C-TMPyP en la fotoinactivación de *P. aeruginosa* motiva a continuar los estudios proyectando una potencial aplicación para infecciones a nivel de piel, ya que exhiben propiedades adecuadas para la administración tópica.

Aunque es poco probable que la investigación con animales pueda ser completamente reemplazado en un futuro próximo, se deben continuar los esfuerzos para reemplazar y reducir el número de animales de investigación, perfeccionando las condiciones experimentales y ambientales.



MENDOZA
GOBIERNO

Ministerio de Salud,
Desarrollo Social y Deportes
Gobierno de Mendoza
Ciencia y Tecnología



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

UNIVERSIDAD
MAZA



Universidad del Aconcagua

UC
UNIVERSIDAD
DE CONGRESO

42-USO DEL POLÍMERO EUDRAGIT EU 100 COMO INHIBIDOR DE FACTORES DE VIRULENCIA Y POTENCIADOR DE LA EFICACIA DE CIPROFLOXACINO SOBRE BIOFILMS MADURO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Apas A., Campagno L., Aiassa V., Alovero F.

Dpto. de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba y Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA) – CONICET. Córdoba – Argentina.

aapas@unc.edu.ar

luciana.paula.campagno@unc.edu.ar

P. aeruginosa es un importante patógeno oportunista que produce diferentes factores de virulencia involucrados en las diferentes etapas del proceso de infección. Su capacidad de invadir los tejidos debido a la producción de enzimas extracelulares, su movilidad y adherencia a las células eucariotas, y su posibilidad de liberar pigmentos extracelulares dañando a las células del hospedador y finalmente su cambio fenotípicamente significativo (formación de “biofilms”), marcan la dificultad de controlarlo mediante el uso de antibióticos y antisépticos convencionales.

Eudragit Eu100 (Eu) es un polímero catiónico sintético aprobado para uso farmacéutico. En estudios previos demostramos que Eu produce alteraciones a nivel de envolturas externas de *P. aeruginosa*, sin erradicar el inóculo bacteriano en el rango de concentraciones en el que no es tóxico para células eucariotas. En células planctónicas, tales efectos potencian la acción bactericida de fluoroquinolonas frente a *P. aeruginosa* resistentes.

En este trabajo se estudió el efecto del Eu sobre la producción de factores de virulencia y la acción del sistema portador de antimicrobianos Eu-Ciprofloxacina (Eu-Cip) sobre la estructura del biofilms maduro de *P. aeruginosa* R1.

La movilidad, la producción de proteasas y pirocianina por parte *P. aeruginosa* R1, disminuye frente a la acción del Eu (125-1000 µg/mL) en forma dependiente de la concentración del polímero. Con respecto a los ensayos realizados sobre biofilms ya maduro se observó mediante microscopia electrónica de barrido (SEM), una disrupción en la continuidad del biofilms ya formado por *P. aeruginosa* R1 después de exponerlo a la acción del portador Eu-Cip, dependiente de la concentración del polímero en el sistema portador.

Estos resultados reflejan el prometedor potencial de este polímero en un diseño de sistemas portadores de antimicrobianos como una alternativa más eficaz para combatir el desarrollo de biofilms de *P. aeruginosa* y sus factores de virulencia.



43-PRODUCCIÓN DE BIOFILM Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE *Staphylococcus aureus* Y *Staphylococcus* COAGULASA NEGATIVO AISLADOS DE CABRAS PORTADORAS DE MASTITIS SUBCLÍNICA

Gortari Castillo L.^{1,2}, Steffen K., Buldain D.^{1,2}, Marchetti L. y Mestorino N.¹.

¹Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos -LEFyT-, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.
²CONICET. ³Cátedra de Introducción a la Producción Animal, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata.

lihuelgcastillo@gmail.com

La mastitis caprina como la bovina, es una de las enfermedades de gran impacto económico más prevalentes en los hatos. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad de producir biofilm y la susceptibilidad antibacteriana (AB) de *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) aislados de leche de cabras con mastitis subclínica (MSC). Se seleccionaron 55 animales sospechosos de MSC en la Cooperativa Ganadera Indígena de Ing. Jacobacci (Río Negro) mediante California Mastitis Test (CMT). Se recolectaron 15 mL de leche de cada medio mamario en 2 días consecutivos y se cultivaron en CHROMagar™ Staph aureus®. La susceptibilidad AB de los aislamientos identificados como *S. aureus* y SCN, por color, pruebas bioquímicas y metabólicas, se determinó por difusión en agar (CLSI 2018). Los antimicrobianos (ATM) se seleccionaron considerando los más empleados en el tratamiento de mastitis bovina y según el CLSI (2018; 2021): ciprofloxacina, eritromicina, penicilina, gentamicina, rifampicina, cloranfenicol, ceftiofur, cefoxitina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol y novobiocina. La formación de biofilm se determinó por tinción con cristal violeta y posterior lectura de absorbancia (Zengin et al., 2018;). Los aislamientos se clasificaron según su DO y la DOc (densidad óptica crítica) como no productores ($DO \leq DOc$); débiles ($DOc < DO \leq 2 \times DOc$); moderados ($2 \times DOc < DO < 4 \times DOc$) y fuertes productores ($4 \times DOc < DO$). Se analizaron 11 aislados de *S. aureus* y 12 SCN. El 100% de *S. aureus* y el 50 % de SCN fueron formadores fuertes de biofilm, 25% de los SCN débiles y un 25% de los SCN no productor. El 81.8% (9/11) de los *S. aureus* fue resistente a penicilina, clindamicina y eritromicina (D-test positivo). Solo el 8.33% (1/12) de los SCN fue clindamicina resistente, el resto fue sensible a todos los ATMs. En conclusión, *S. aureus* y SCN presentaron altos niveles de resistencia a beta-lactámicos y lincosamidas; con una fuerte capacidad de formar biofilm, hallazgo preocupante en el marco de Una Salud.



44-NUEVOS COMPLEJOS IÓNICOS ÁCIDO HIALURÓNICO-VANCOMICINA INHALABLES CON POTENCIAL UTILIDAD EN LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA FIBROSIS QUÍSTICA

Magi M.^{1,3}, de Lafuente Y.^{1,3}, Ardiles P.^{1,3}, Marin, C.², Ruiz Moreno, F.², Páez P.^{1,3}, Maletto B.², Jimenez-Kairuz A.^{1,3} y Palena M.^{1,3}

¹Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET - UNC,

²Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET - UNC, y

³Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA. E-mail: maría.sol.magi@unc.edu.ar

Vancomicina (VAN) es un fármaco (F) antimicrobiano utilizado en el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SARM), en pacientes con fibrosis quística. Generalmente se administra por vía intravenosa con alta incidencia de efectos adversos asociados, que se podrían mejorar por vía intrapulmonar. Actualmente no existen formulaciones inhalables efectivas y seguras que contengan VAN. Este trabajo se centra en la preparación y caracterización de nuevos complejos iónicos polielectrolito-fármaco para administrar por vía intrapulmonar, formados por ácido hialurónico (HA), un polímero bioadhesivo, biocompatible y biodegradable de reconocida seguridad, y VAN. Los complejos HA-VAN se prepararon fácilmente en dispersión acuosa cargados con un 25% de VAN. Se ajustó la osmolaridad con glucosa al 5% y el pH con NaOH hasta un valor cercano a 7. Las dispersiones fueron físicamente estables al menos durante una semana, exhibieron potencial Z alto y negativo ($-35,1 \pm 0,1$) mV.cm⁻² y pudieron nebulizarse adecuadamente. El análisis térmico (DSC y TGA) y la espectroscopia FT-IR del estado sólido obtenido por liofilización, confirmaron la interacción iónica entre HA y VAN. Los complejos liofilizados se redispersaron fácilmente en agua mediante simple agitación. Los perfiles de liberación de HA-VAN mostraron liberación prolongada de VAN con transporte anómalo no-fickiano. Los ensayos microbiológicos de los complejos frente a cepas de referencia de *S. aureus* resistente y sensible a meticilina no mostraron cambios en la actividad antimicrobiana de VAN. Por último, los complejos no presentaron un efecto citotóxico sobre células de fibroblastos L929, evaluado mediante la técnica MTT. En conclusión, los sistemas HA-VAN exhibieron propiedades interesantes para el desarrollo de formulaciones inhalables conteniendo VAN con potenciales ventajas de eficacia y seguridad respecto al tratamiento convencional disponible.



45-REPOSICIONAMIENTO DE EUDRAGIT E Y RISEDRONATO PARA EL TRATAMIENTO DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA. EVALUACIÓN *IN VITRO* Y DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN TÓPICA

Guzman ML¹, Barroso PA², Gonzalez A³, Carrer D⁴, Olivera ME¹

¹ UNITEFA-CONICET, Dto. de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende. Córdoba, Argentina. lguzman@unc.edu.ar.

² Instituto de Patología Experimental – CONICET, Universidad Nacional de Salta.

³ IPQA-CONICET. Dto. de Química Orgánica. Facultad de Cs. Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

⁴ Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra - INIMEC-CONICET-UNC

Estudios previos mostraron actividad antileishmania de complejos Eudragit E-Risedronato (EuE-Ris) en un modelo experimental de leishmaniasis cutánea (LC). La eficacia *in vitro* de EuE, Ris y EuE-Ris en amastigotes de Leishmania no ha sido informada y no existen formulaciones que los contengan.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia antileishmania *in vitro* de EuE, Ris y EuE-Ris y desarrollar films de EuE-Ris adecuados para la aplicación tópica en úlceras de LC.

Se determinó la IC₅₀ y selectividad de EuE, Ris y EuE-Ris (0.5-30 μ M Ris y 1-64 μ M EuE, 48h incubación) en amastigotes de *L. (L.) amazonensis* en un modelo de macrófagos. Se obtuvo una serie de films mediante *solvent casting* a partir de una dispersión acuosa de EuE-Ris, variando la concentración de plastificante (P) entre 4-7% (F 4-7). Se determinó el pH, espesor y el peso/área.

Se determinó la resistencia máxima a la tracción (RMT), elongación al quiebre (EQ) y módulo de Young (Y) (N=5), considerando aceptables RMT>2MPa, MY<550 MPa, EQ >10%. La cinética, velocidad y mecanismo de liberación de Ris se evaluó en celdas tipo Franz.

La IC₅₀ de EuE-Ris (2 μ M Ris/5 μ M EuE), Ris y EuE (30 μ M), sin pérdida de viabilidad en macrófagos, confirmó la selectividad y actividad de los materiales de partida y la potenciación por su combinación.

Los films fueron transparentes y homogéneos a todos los % de P, con espesor de 200 $\pm$ 5 μ m y peso de 0.05g/cm². El pH fue de 5-6 (compatible con la vía). Con el aumento del % de P de los films, la elongación se incrementó y la resistencia disminuyó: RMT: 0.61-3.4 MPa, EQ: 68-163%, MY:0.033-0.33MPa. La alta resistencia podría relacionarse con capacidad entrecruzante de Ris. Excepto F7, todos los films presentaron parámetros aceptables. La liberación de Ris se ajustó a una cinética de 1° orden y es activada por la presencia de iones. Las diferencias en %P no impactaron en los perfiles de liberación.

Estos resultados son auspiciosos en relación al reposicionamiento de EuE-Ris para el tratamiento tópico de LC.



46-ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO EXCIPIENTE PARA LA SELECCIÓN DE CORRECTORES ORGANOLÉPTICOS DE UNA FORMULACIÓN PEDIÁTRICA ANTITUBERCULOSA

Luciani-Giacobbe L^{1*}, Bolatti F¹, Olivera M^{1*}

¹Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba y Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, CONICET-UNC. Haya de la Torre y Medina Allende, Córdoba, Argentina. CP: X5000HUA.

lluciani@unc.edu.ar; *eugenia.olivera@unc.edu.ar

El tratamiento pediátrico de la tuberculosis (TB) involucra vehiculizar una combinación a dosis fija de rifampicina (R), isoniazida (I) y pirazinamida (P) en comprimidos dispersables. En este tipo de formulación, el uso de edulcorantes e inhibidores de sabor amargo son críticos para la adherencia y su compatibilidad con los fármacos antiTB no ha sido explorada. Objetivo: identificar edulcorantes e inhibidores de sabor amargo compatibles con R, I y P.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para identificar edulcorantes e inhibidores de sabor amargo potencialmente útiles. Se evaluó la compatibilidad de los candidatos a través de mezclas binarias 1:1 sometidas, en una primera etapa, a DSC (10°C/min, entre 25 y 200°C). Aquellas que resultaron incompatibles fueron estudiadas en condiciones de estrés isotérmico (3 semanas a 50°C), tal que la cinética de degradación sea similar a la del almacenamiento, y evaluadas por TLC-UV indicativo de estabilidad. Las modificaciones en los perfiles individuales de DSC o los cambios en la posición, aspecto o intensidad de las principales manchas de cada IFA fueron indicativos de incompatibilidad.

Se excluyeron como candidatos aquellos que presentan incompatibilidad documentada o predecible con R, I o P. Además, los edulcorantes naturales se descartaron por sus malas propiedades de flujo, higroscopicidad y bajo poder edulcorante. R fue compatible con toda la serie de excipientes estudiados. Por el contrario, I demostró compatibilidad solo con gluconato sódico, aspartamo, ciclamato sódico y sucralosa, y P fue compatible con gluconato sódico, ácido cítrico, aspartamo, ciclamato sódico y sucralosa. Sin embargo, ciclamato sódico se usa en asociación con sacarina para contrarrestar su retrogusto amargo, y no será considerado. En función de lo expuesto, gluconato sódico, aspartamo o sucralosa son seleccionados como candidatos para integrar la fórmula de los comprimidos dispersables, junto con la batería de excipientes propios de las formas farmacéuticas de adultos.



74-ADMINISTRACIÓN CONTINUA DE FÁRMACOS EN ANIMALES DE PRODUCCIÓN: IMPACTO EN EL METABOLISMO HEPÁTICO DE XENOBIÓTICOS

Ichinose, P.; Larsen, K.; Miró, M.V.; Lifschitz, A.; Virkel, G.

Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET-CICPBA-UNCPBA, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNCPBA)

Email: paulaichinose@vet.unicen.edu.ar

La administración conjunta y continua de diferentes fármacos es rutinaria en animales de producción. Dado que la mayoría de los xenobióticos se metabolizan a nivel hepático, la presencia concomitante de dos fármacos en el organismo animal puede dar lugar a interacciones droga-droga (IDD). El antihelmíntico fenbendazole (FBZ) y el antimicrobiano enrofloxacin (ERF) son fármacos de uso frecuente en producción porcina. En el hígado, FBZ se S-oxida en forma secuencial en oxfendazole (OFZ) y fenbendazole sulfona (FBZSO₂), proceso en el que intervienen oxidasas de función mixta pertenecientes a las familias de los citocromos P450 (CYPs) y de las flavin-monooxigenasas (FMOs). La enrofloxacin se metaboliza mediante desetilación CYP-dependiente en un metabolito activo (ciprofloxacina, CPF). Por otra parte, FBZ puede inducir la expresión y la actividad catalítica de la subfamilia CYP1A. En el presente trabajo se evaluó: a) la exposición sistémica de FBZ y sus metabolitos en cerdos luego de administrar el fármaco en forma continua con el alimento; b) el efecto del tratamiento sobre el metabolismo hepático del propio antihelmíntico, sobre actividades catalíticas CYP1A-dependientes y sobre el metabolismo de ERF. Cinco (5) lechones Landrace (hembras) fueron utilizados como controles y seis (6) recibieron un *premix* de FBZ mezclado con el alimento *ad libitum* durante 9 d consecutivos. Se midieron las concentraciones de FBZ / metabolitos en plasma por HPLC. Se sacrificaron los animales al día 9 para preparar microsomas hepáticos. En plasma, las C_{max} de OFZ y FBZSO₂, observadas a los 3 d post-tratamiento, fueron 14.3 y 18.0 veces mayores ($p < 0.05$), respectivamente, en comparación con la de FBZ. En el hígado, FBZ representó el 45.8±3.4% del total de moléculas antihelmínticas en este tejido, seguido de OFZ (31.2±3.7%) y FBZSO₂ (23.0±6.0%). Las actividades enzimáticas CYP1A-dependientes, 7-etoxiresorufina O-desetilasa y metoxiresorufina O-desmetilasa, aumentaron 24.5 veces ($p = 0.003$) y 17.2 veces ($p = 0.001$), respectivamente, en animales tratados con respecto a los controles. La S-oxidación CYP-dependiente de FBZ aumentó (3.4 veces, $p = 0.004$) en los lechones tratados (61.8±19.5 pmol/min.mg) en comparación con los controles (18.0 ±6.0 pmol/min.mg). La formación de CPF fue 6.7 veces mayor ($p = 0.002$) en el hígado de los animales tratados con FBZ. Estos resultados contribuyen a la comprensión de las potenciales IDD a nivel hepático en animales de producción.



FARMACOGNOSIA-FARMACOBOTANICA

47-DEACILCINAROPICRINA AISLADA DE CYCLOLEPIS GENISTOIDES COMO AGENTE PROTECTOR CONTRA EL ESTRÉS OXIDATIVO

Alza NP^{1,2}; Benzi Juncos ON^{1,3}; Conde M^{1,3}; Salvador GA^{1,2}.

¹Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca-Universidad Nacional del Sur (INIBBB-UNS-CONICET), Bahía Blanca, 8000, Argentina. ²Depto. de Química-UNS ³Depto. de Biología, Bioquímica y Farmacia-UNS.

Email: natalia.alza@uns.edu.ar

El estrés oxidativo (EO) es un componente común de la fisiopatología de un gran número de enfermedades. Tal es el caso de las patologías neurodegenerativas, en las que el EO predispone directa o indirectamente a la muerte neuronal como consecuencia de la disfunción mitocondrial, alteraciones de la proteostasis, inflamación o desregulación de las vías de defensa antioxidante. Estudios previos de nuestro laboratorio nos permitieron determinar el potencial neuroprotector del extracto acuoso de *Cyclolepis genistoides* contra el EO. El objetivo del presente trabajo fue elucidar los principios activos responsables de la acción protectora de *C. genistoides*. Para ello, se procedió al fraccionamiento bioguiado del extracto de *C. genistoides*, el cual llevó al aislamiento de una lactona sesquiterpénica identificada como deacilcinaropicroina (DACP). Para comprobar el efecto biológico de DACP, se evaluó la respuesta al EO en células de neuroblastoma humano IMR-32 expuestas a sobrecarga de hierro con citrato de amonio férrico (FAC). Primeramente, se observó una reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno en presencia de DACP (10 y 20 μ M) en células expuestas a FAC. Para evaluar el mecanismo por el cual DACP reduce el EO celular, se investigó su efecto sobre dos factores de transcripción asociados a la respuesta al EO: NRF2 y NF κ B. Por un lado, en células incubadas con FAC, DACP fue capaz de promover la translocación nuclear de NRF2, implicado en la expresión de enzimas antioxidantes. Por otro lado, se observó que la localización nuclear de NF κ B (asociado a la respuesta inflamatoria) promovida por FAC fue contrarrestada en presencia de DACP. Se continuará con el estudio de la expresión de los genes corriente abajo de NRF2 y NF κ B en células expuestas a DACP bajo condiciones de EO. Nuestros resultados sugieren que DACP es el compuesto responsable de la acción biológica del extracto acuoso de *C. genistoides* y es un agente protector contra el EO inducido por hierro.



48-EFECTO DE UN EXTRACTO SOLUBLE DE YERBA MATE (*Ilex paraguariensis*) EN LA CICATRIZACION POR SEGUNDA INTENCION DE HERIDAS EXCISIONALES EN RATAS SUBNUTRIDAS

Berengeno A ¹, Salinas F ¹, Rebelindo E ¹, Alonso D ², Salvetti, NR ¹, Farina H ², Ortega HH ¹.

¹ Centro de Medicina Comparada, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL), R. P. Kreder 2805, 3080 Esperanza, Santa Fe, Argentina / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET). Argentina.

² Laboratorio de Oncología Molecular, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, R. S. Peña 352, B1876 Bernal, Buenos Aires - CONICET. Argentina.

andreaberengeno@gmail.com / hhortega@fcv.unl.edu.ar

Los productos o extractos naturales derivados de plantas poseen gran relevancia en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento o prevención de diversas enfermedades. Por ello, resulta fundamental determinar la inocuidad y eficacia de agentes naturales con potencial farmacológico para uso medicinal. Entre ellos, la yerba mate tiene alto contenido de polifenoles con múltiples propiedades bioactivas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la inocuidad de un extracto acuoso de yerba mate suplementado (EYM) en un modelo de heridas excisionales en ratas sometidas a subnutrición, replicando las situaciones que se dan en pacientes oncológicos avanzados. El EYM aditivado (con Zinc, HMB, saborizante de naranja, mezcla de vitaminas-aminoácidos y azúcar) fue producido por la empresa Rocimel S.A. Se utilizaron ratas macho Wistar/Cmedc de 12 semanas (4 grupos, n = 6) alimentadas de acuerdo con los requerimientos (normonutridas) o por debajo de los mismos (subnutridas) durante un período total de 77 días. Los 2 grupos control (normo y subnutridos) recibieron agua y los 2 grupos tratados (normo y subnutridos) recibieron el EYM disuelto en agua (1,6 g/kg peso/día) durante 7 días pre-cirugía y 28 días pos-cirugía. Se realizaron cirugías cutáneas generando 2 heridas circulares de 5 mm de diámetro por animal y luego (a partir de la cirugía) se cambió la condición a normonutrición, en los grupos correspondientes, hasta la finalización del estudio. Se efectuó la evaluación clínica, hematología y bioquímica sanguínea, y análisis morfométrico de la cicatrización de las heridas. Se realizó un análisis estadístico multivariante. El EYM no generó cambios clínicos. La condición nutricional modificó significativamente ($p < 0,01$) parámetros hematológicos y triglicéridos. El EYM generó un efecto significativo ($p < 0,01$) en los niveles de proteínas totales, urea y albúmina. Se observó un incremento ($p < 0,01$) en el porcentaje de cierre de las heridas del grupo tratado subnutrido respecto del resto de los grupos. En conclusión, el EYM fue inocuo siendo promisorio su aplicación en futuros estudios vinculados al desarrollo de terapéuticos con fines traslacionales.



49-EFECTOS CARDIOPROTECTORES EN ISQUEMIA/REPERFUSION Y SEDANTES DE LA TINTURA DE *Salvia guaranitica* A. St.-Hil. ex Benth, EN RELACION A SU FITOQUÍMICA

Ceccato I¹, Colareda GA¹, Ragone MI^{1,2}, Bonazzola P^{2,3}, Flores ML⁴, Córdoba OL⁴, Consolini AE¹.

¹Cátedra de Farmacología I y II, GFEYEC, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires; ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; ³Instituto Alberto Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET-UBA-CONICET); ⁴CRIDECIT-LACROMI, Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Km 4, s/Nº, Comodoro Rivadavia, 9000, Chubut.

aliciaconsolini@biol.unlp.edu.ar

Especies de *Salvia* (Lamiaceae) exhiben diversos usos medicinales en el mundo. Originaria de la Mesopotamia, *Salvia guaranitica* A. St.-Hil. ex Benth (Sg) es empleada como antiespasmódica y sedante. Dado que el género posee fitoestrógenos que son conocidos cardioprotectores evaluamos la fitoquímica de la tintura de Sg (en EtOH 70°) y su acción en un modelo de isquemia/reperfusión (I/R) cardíaca, así como en la actividad espontánea. Se realizaron perfiles cromatograficos y una porción del extracto retomado en agua se particionó entre HClI, y EtAcO; la primera fracción se analizó por CG-MS, la segunda por RP-HPLC-DAD. La actividad cardioprotectora se evaluó por administración oral de la tintura al 1 % (*ad libitum*) durante 1 semana a ratas Wistar macho, luego el corazón aislado se perfundió arterialmente y se introdujo en un calorímetro de flujo para medir presión intraventricular (LVP, mmHg) y flujo de calor (Ht, mW/g). Se calculó la LVP máxima desarrollada (P), la diastólica (LVEDP), y la economía (Eco= P/Ht), antes y durante un protocolo de 30 min I/45 min R. En ratones se evaluó actividad espontánea de Sg (10, 30 y 100 mg/kg, i.p.) vs salina mediante el método del campo abierto (OFT). Resultados: se identificaron terpenos, destacándose lolilida (lactona monoterpénica), farneseno, fitol, y fenoles, principalmente ácidos cafeico y clorogénico, glicósidos de luteolina, apigenina y kaempferol, quercetina y la isoflavona genistina. En corazón, Sg por vía oral aumentó la recuperación contráctil post-isquémica (53.5±6.6 vs 12.2±2.5% Pi*) y la Eco (2.7±0.3 vs 1.1±0.4). Sg 100 mg/kg redujo locomoción (51±16 vs 118±18*) y exploración (21.6±6 vs 55±5*) de ratones en el OFT. Conclusiones: a) Sg oral resultó cardioprotectora, pudiendo asociarse a la presencia del antioxidante lolilida y del fitoestrógeno genistina; b) Sg i.p. resultó sedante acorde a la presencia de ácido cafeico, apigenina y kaempferol, avalando este uso popular. (*p<0.05, UNLPX795, PIP3241).



50-ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS DEL EXTRACTO DICLOROMETÁNICO DE *HYSTERIONICA PINIFOLIA*: UNA MATERIA PRIMA POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE BIOINSECTICIDAS

Cufre, I^{1,2}, De Pasquale, E^{1,2}, Broussalis, A^{1,2}, Gorzalczany, S³

1- Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Junín 956, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2- CONICET, Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Buenos Aires, Junín 956, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3- Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Junín 956, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Email: icufre@ffyb.uba.ar

En la actualidad existe una creciente preocupación por los efectos negativos sobre la salud humana y el medio ambiente debido al uso generalizado e indiscriminado de insecticidas de síntesis. Las plantas han sido utilizadas a lo largo de la historia para el control de microorganismos e insectos. Determinar la seguridad de las mismas es importante para que su uso sea inocuo para la salud humana y el medio ambiente.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad del extracto diclorometánico de *Hysterionica pinifolia* (Poir.) Baker (Asteraceae), especie con actividad insecticida (Cufre et al., 2022), de acuerdo con los requisitos del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) para el registro de nuevos productos.

Se evaluaron la toxicidad oral aguda en ratones a 2 g/Kg y 5 g/Kg de peso y la toxicidad a dosis repetidas en ratas a 100 mg/kg/día durante 35 días con determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos y estudio histopatológico. Además, se determinaron la irritación primaria dérmica (IPD) y ocular en conejos a 0.5 g/5ml. En todos los ensayos el extracto se vehiculizó en aceite de maíz y como control se empleó el vehículo.

En estos estudios toxicológicos preliminares, el extracto diclorometánico de *H. pinifolia* presentó una toxicidad oral aguda (DL₅₀) mayor a 2 g/Kg y menor a 5 g/Kg. No se observaron signos de toxicidad a dosis repetidas a 100 mg/kg, no se alteraron los parámetros bioquímicos y hematológicos estudiados y tampoco se observaron cambios patológicos. El extracto diclorometánico presentó una ligera irritación dérmica (Índice IPD: 1) y no presentó irritación ocular.

Estos resultados promisorios pueden sustentar el desarrollo de un insecticida natural, selectivo, seguro para la salud humana y el medio ambiente que pueda ser utilizado en el manejo sustentable de plagas.



51-FRACCIONAMIENTO Y DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *NECTANDRA ANGUSTIFOLIA*

Ferrini, L ***; Ojeda, G**; Rodríguez, J*; Torres, A**; Aguirre, V*

*Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina - IQUIBA-NEA-UNNE-CONICET . Moreno 1240 (3400) Corrientes. Argentina

** Laboratorio de Productos Naturales “Ing. Armando Ricciardi” -Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura - IQUIBA-NEA-UNNE-CONICET. Av Libertad 5540 (3400) Corrientes. Argentina

ferrileandro@hotmail.com

Nectandra angustifolia (*N.a.*) es una especie vegetal autóctona del nordeste Argentino cuyos extractos de hojas y corteza se han utilizado en la medicina tradicional como tratamiento de reumatismo, artritis y del dolor crónico. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico en modelos *in vitro* e *in vivo*. Dados estos antecedentes, el objetivo de este estudio se enfocó en el fraccionamiento y caracterización del extracto con posterior evaluación de sus propiedades. Para ello, se utilizó una columna de cromatografía flash con una serie eluotrópica de polaridad creciente (acetato de etilo y metanol). El eluyente se recolectó y fraccionó de acuerdo a su perfil cromatográfico en placa delgada. Las fracciones se sometieron a rota evaporación a presión reducida y se calculó el rendimiento. Posteriormente se caracterizó por HPLC-DAD de acuerdo con las condiciones ya descriptas para el extracto entero. El poder antioxidante de cada una de las fracciones se estudió por medio de DPPH. El cribado del poder antiinflamatorio se realizó mediante la evaluación de la reducción de la producción de nitritos en línea celular RAW 264.7 (macrófagos murinos). Las células fueron pretratadas con extracto o fracción (50 µg/mL) y posteriormente desafiadas con LPS. La fracción 4 mostró mayor actividad inhibitoria sobre la producción de NO, para descartar un efecto citotóxico se empleó un ensayo con sal de tetrazolio (XTT). Posteriormente se corroboró la acción antiinflamatoria observando una disminución de la expresión de iNOS (3,46 ± 1,04 veces) por RT-qPCR a 24 h de estimulación en el mismo esquema experimental. Esta fracción presentó en el HPLC-DAD un pico (t_r = 27,27 min) con espectro compatible con flavonoides (λ_1 =264 nm y λ_2 =343 nm). En conclusión estos resultados permiten una mejor aproximación a la caracterización y comprensión de efectos antiinflamatorios atribuibles al extracto etanólico de *Nectandra angustifolia*.



52-PEPERINA: PROPIEDADES PROTECTORAS *IN VITRO* EN ENTORNOS INFLAMATORIOS

Rodríguez-Basso^{1,2*}, A.; Prado, H.^{2,3,4}, Perelmuter, K.⁵, Pagotto, R.⁵, Bollati, M.⁵
Gorzalczany, S.^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, cátedra de Farmacología, Junín 956, Buenos Aires, Argentina.

²Universidad de Buenos Aires, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Argentina

³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica II, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina

⁴Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

⁵Unidad de Biología Celular, Instituto Pasteur de Montevideo, Matajo 2020, 11400 Montevideo, Uruguay

*angelesrbasso@gmail.com

Minthostachys verticillata (Mv), conocida como peperina, es una planta autóctona con uso folklórico en trastornos gastrointestinales. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar químicamente por HPLC-masa su extracto acuoso y evaluar su potencial efecto sobre la inflamación y sobre las funciones de barrera epitelial intestinal.

Se midió el efecto de diferentes concentraciones del extracto en células HT29 reporteras de NFκB estimuladas con TNFα, cuantificándose la activación de esta vía y la producción de IL8. Asimismo, se midieron los niveles de IL8 en células HT29 salvajes estimuladas con LPS 100 ng/ml. Por otra parte, se determinó la resistencia transepitelial (TEER) y la penetración de FITC-dextran en células Caco-2 pretratadas con Mv y estimuladas con un cocktail inflamatorio.

El estudio fitoquímico reveló la predominancia de ácidos fenólicos y sus oligómeros (tales como ácido cafeoil-rosmarínico, ácido sagerínico y ácido salvianólico B) y de flavonoides (rutina y quercetina-3-O-glucósido). Los estudios *in vitro* demostraron que Mv modula la vía de NFκB de manera concentración dependiente, con una respuesta máxima a 2.5 mg/ml (% de inhibición de NFκB: 52.15±1.49) y disminuye significativamente la producción de IL8. Por otra parte, la producción de IL8 estimulada con LPS disminuyó significativamente con el pretratamiento de Mv (C: 100.4±11.3; LPS: 268.7±12.8; Mv 250 µg/ml: 189.0±13.3; Mv 500 µg/ml: 125.1±1.48; Mv 1000 µg/ml: 52.6±4.9 pg/mL de IL8). En las células Caco-2 la mezcla de citoquinas inflamatorias induce una disminución de la TEER (52.5±0.4 Ω.cm²) y Mv genera un efecto protector de dicho parámetro (104.3±5.3 Ω.cm²). Una actividad similar se observó al analizar el porcentaje de penetración de FITC-dextran en entornos inflamatorios, el cual fue reducido por Mv (C: 173.0±2.8 %; Mv: 100.1±1.2 %).

Estos resultados aportan evidencia sobre la composición fitoquímica de Mv y de sus potenciales propiedades protectoras en entornos inflamatorios intestinales.



53-ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA DE EXTRACTOS DE *CANNABIS SATIVA*, *LARREA DIVARICATA* Y SU COMBINACIÓN

Saint Martin E. M., Barreiro Arcos M. L., Peralta I., Marrassini C., Cogoi L., Alonso M. R., Anesini C.

Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Dirección postal: Junín 954, CP: 1113, Capital Federal, Argentina.

e-mail: masaintma@gmail.com

La inflamación afecta al sistema nervioso central en la epilepsia. *Cannabis sativa* L. es utilizada en el tratamiento de esta patología, siendo el CBD su compuesto anticonvulsivante más importante. *Larrea divaricata* Cav. es una especie nativa con actividad antiinflamatoria y antioxidante, siendo su compuesto mayoritario el NDGA. Se estudió el efecto de un extracto etanólico de *C. sativa* (CSR), un extracto acuoso de *L. divaricata* (LE) y la asociación de ambos, en la inflamación inducida por LPS en una línea celular de macrófagos.

Los compuestos mayoritarios fueron identificados y cuantificados por HPLC-UV. La inflamación se indujo con LPS, la viabilidad celular se ensayó con MTT y el óxido nítrico (ON) con el reactivo de Griess.

Los resultados se expresaron como % de incremento (I) o de disminución (D) de la producción de nitritos en ausencia o presencia de LPS, respectivamente. Se calculó la respuesta máxima (R_{máx}) de dos o tres ensayos realizados por triplicado.

Resultados: CBD en CSR: 62.36 ± 1.57 g% P/P. NDGA en LE: 1.56 ± 0.08 g% P/P. R_{máx} I (%) CSR: 56.0 ± 9.1 ; LE: 220.8 ± 4.0 ; CSR + LE 0.01 µg/ml: $114.4 \pm 1.3^{**}$; CSR + LE 0.1 µg/ml: $117.5 \pm 4.7^{*}$ ($p < 0.05$ Student t test). R_{máx} D (%) CSR: 35.2 ± 4.0 ; LE: 10.7 ± 1.5 ; CSR + LE 0.01 µg/ml: $12.1 \pm 1.7^{**}$; CSR + LE 0.1 µg/ml: $10.1 \pm 1.0^{*}$ ($p < 0.05$ Student t test).

Conclusiones: en condición basal CSR indujo la producción de nitritos en relación inversa a la concentración; LE presentó actividad bifásica, disminuyendo levemente la producción de nitritos a baja concentración e incrementándola a mayor concentración. LE sinergizó la actividad inmunoestimulante de CSR.

CSR disminuyó la producción de nitritos inducida por LPS mostrando una curva concentración-respuesta directa. LE disminuyó la producción de nitritos con una curva inversa. LE no sinergizó la actividad antiinflamatoria de CSR e incluso la antagonizó a la concentración más alta ensayada.

La asociación de los extractos podría ser útil para estimular al sistema inmune.

ORGANIZAN



MENDOZA
GOBIERNO



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

UNIVERSIDAD
MAZA



Universidad del Aconcagua

UC
UNIVERSIDAD
DE CONGRESO

ADHIEREN

77-EFECTO DE DEHIDROLEUCODINA Y XANTATINA SOBRE LA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS INDUCIDA POR *Helicobacter pylori*

Arismendi Sosa, AC; Martínez, M; Mariani, ML; Vega, A; Penissi, AB.

Área de Microbiología e Inmunología, 1er piso, Bloque I, Avenida Ejército de los Andes 950. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina – Instituto de Histología y Embriología (IHEM-CONICET), FCM-UNCuyo acarismendi@gmail.com

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* induce una fuerte respuesta inmunitaria con infiltración de células inflamatorias en la mucosa, que conduce al desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma tipo MALT y cáncer gástrico. Entre estas células destacan los mastocitos (MC), que interactúan con patógenos, reclutan leucocitos, liberan histamina induciendo vasodilatación y edema, y juegan un rol fundamental en el inicio de la reacción inflamatoria. En trabajos previos purificamos compuestos activos a partir de plantas regionales que podrían modular la inflamación causada por la respuesta inmune debida a *H. pylori*. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de dehidroleucodina (DhL, aislada de *Artemisia douglasiana* Besser) y xantatina (Xt, aislada de *Xanthium cavanillesii* Schouw) sobre la activación de MC inducida por *H. pylori*. Cepas de *H. pylori* NCTC 11638 y HP661 fueron cultivadas en agar Mueller Hinton por 48h en microaerofilia. Las células se resuspendieron y sonicaron. MC peritoneales fueron obtenidos de ratas Wistar adultas e incubados con compuesto 48/80 (10 µg/ml, activador de MC), 100 µg/ml de los sonicados, 250 µg/ml DhL o Xt y 2 µM de cromoglicato de sodio o ketotifeno (estabilizadores de MC). β-hexosaminidasa mastocitaria fue medida como marcador de activación. Los sonicados de ambas cepas potenciaron la liberación de β-hexosaminidasa inducida por 48/80 (NCTC p=0.0015 y HP661 p=0.0043). DhL y Xt, en ensayos individuales o combinados, inhibieron la liberación de β-hexosaminidasa y la activación de MC en comparación con los estabilizadores de referencia (p<0.0001). En conclusión, hemos demostrado que los compuestos naturales DhL y Xt inhiben la activación de MC inducida por *H. pylori* y podrían disminuir la inflamación gástrica en la fase inicial de infección. Futuros estudios *in vivo* son necesarios para demostrar la actividad anti-inflamatoria de estos compuestos y su potencial uso como tratamiento complementario de la infección.



QUIMICA MEDICINAL

55-DERIVADOS DE HÍBRIDOS QUINOLINA-PIRIMIDINA CAPACES DE INHIBIR LOS TRANSPORTADORES CDR1 Y MDR1 EN CEPAS DE *saccharomyces cerevisiae*

Gil F. (1), Laiolo J. (1), Eichemberger B. (1), Peñaloza V. (1), Segura F. (1), Cobo J. (2), Carpinella MC. (1)

1. Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHK Córdoba, Argentina. florimargil@gmail.com

2. Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén, Jaén, España.

El uso excesivo y prolongado de los antimicóticos han provocado el aumento de aislamientos de especies fúngicas resistentes, no sólo a los fármacos de elección para el tratamiento de éstas, los azoles, sino también a múltiples drogas. Este hecho origina lo que generalmente se conoce como resistencia a múltiples drogas (MDR). Uno de los principales mecanismos de MDR es la sobreexpresión de genes que codifican las proteínas transportadoras Cdr1 y Mdr1, que expulsan los antimicóticos disminuyendo su concentración intracelular y por tanto su efecto farmacológico. Con el fin de determinar la inhibición del eflujo del fluconazol, mediado por las bombas Cdr1 y Mdr1 en cepas resistentes de *Saccharomyces cerevisiae* modificadas genéticamente, se midió la actividad de un panel de 31 híbridos quinolina-pirimidina obtenidos por síntesis. Diez compuestos mostraron ser activos a partir de 40 μM , de los cuales cuatro fueron activos para ambas bombas y entre éstos, los compuestos **68** y **79** fueron los más potentes. Estos agentes fueron capaces de revertir la resistencia al fluconazol hasta 8 veces. Presentaron una mínima concentración efectiva (MEC) para inhibir ambas bombas de 2.5-5 μM . En el ensayo de acumulación intracelular de rojo nilo se observó para ambos compuestos sobre los dos transportadores MECs de 1.25-5 μM . En el ensayo de hemólisis de glóbulos rojos el compuesto **79** alteró las membranas de estas células a 80 μM , siendo esta concentración 16 veces mayor a la concentración activa. Ambos compuestos no mostraron citotoxicidad sobre células mononucleares de sangre periférica. Los resultados obtenidos demuestran que los compuestos **68** y **79** surgen como candidatos para el desarrollo de nuevas moléculas inhibitoras de bombas de eflujo presentes en especies fúngicas MDR.



56-DERIVADOS DE ARTEMISININA COMO AGENTES MODULADORES DE LA GLICOPROTEÍNA DE PERMEABILIDAD (P-GP) EN CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Laiolo J¹, Graikioti DG², Barbieri CL³, Vera DMA³, Athanassopoulos CM², Carpinella MC¹.

¹Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET-UCC), Facultad de Cs Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHK Córdoba, Argentina. jeronimolaiolo@ucc.edu.ar

²Synthetic Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Patras, GR-26504, Patras, Greece.

³Departamento de Química, QUIAMM-INBIOTEC-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

La P-gp es uno de los transportadores de transmembrana más importantes a nivel clínico. Esta proteína produce el eflujo de diversos antineoplásicos hacia el espacio extracelular, siendo la sobreexpresión de la misma un factor clave en el desarrollo de la resistencia a multidroga (MDR) en cáncer. La búsqueda de inhibidores del transporte mediado por P-gp con el fin de restaurar la eficacia de las drogas administradas, ha sido objeto de numerosos intentos, los cuales fracasaron a nivel de ensayos clínicos. Es por esto, que se estudió la actividad *in vitro* de un panel de 21 nuevos derivados sintéticos de artemisinina, en células sensibles de leucemia mieloide crónica K562 y su contraparte MDR por sobreexpresión de P-gp, Lucena 1.

Consecuentemente, los candidatos fueron sometidos al ensayo de acumulación intracelular de rodamina 123 (Rod123), mediante citometría de flujo a concentraciones sub-citotóxicas. Catorce compuestos fueron capaces de aumentar la concentración intracelular de Rod123 en Lucena, a la concentración máxima ensayada, sin demostrar actividad en las células sensibles K562. Los compuestos **A16** y **A20** fueron los más eficaces con una concentración mínima efectiva (CME) de 0,049 μM ($p < 0.05$), siendo más potentes que los inhibidores de referencia tariquidar y verapamilo (CME 0,39 y 1,56 μM , respectivamente). Los estudios de modelado molecular mostraron que éstos compuestos se unen a la misma región que los sustratos terapéuticos, doxorubicina y tariquidar, manteniendo contactos persistentes con los residuos de ambas mitades homólogas de P-gp, las cuales conectan el dominio transmembrana con los dominios de unión a nucleótidos.

En ensayos preliminares de toxicidad, los compuestos **A16** y **A20** mostraron una concentración inhibitoria media (IC_{50}), en células mononucleares de sangre periférica, de $8,47 \pm 0,61$ y $6,06 \pm 0,39$ μM (173 y 123 veces por encima de la CME), respectivamente. Se observó que estos compuestos no alteran la integridad de los eritrocitos a concentraciones por debajo de 50 μM .

En conclusión, estos derivados pueden considerarse candidatos valiosos para modular la actividad de P-gp en células de leucemia MDR.



57-COMBINANCIÓN DE GALANTAMINA Y DONEPEZILO COMO ESTRATEGIA PARA INHIBIR COLINESTERASAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Zaragoza-Puchol D., Adarvez-Feresin C., Feresin G. E.

Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional de San Juan, CCT CONICET SAN JUAN. Av. Lib. Gral. San Martín 1109(O), San Juan, Argentina, CP: 5400

e-mail: josedanielzaragoza@gmail.com

La enfermedad de Alzheimer es el tipo más común de demencia que afecta a la población de edad avanzada. La terapia de primera línea consiste en utilizar inhibidores de colinesterasas (iChE), para aumentar los niveles de acetilcolina y mantener la señal colinérgica. Existen seis tratamientos aprobados por la FDA: galantamina (GAL), donepezilo (DON) y rivastigmina que son iChE; memantina, antagonista del N-metil-D-aspartato; una terapia combinada donepezilo-memantina; y un tratamiento con anticuerpos monoclonales (aducanumab).

La interacción farmacológica por el uso combinado de drogas puede producir una modificación del efecto: del tipo sinérgico (el efecto aumenta) o antagonista (el efecto disminuye o se anula). El objetivo fue realizar un estudio de cinética para conocer la interacción *in vitro* por combinación de dos fármacos: GAL (producto natural de Amaryllidaceae) y DON (de síntesis) frente a las colinesterasas AChE y BuChE. Adicionalmente determinar si estas combinaciones permitirían lograr el mismo efecto con concentraciones menores.

Los gráficos de cinética muestran que cuando se combinan GAL y DON, en un rango de concentraciones en torno al IC_{50} , la mejor inhibición de AChE ocurre con la mezcla que contiene la concentración más alta de GAL y la más baja de DON. Mientras que para BuChE, la mayor inhibición ocurre combinando dosis intermedias de GAL y DON. Por otra parte, se observa que con la combinación de drogas, la cinética no responde al tipo Michaelis-Menten, las curvas son sigmoideas, lo que podría indicar una posible regulación alostérica, relacionada a que DON y GAL tienen diferentes sitios de unión en las colinesterasas.

El uso combinado estos fármacos podría ser un punto de partida para reducir la dosis y evitar efectos colaterales hepatotóxicos y gastrointestinales. Además sienta las bases para continuar profundizando en estudios sobre la interacción de otros compuestos aislados de fuentes naturales que inhiben las colinesterasas.



FARMACOCINÉTICA

58-EVALUACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO DE UNA SUSPENSIÓN DE TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Brstilo L.^{1,2}, Testard J., Juliá A., Licciardone N., Cáceres P., Staciuk R., Buontempo F.,
Schaikuevich P.

¹Hospital de Pediatría JP Garrahan, Combate de los Pozos 1881, (C1245) Buenos Aires, Argentina

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET, Buenos Aires, Argentina

brstilolucas@gmail.com

Resumen.

Introducción. Tacrolimus (TAC) es un medicamento inmunosupresor ampliamente utilizado en pacientes trasplantados. Debido a su estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad interindividual en su farmacocinética (PK), se requiere su monitoreo terapéutico. Las presentaciones orales comerciales se encuentran disponibles en cápsulas, aunque tanto por la dosis fija como por la dificultad en la deglución, esta forma farmacéutica es inadecuada en ciertos pacientes pediátricos.

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil farmacocinético y evaluar la exposición de una suspensión de TAC 1 mg/mL elaborada en el Hospital JP Garrahan en pacientes pediátricos que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Métodos. Se incluyeron pacientes cuyos padres/tutores consintieron al estudio de PK. Se obtuvieron muestras de sangre a partir de un catéter periférico a los siguientes tiempos: 0 (C₀, previo a la administración), 20 minutos, 1, 3 y 12 horas posterior a la administración. Tacrolimus se cuantificó en sangre entera mediante CMIA. Los parámetros farmacocinéticos AUC_{0-12h} (Área bajo la Curva 0-12 horas) y C_{max} (concentración máxima) se obtuvieron mediante estimación Bayesiana (ISBA, Hospital Universitario de Limoges, Francia).

Resultados. Se enrolaron 8 pacientes. La mediana (rango) de AUC_{0-12h}, C_{max}, C₀ y C₀/D fueron: 110.5 ng.h/mL (57.5-180.6), 11.3 ng/mL (7.0-21.3), 7.4 ng/mL (3.1-13.2) y 217 (ng/mL)/(mg/kg) (93.5-3800.0), respectivamente. En el 55.6% de los casos se alcanzó un AUC_{0-12h} > 100 ng.h/mL correspondiente a C₀ > 5 (según consenso IATDMCT). No obstante, el 88.9% de los valores de C₀ se encontraron en rango terapéutico (5-15 ng/mL). Se destaca la elevada biodisponibilidad de un paciente (C₀/D: 3800.0 (ng/mL)/(mg/kg)) correspondiente a una dosis de 0.2 mg.

Conclusión. La suspensión de Tacrolimus elaborada en el hospital presenta una buena exposición sistémica y permite adaptar la terapéutica en pacientes pediátricos que requieren dosis menores a 0.5 mg o presenten dificultad deglutoria.



59-FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS Y DISCORDANCIA MOLECULAR EN HLA-DQ COMO FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RECHAZO AGUDO DEL INJERTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Trezeguet Renatti G^{1,2}, Riva N^{1,2}, Marcos CY¹, Minetto J¹, Reijenstein H¹, Lauferman L¹, Aredes D¹, Jacobo Dillon A¹, D'Arelli MF¹, Goñi J¹, Correa A¹, Eyzaguirre G¹, Fernandez Souto D¹, Wildfeuer G¹, Bosaleh A¹, Buamscha D¹, Martinitto R¹, Dip M¹, Gamba C¹, Imventarza O¹, Halac E¹, Schaiquevich P^{1,2}.

1- Hospital de Pediatría JP Garrahan. Combate de los Pozos 1881, CABA, Argentina. Código postal 1245.

2- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Godoy Cruz 2290, CABA, Argentina. Código postal 1414.

guidotrezeguet@gmail.com

La variabilidad en los niveles de tacrolimus (FKC0) es un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo del injerto (BPAR) en pacientes con trasplante de órgano sólido. Asimismo, la discordancia en el sistema HLA entre donante y receptor es un factor de riesgo asociado a BPAR en distintos tipos de trasplante de órgano sólido pero su implicancia en el trasplante hepático pediátrico está escasamente documentada. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la carga de epletos HLA discordantes entre donante y receptor (eMM) y la variabilidad en FKC0 con el desarrollo de BPAR en pacientes pediátricos con trasplante hepático. Los pacientes trasplantados desde octubre de 2018 a la actualidad en nuestra institución fueron prospectiva y longitudinalmente evaluados. La variabilidad en FKC0 fue cuantificada mediante el cálculo de la tortuosidad. El sistema HLA de los pares donante-receptor fue tipificado por NGS y el eMM fue cuantificado utilizando el HLAMatchmaker (HLA Fusion 4.6). Los predictores del desarrollo de BPAR fueron identificados mediante regresión de Cox y se calculó el índice de Youden y la mediana. La proporción de pacientes que desarrolló BPAR en cada grupo fue comparada mediante Chi cuadrado. El tiempo de seguimiento de los 67 pacientes incluidos fue de 2.15 (0.63-3.72) años. Un valor de tortuosidad ≥ 1.05 (HR 5.53; IC95% 2.11-14.55; $p < 0.001$) y HLA-DQ eMM verificados por anticuerpos (ab) ≥ 5 (HR 4.20; IC95% 1.65-10.66; $p = 0.002$) son factores de riesgo para el desarrollo de BPAR. La proporción de pacientes con BPAR fue mayor en los pacientes con HLA-DQ eMM ab ≥ 3 y tortuosidad ≥ 1.05 con respecto a aquellos con HLA-DQ eMM ab ≥ 3 y tortuosidad < 1.05 ($p < 0.01$). En los pacientes con HLA-DQ eMM ab < 3 no se observaron diferencias en la incidencia de BPAR según tortuosidad. El HLA-DQ eMM ab y la variabilidad en FKC0 son predictores independientes del desarrollo de BPAR y contribuyen al manejo farmacoterapéutico del paciente trasplantado hepático.



61-CARACTERIZACIÓN FARMACOGENÉTICA DEL *CYP2C19* EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS APLICADA A LA OPTIMIZACIÓN DEL MONITOREO TERAPÉUTICO DE VORICONAZOL

Zugbi, S.; Araoz, V.; Testard, J.; Sassone, A.; Conde, F.; Ponce, MV.; Julia, A.; Alonso, C.; Schaiquevich, P.

Hospital de Pediatría Garrahan, Combate de los pozos 1881, CP 1245, Buenos Aires, Argentina.

Email: santiagozugbi@gmail.com

El tratamiento con voriconazol se caracteriza por una alta variabilidad interindividual en la exposición al fármaco, generando problemas relacionados con la eficacia terapéutica y toxicidad. La farmacogenética permite justificar en parte esta variabilidad, aunque su implementación clínica es limitada. Nuestro objetivo fue genotipificar variantes clínicamente relevantes del *CYP2C19* y caracterizar una población pediátrica para complementar el monitoreo terapéutico de voriconazol.

Se incluyeron 22 pacientes con indicación profiláctica o terapéutica de voriconazol. Muestras de sangre periférica o mucosa yugal se extrajeron mediante kits comerciales para la obtención de ADN. La genotipificación se realizó mediante RFLP-PCR y las concentraciones plasmáticas de voriconazol (C₀), correspondientes a la rutina clínica, se obtuvieron mediante cromatografía líquida de alta performance en muestras de suero. Se analizaron las frecuencias alélicas de las variantes y se correlacionó el fenotipo metabolizador de cada paciente con la concentración plasmática de voriconazol. El análisis de datos se realizó mediante el *Graphpad Prism V.8*.

Se lograron genotipificar las variantes *CYP2C19*1* (normal), *CYP2C19*2* (rs4244285) y *CYP2C19*17* (rs12248560). Las frecuencias alélicas en nuestra población fueron de 9% y 6% para *2 y *17 respectivamente; obteniendo un 68%, 18% y 14% de fenotipos metabolizadores normales (*1/*1), intermedios (*1/*2) y rápidos (*1/*17) respectivamente. Un análisis preliminar mostró una tendencia a mayor exposición sistémica de voriconazol medida como C₀ corregida por la dosis, en aquellos pacientes con un fenotipo metabolizador intermedio.

Estos resultados son los primeros en mostrar la frecuencia de las variantes de interés en población argentina y su efecto en la farmacocinética de voriconazol, lo que justificaría la genotipificación anticipada de *CYP2C19* para el cálculo inicial de dosis y así optimizar el monitoreo terapéutico.



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

62-ANÁLISIS DE ALERTAS DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN INDICACIONES ELECTRÓNICAS EN EL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES.

Arakaki F, Recart D, Amarilla Cassoratti B, Scibona P, Savoy N, Cruz C, Beruto V, Rubin L, Simonovich V.

Hospital Italiano de Buenos Aires. C1199ABB, arakaki.fran@gmail.com

Las interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, falta de respuesta a los tratamientos, internaciones y muerte. Las alertas en las indicaciones médicas dan aviso a la Sección Farmacología Clínica, donde se evalúan las interacciones D y X, permitiendo su revisión y actualización.

El objetivo de este trabajo es describir las alertas de interacciones farmacológicas D y X en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se realizó una revisión desde septiembre 2017 hasta enero 2021 de todas las alertas de interacciones farmacológicas D y X recabadas a partir de la Historia Clínica Electrónica y las conductas tomadas.

Se relevaron un total de 291 alertas. El 54,3%(n=158) fueron indicaciones en internación, 29,2%(n=85) en ambulatorio, 0,3%(n=1) en guardia externa y 16,2%(n=47) se desconoce el origen.

Las primeras 10 drogas con más alertas fueron los inhibidores de recaptación de serotonina(ISRS), ergotamina, tacrolimus, carbamazepina, linezolid, tramadol, triptanos, voriconazol, rasagilina y amiodarona, y representan el 64,3%(n=187) de todas las alertas. Las asociaciones más frecuentes fueron tacrolimus + dipirone, carbamazepina + tramadol, y ergotamina + triptanes, con 9 alertas cada una.

Fueron recategorizadas el 41,6%(n=121). El 21,6% del total de las alertas(n=63) descendieron de categoría X a D, el 19,6%(n=57) de D a C, y 0,34% (n=1) se recategorizó a A.

En 9,3%(n=27) de las alertas se comunicó con el médico tratante, constatándose que el 7%(n=22) se debían a errores en las indicaciones.

Los ISRS representan el 14.8%(n=43) de las alertas recibidas, son el grupo con mayor cantidad de interacciones individuales(n=22) y que más veces se recategorizaron(n=7).

Destacamos la importancia de las alertas en las indicaciones médicas y su actualización periódica, para evitar interacciones farmacológicas indeseadas.

Como limitación, este estudio se basó en alertas y no interacciones constatadas, pudiendo sobreestimar el número total y el impacto clínico de estas.

ORGANIZAN



MENDOZA
GOBIERNO



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

UNIVERSIDAD
MAZA



Universidad del Aconcagua

UC
UNIVERSIDAD
DE CONGRESO

ADHIEREN

63-ACEITES ESENCIALES COMO FUENTES DE COMPUESTOS MULTIBLANCOS PARA NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTIHELMÍNTICAS

Hernando, G.; Turani, O.; Rodríguez Araujo, N. y Bouzat, C.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, 8000 Bahía Blanca, Argentina.
hernando@criba.edu.ar

Los aceites esenciales (AE) son populares en aromaterapia, industria farmacéutica, agronómica y alimentaria. En este estudio, nos enfocamos en los AE como un recurso natural de nuevos compuestos antihelmínticos, utilizando para su evaluación al modelo nematodo *Caenorhabditis elegans*. Combinamos ensayos de comportamiento de gusanos con registros electrofisiológicos en células para identificar AE con actividad antihelmíntica y revelar los componentes activos y mecanismos de acción. Encontramos que seis AE produjeron parálisis de gusanos con diferentes potencias (EC_{50} 0,02-2%). Para la identificación de sus blancos farmacológicos, nos centramos en los canales iónicos activados por ligandos (LGICs) implicados en la locomoción de los gusanos. Demostramos que gusanos mutantes que carecen del receptor de GABA, de dos receptores nicotínicos (L-AChR y N-AChR), o del canal de cloruro activado por glutamato (GluCl) son parcialmente resistentes a los AE y a un componente principal, trans-cinamaldehído (TC), indicando que estos receptores son los blancos farmacológicos. La combinación de TC con los antihelmínticos comerciales levamisol y monepantel mostró un efecto paralizante sinérgico, mientras que, con piperazina o ivermectina, el efecto fue antagónico. Para identificar las bases moleculares del efecto paralizante de TC, determinamos su acción sobre corrientes macroscópicas o canal único en células musculares de *C. elegans* o en sistemas de expresión heteróloga. TC redujo la frecuencia de apertura del canal L-AChR muscular ($\sim 55\%$ a $100 \mu M$) e inhibió las corrientes de GluCl. El análisis reveló que TC actúa como un inhibidor alostérico de varios LGICs conservados en nematodos. Nuestros resultados proponen a los AE como fuentes de compuestos naturales con perfiles polifarmacológicos prometedores para terapias antihelmínticas, y aportan datos acerca de las eficacias de combinaciones, que emergen como estrategias para disminuir la resistencia de los nematodos a los fármacos.



64-VARIACIÓN DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS EN EL TIEMPO LUEGO DE RECIBIR PLASMA DE CONVALECIENTE O PLACEBO DE UNA COHORTE PROSPECTIVA QUE PRESENTÓ INFECCIÓN PULMONAR SEVERA POR SARS-COV-2.

Recart D, Simonovich V, Burgos Pratz L, Savoy N, Elia Y, Antonelli C, Rousseau Portalis M, Roldán A, Amarilla Cassoratti B, Díaz J, Seoane F, Perez L, Posadas-Martinez L, Belloso W, Scibona P.

Hospital Italiano de Buenos Aires CP C1199ABB, delfina.recart@hospitalitaliano.org.ar

El ensayo clínico PlasmAR evaluó en pacientes internados con neumonía severa por COVID19 el uso de plasma de convaleciente (PC) contra placebo sin encontrar diferencias entre las dos ramas. La cinética a largo plazo de los anticuerpos totales (AC) en la infección severa y la asociación con el PC es desconocida. Se realizó un estudio de cohorte prospectiva de pacientes enrolados en PlasmAR en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se midieron los AC en sangre a los 3, 6 y 12 meses luego del alta hospitalaria. El periodo de seguimiento fue desde junio 2020 hasta noviembre 2021. Se utilizaron las medias geométricas de los títulos de AC en cada tiempo con medida de dispersión y tendencia central.

Se excluyeron los títulos de 12 meses y 6 pacientes por vacunación previa a la extracción, de los 93 pacientes finales 29 habían recibido placebo y 64 PC. La mediana de edad fue 64 años (RIC 56-72) y 71% (66) eran hombres. Al mes 3 la rama placebo presentó un título de AC de 8.8(8.1-9.1) y la rama PC 8.1(7.4-8.1). En ambas ramas, el título a los 6 meses fue de 8.1(7.4 - 8.1). Al comparar los títulos de 3 y 6 meses en ambas ramas no se encontraron diferencias ($p=0.12$ y $p=0.2$). Se evaluaron dos subgrupos de pacientes con AC basales=0 y >0 antes de la infusión de PC o placebo en PlasmAR. En el subgrupo con AC basales=0, al mes 3 la rama placebo presentó un título de 9.1(8.8-9.4) y la rama PC 7.7(7.4-8.1), al mes 6 la rama placebo presentó un título de 8.1(8.1-8.1) y la rama PC 8.1(7.4-8.4). En el subgrupo de AC basales>0, al mes 3 la rama placebo presentó un título de 8.8(8.1-8.8) y la rama PC 8.1(8.1-8.8). Al mes 6 la rama placebo presentó un título de 7.7(7.4-8.1) y la rama PC de 8.1(8.1-8.1). Un paciente murió en la rama PC.

Los resultados de este estudio apoyan otros estudios que describen en modelos predictivos y en pequeñas poblaciones, no haber diferencias en el título de anticuerpos a largo plazo en pacientes que recibieron PC versus los que no luego de una infección por COVID19.



65-ESTUDIO ALEATORIZADO DE LA ADMINISTRACION DE COLCHICINA PREVIA A INTERVENCIONES PERCUTÁNEAS CORONARIAS PARA LA PREVENCIÓN DE INFARTOS RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO.

Stranges J, Ricarte Bratti J, Moreyra E y Brizuela N.

Cátedra de Farmacología General EP. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085. Córdoba.

Josefinastranges16@mi.unc.edu.ar

Introducción: La administración de estatinas previa a angioplastia coronarias (ATC) reduce el incremento de enzimas cardíacas relacionados al procedimiento por sus propiedades pleiotrópicas. La colchicina sería, por sus propiedades antiinflamatorias, un candidato ideal para bloquear otros mecanismos inflamatorios que contribuyan a disminuir los eventos isquémicos cardiovasculares (CV).

Objetivos: Valorar si la administración de colchicina previa a una ATC podría reducir los valores de Troponina T Ultrasensible (TnTus) posterior al procedimiento, la incidencia de infartos peri-procedimiento y la tasa de eventos CV mayores en el seguimiento a un mes.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, multicéntrico de colchicina vs placebo previo a ATC. Se compararon los valores de TnTus basales, a las 6hs y 12hs posterior al procedimiento. Se realizó además un seguimiento telefónico al mes para descartar complicaciones CV mayores.

Resultados: Se randomizaron 66 pacientes. Los valores promedios a las 6hs y a las 12hs posteriores a la ATC fueron mayores en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa respecto a los del grupo colchicina ($p=0.56$ y $p=0.42$). El 40% del grupo colchicina y un 65% del grupo placebo presentaron infarto peri-procedimiento que no fue estadísticamente significativa ($p=0.2$, 95% I.C. 0.31-1.14). No hubo eventos CV en el seguimiento.

Conclusión: En pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a ATC la administración de colchicina mostró una disminución numérica de los valores promedios de TnTus y la tasa de infartos peri-procedimiento comparado a placebo que no fue estadísticamente significativa. No se produjeron eventos CV al mes de seguimiento.



66-ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DE COLCHICINA VS PLACEBO PARA LA PREVENCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR POST-CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Stranges García J, Ricarte Bratti J, Moreyra E y Brizuela N.

Cátedra de Farmacología General EP. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085. Córdoba.

Josefinastranges16@mi.unc.edu.ar

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la complicación hospitalaria más frecuente después de la cirugía cardiovascular. La inflamación cumple un papel importante en la génesis de esta arritmia. La colchicina es un potente antiinflamatorio que podría ser efectiva en reducir la incidencia de esta complicación.

Objetivo: Determinar si la administración de colchicina el día previo a la cirugía cardíaca y durante tres días posteriores a la misma es efectiva para prevenir fibrilación auricular postoperatoria (FAPO).

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, randomizados, doble ciego, controlado contra placebo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con indicación de cirugía cardiovascular (coronario, valvular o combinado). Fueron randomizados a recibir placebo o colchicina 1mg cada 12 horas el día previo a la intervención quirúrgica y 0.5mg cada 12 horas por los subsiguientes tres días. El evento primario fue la aparición de FAPO intrahospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 53 pacientes con una edad media de 62 ± 12 años de los cuales 79% fueron hombres. FAPO ocurrió en 9 de 27 (33%) pacientes del grupo placebo y en 5 de 26 pacientes (19%) en el grupo de colchicina ($p = 0.39$). El grupo colchicina tuvo una reducción del riesgo relativo de 47% (95% IC 0.2 - 1,37) con respecto al grupo placebo. El promedio de días de internación fue de $6.6 (\pm 2.5)$ en el grupo colchicina y de $5.7 (\pm 2.5)$ en el grupo placebo ($p = 0.38$). Se registraron episodios de diarrea en seis pacientes del grupo colchicina (23%), no objetivándose eventos adversos en los pacientes del grupo placebo ($p = 0.02$).

Conclusión: Colchicina redujo la incidencia de FAPO en un 47% sin lograr significancia estadística, pero también se asoció a un incremento significativo de reacciones adversas gastrointestinales ($p = 0.02$).



67-EFECTOS NEFROPROTECTORES Y URICOSURICOS DE LAS GLIFLOZINAS

Vila S, Serra HA

1ra Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA

Paraguay 2155 piso 15 1121 CABA email: haserrafarmaco@gmail.com

Introducción: Se ha demostrado que los nuevos antidiabéticos gliflozinas, inhibidoras del cotransporte tubular proximal de glucosa o SGLT2i, son cardio y nefroprotectoras, y además uricosúricas. Ya que los mecanismos involucrados en estos efectos son desconocidos se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de comprenderlos mejor y agregar conocimiento en este campo.

Métodos: Siguiendo los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) se buscaron en las bases PubMed, EMBASE y Web of Science aquellos estudios relacionados con el mecanismo de acción de los SGLT2i en animales y humanos tras su administración *in vivo*. La búsqueda se realizó de acuerdo al título, resumen y palabras clave. Los estudios se importaron a EndNote (EndNote versión X20; Clarivate, Filadelfia, PA, EE. UU.) para eliminar los duplicados. Luego se eligieron los apropiados por revisión del texto completo y se exportaron al software Rayyan para su análisis. Finalmente, en los estudios elegidos se analizó el riesgo de sesgo con las herramientas RoB 2.0, ROBINS-I y SYRCLE.

Resultados: La estrategia de búsqueda arrojó 659 estudios. Tras eliminar duplicados quedaron 484 artículos; pero en total, 36 estudios cumplieron los criterios de selección; quince se efectuaron en humanos y 21 en animales. Tanto los modelos humanos como los animales demostraron que todos los SGLT2i tienen efectos nefroprotectores en la enfermedad renal crónica diabética y no diabética. El posible mecanismo uricosúrico de las gliflozinas depende de la oferta proximal de glucosa e involucraría al GluT9.

Conclusiones: Los estudios clínicos y preclínicos revisados avalan el efecto nefroprotector de los SGLT2i a través de varios mecanismos que podrían funcionar independientemente de los efectos hipoglucemiantes.



68-FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA DE ÚLCERAS POR PRESIÓN A UNA POMADA A BASE DE ACEITE DE HIGADO DE BACALAO Y LANOLINA.

Bustos Fierro C¹, Gavelli ME¹, Pereyra M¹, Cáceres J¹, Arguello I², Martínez G³, Soria EA³, Consigli C⁴, Olivera ME⁵.

¹ Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Nacional de Clínicas, Farmacia Central. Córdoba, Argentina.

² Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Nacional de Clínicas, Enfermería. Córdoba, Argentina.

³ Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA. CONICET. Córdoba, Argentina.

⁴ Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Nacional de Clínicas, Dermatología. Córdoba, Argentina.

⁵ Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, CONICET-UNC. Córdoba, Argentina.

cbustosfierro@unc.edu.ar

En el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, los pacientes con úlceras por presión (UPP) grado 1 y 2 (G1 y G2) son tratados con una pomada a base de aceite de hígado de bacalao y lanolina. Los resultados del tratamiento no han sido documentados, por lo que el objetivo es describir la evolución de UPP G1 y G2 en pacientes adultos mayores tratados con la pomada, considerando variables que pudieran intervenir en su evolución.

Se realizó un estudio prospectivo y observacional (05/2021-05/2022) sobre UPP en zona sacra (S) y talones (T), tratadas con la pomada 1 vez/día en T y 2/día en S. Se registró edad, sexo y localización y grado de UPP. Se usó escala Braden para evaluar el riesgo de incidencia de UPP y las de PUSH (P) y RESVECH (R) para la evolución (cuya reducción se consideró indicativa de evolución favorable -UPP curada: valor=0). Se usó test χ^2 con $p < 0.05$ para evaluar la asociación entre variables.

Se incluyeron 26 pacientes de $79,8 \pm 9,2$ años con 35 UPP localizadas en S (n=17, 3 G1 y 14 G2) y en T (n=18, 13 G1 y 5 G2). La estancia promedio de internación fue de 9,35 días para S y 8,28 en T. El 81% de los pacientes tenía alto riesgo de incidencia de UPP (Braden=9.5±2.98). El tratamiento llevó a una reducción diaria de P=0,90 y R=0,63 para S y P=0,90 y R=0,77 para T. Los pacientes con diabetes se asociaron con una peor evolución, mientras que quienes usaban colchón de aire una mejor. Se logró curación completa en 4 S, con $6,00 \pm 5,66$ (G1) y $7,5 \pm 0,71$ (G2) días de tratamiento; y 12 T, con $7,63 \pm 3,42$ (G1) y $13,25 \pm 1,26$ (G2) días de tratamiento. No se registraron eventos adversos asociados al uso de la pomada.

Los resultados muestran una evolución favorable en todos los pacientes, principalmente quienes usan colchón de aire, más rápida que la informada utilizando diversos tipos de apósitos, lo que podría asociarse al contenido de nutrientes dermatotróficos e inmunomoduladores (vitaminas A y D, ácidos grasos poliinsaturados) y a la protección absorbente de la lanolina, siendo la diabetes un factor deletéreo.



69-USO PERIOPERATORIO DE FIROCOXIB O TRAMADOL EN PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS EN FELINOS.

Quattrocchi, T.; Miguez, C.J., Ferrari, F., Montoya, L. Universidad de Buenos Aires.
Facultad de Ciencias Veterinarias. Av.Chorroarín 280. tquattrocchi@fvet.uba.ar

Los antiinflamatorios no esteroides y opioides se utilizan ampliamente en clínica y cirugía de animales pequeños. El uso de COXIBs podría brindar una opción terapéutica para tratar la inflamación y el dolor asociado a cirugías. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto y seguridad del Firocoxib pre y postquirúrgico en felinos sometidos a ovariectomía y compararlo con Tramadol. 18 pacientes felinas sanas que requerían ovariectomía, de al menos 6 meses de edad y peso 2.63 ± 0.83 kg ingresaron al estudio. Se formaron aleatoriamente tres grupos A, B y C de 6 pacientes cada uno. A recibió Firocoxib a 3mg/kg durante dos días previo a la cirugía; B recibió la misma droga y dosis durante los dos días posteriores a la cirugía y C recibió Tramadol 2mg/kg por el mismo intervalo. En la anestesia se empleó Tiletamina-Zolazepam 2mg/kg intramuscular, Propofol endovenoso 3mg/kg, Lidocaína-Xilacina-Ketamina 3mg/kg, 1mg/kg, 1,2 mg/kg por hora respectivamente goteo endovenoso y rescate analgésico con Tramadol. Durante el perioperatorio se monitorearon parámetros cardiovasculares, respiratorios, neurológicos y temperatura. La observación en la recuperación se realizó durante las primeras 4 horas postquirúrgicas con escala de dolor compuesta y posteriormente durante dos días en el hogar. Un chequeo sanguíneo fue realizado 7 días luego del procedimiento. Las variables fueron analizadas mediante tests estadísticos correspondientes (ANOVA o Mann Whitney). La glucemia y variables fisiológicas no presentaron diferencias significativas para ninguna de las mediciones. La observación postquirúrgica mostró scores entre 2/34 y 15/34, sin necesidad de rescate analgésico y no hubo diferencia significativa entre grupos. En el monitoreo hogareño, si bien algunos pacientes de C tuvieron scores mayores, no se encontraron diferencias significativas. Lo mismo ocurrió con las evaluaciones sanguíneas y se mantuvieron en rangos normales. A pesar del bajo tamaño poblacional, se puede concluir que la incorporación de Firocoxib en el manejo del dolor perioperatorio en felinos, no mostró diferencias con Tramadol y se halló como un recurso seguro dentro de los AINEs para la especie, previa o posterior a la cirugía.



70-EFECTO DE LOS ESTEROIDES ENDÓGENOS EN LOS PARÁMETROS DEL SEMEN Y LA FERTILIDAD MASCULINA.

Arias R¹, Mata Martinez E¹, Justribó G¹, Giojalas L², Guidobaldi H², De Blas G^{1,3}.

¹ IHEM-UNCuyo-CONICET. Mendoza. Argentina.

² IIBYT-UNC-CONICET. Córdoba. Argentina.

³ LaTIT-Área Farmacología-FCM-UNCuyo. Mendoza. Argentina.

rodojosearias@gmail.com

El canal de calcio de los espermatozoides, CatSper, es vital para la fertilidad masculina. CatSper se activa con la hormona progesterona (Pg), pero su perfil farmacológico no está bien estudiado. Se han explorado la selectividad esteroidea de la activación de CatSper utilizando hormonas a las que están expuestos los espermatozoides humanos en el tracto genital masculino y femenino, con resultados contradictorios. Sin embargo, como afectan las distintas hormonas los diferentes eventos de la fisiología espermática necesarios para la fertilización se desconocen. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de diferentes esteroides endógenos en la hiperactivación, la motilidad, la quimiotaxis y la reacción acrosomal. Trabajamos con muestras de semen de donantes normales según los parámetros establecidos por la OMS. Las células se recuperaron por el método de swim up y se capacitaron al menos 3 hs. Para las diferentes estrategias metodológicas utilizadas se incubaron los espermatozoides capacitados en ausencia (control) o presencia de progesterona y de los diferentes esteroides. Realizamos mediciones dinámicas en tiempo real de la concentración de calcio intracelular, también evaluamos la reacción acrosomal (RA). Además, estudiamos el efecto en la quimiotaxis utilizando el ensayo de selección espermática, y por último, mediante un sistema computarizado para el análisis del semen estudiamos todos los parámetros cinéticos de la motilidad y la hiperactivación. Los resultados muestran que pregnenolona, alopregnanolona y sulfato de pregnenolona incrementan la concentración de calcio intracelular con una cinética similar a la progesterona, asimismo, agonizan el efecto de progesterona estimulando la reacción acrosomal, modificando los parámetros cinéticos y la hiperactivación. Mientras que la hidrocortisona inhibió el efecto de la progesterona. Sin embargo cuando estudiamos quimiotaxis observamos que solo alopregnanolona presentó un efecto agonista similar a la Pg.



71-DISPONIBILIDAD SISTEMICA COMPARATIVA DE IVERMECTINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL EN DIFERENTES FORMULACIONES EN VOLUNTARIOS SANOS

Ceballos, L., Alvarez, L., Lifschitz, A., Ichinose, P., Chiappetta, V., Lanusse, C.

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), UNCPBA-CICPBA-CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Campus Universitario, Tandil, Argentina.
lauceballosf@gmail.com

La ivermectina (IVM) es una molécula con actividad ecto y endo-parasiticida, utilizada en medicina humana y veterinaria desde hace más de 35 años. En la actualidad, la reutilización de IVM se considera un tema relevante debido a su potencial acción farmacológica contra distintos blancos terapéuticos. A pesar que en el mercado farmacéutico existen diferentes formulaciones para uso en humanos, la biodisponibilidad relativa (exposición sistémica) de los mismos no ha sido evaluada. El objetivo del presente estudio fue evaluar en forma comparativa la biodisponibilidad sistémica de tres formulaciones de IVM (Comprimido, Cápsula y Solución) en voluntarios sanos. En un diseño cruzado de tres fases, 12 voluntarios (6 mujeres y 6 varones) fueron asignados al azar a uno de los siguientes grupos: Comprimido, Cápsula o Solución, y posteriormente tratados por vía oral con IVM (0,4 mg/kg). Se respetó un periodo de "lavado" de 14 días entre fases. Las concentraciones de IVM en sangre fueron evaluadas de muestras obtenidas a diferentes tiempos post-tratamiento. Las concentraciones de IVM en sangre cuantificadas tras la administración de la Solución fueron más elevadas ($P < 0,05$) que las observadas tras su administración en forma de Comprimido o Cápsula. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones sistémicas de IVM en los voluntarios tratados con el Comprimido o la Cápsula. El valor de ABC de IVM en el grupo tratado con la formulación en Solución (1653.3 ± 498.6 ng.h/mL) fue mayor ($P < 0,05$) que el observado en el grupo tratado con Comprimido (1046.1 ± 363.7 ng.h/mL) o Cápsula (996.5 ± 432.6 ng.h/mL). La administración de la solución resulta en un incremento en la biodisponibilidad relativa de IVM de aproximadamente un 56% con respecto a las formulaciones sólidas. Aun cuando sería esperable un beneficio terapéutico de IVM contra infecciones sistémicas a partir de su uso en forma de solución por vía oral, esta diferencia farmacocinética necesita ser corroborada en ensayos clínicos diseñados al efecto.

ORGANIZAN



MENDOZA GOBIERNO
Ministerio de Salud,
Desarrollo Social y Deportes
Gobierno de la Provincia de Mendoza
Ciencia y Tecnología



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

UNIVERSIDAD
MAZA



Universidad del Aconcagua

UC
UNIVERSIDAD
DE CONGRESO

ADHIEREN

RESPIRATORIO-RENAL-CARDIOVASCULAR

72-EXTRACTOS DE LÚPULO COMO TRATAMIENTO PREVENTIVO DEL ATONTAMIENTO CARDÍACO EN RATA Y MECANISMOS CARDIOPROTECTORES

Colareda GA¹, Diaz R.², Consolini AE¹

¹Cátedra de Farmacología de Farmacia, GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires; ²Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC) CONICET-UNLP. GColareda@outlook.com.ar.

Son escasas las intervenciones cardioprotectoras preventivas en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, y es conocida la menor incidencia de riesgo cardíaco en mujeres jóvenes, que desaparece luego de la menopausia. Considerando el rol cardioprotector estrogénico y nuestros estudios de que los fitoestrógenos representan una alternativa cardioprotectora preventiva, se evaluó si un extracto de *Humulus lupulus* (lúpulo) resulta preventivo del atontamiento cardíaco por isquemia/reperfusión (I/R). Entre sus principios activos se describieron fitoestrógenos.

Corazones aislados de rata macho tratadas o no (C, n=10) durante 7 días con un extracto hidroalcohólico de lúpulo (LPL, n=5) al 1 % vía oral fueron perfundidos con solución Krebs y estimulados a 3 Hz en un calorímetro de flujo. Luego de la estabilización, se generó una I/R (30 min I/45 min R). Se midió simultáneamente la presión intraventricular (LVP, mmHg) y el flujo de calor (Ht, mW/g). Se calculó la LVP máxima desarrollada (P) y la diastólica (LVEDP), y la economía muscular (eco=P/Ht).

En condiciones pre-isquémicas, LPL redujo la contractilidad (95,2±6,3 vs 60,6±5,6 mmHg) sin modificar la eco (4,6±0,3 vs 4,7±0,3 para C y LPL respectivamente). Respecto a la recuperación contráctil post-isquémica (RCPI), la del C (28,7±8,7% de Pi), fue significativamente inferior al LPL (100,9±12,6%, p<0.05 vs C). La eco también mejoró en LPL (32,6±9,9 vs 113,0±12,5%). Al finalizar la R fosfo-Akt fue determinada por western blot. Sin embargo, esta vía no sería responsable de la cardioprotección ya que no hay diferencias entre C (100±06%) y LPL (98±17 %).

Para evaluar si la vía del NO es la que lleva a cardioprotección, un grupo de corazones aislados de ratas tratadas con LPL fueron perfundidos con L-NAME 30 µM previo a la I/R logrando reducir la RCPI (al 59,2±22,8%, p<0.05) y la eco (al 73,1±22,6%, p<0.05). Los resultados sugieren que el extracto de LPL posee un efecto cardioprotector mediado por la activación de la vía del NO.



73-EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y LA FARMACOCINÉTICA DE LA COENCAPSULACIÓN DE CARVEDILOL Y QUERCETINA EN DISPERSIONES NANOMICELARES EN UN MODELO DE HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL

Ana Sol Riesco^{1,2}, Matías Saccomanno¹, Miguel A. Allo^{1,2}, Jennifer Riedel^{2,3}, Bin Eliana⁴, Pedro Fuentes^{2,3}, Marcela Moretton^{2,3}, Facundo M. Bertera^{1,2}, Donato Martín⁴, Diego Chiappetta^{2,3}, Christian Höcht^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología, Buenos Aires, Argentina. ²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Buenos Aires, Argentina. ³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Buenos Aires, Argentina. ⁴Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Patología, Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Junín 954, CP: 1113, Capital Federal, Argentina.

Correo: anasolriesco@gmail.com

Introducción: Carvedilol es un β -bloqueante con efectos pleiotrópicos y mejor perfil hemodinámico que β -bloqueantes convencionales. Quercetina es un flavonoide antiinflamatorio/antioxidante; su baja solubilidad en medio acuoso permite su coencapsulación en un sistema nanomicelar. La combinación podría potenciar los efectos benéficos del carvedilol al reducir la inflamación y el estrés oxidativo. El objetivo del estudio fue el desarrollo y evaluación cinética/dinámica de la coencapsulación nanomicelar de carvedilol y quercetina en Soluplus en un modelo experimental de ratas espontáneamente hipertensas (REH).

Metodología: Se prepararon dispersiones nanomicelares de Soluplus con 3mg/ml carvedilol, 2mg/ml quercetina y 3/2 mg/ml carvedilol/quercetina. Se evaluó el perfil plasmático y efectos hemodinámicos con una dosis única (0.3 ml/100grs) y marcadores de daño cardíaco con 8 semanas de tratamiento en REH.

Resultados: La coencapsulación de carvedilol/quercetina en dosis única mostró un área bajo la curva estadísticamente mayor con respecto a carvedilol ($1461 \pm 210 \text{ ng/ml.h}$ vs $916 \pm 142 \text{ ng/ml.h}$; $p < 0,05$) y una reducción de la frecuencia cardíaca ($-23,2 \pm 2,8\%$) estadísticamente superior con respecto a quercetina ($-4,0 \pm 1,9\%$) y a carvedilol ($-10,7 \pm 1,1\%$). Por otro lado, la reducción de la presión arterial de la combinación carvedilol/quercetina en las 8 semanas fue significativamente mayor ($-12,7 \pm 0,7\%$) con respecto a Soluplus ($-4,3 \pm 0,3\%$) pero no lo fue con respecto a carvedilol ($-13,2 \pm 1,1\%$). Además, el índice de hipertrofia cardíaca fue significativamente mayor para quercetina ($3,44 \pm 0,1$) con respecto a carvedilol y a su combinación con quercetina ($2,79 \pm 0,1$ vs $2,87 \pm 0,1$; $p < 0,05$)

Conclusión: La coencapsulación carvedilol/quercetina en dispersiones nanomicelares con dosis única, incrementa la biodisponibilidad del carvedilol y potencia su efecto bradicardizante. A diferencia de quercetina, el tratamiento crónico con carvedilol y su combinación con quercetina disminuyeron la presión arterial y la hipertrofia cardíaca.



TOXICOLOGIA

75-CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO ASOCIADO A RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN CARNE Y VÍSCERAS DESTINADAS A CONSUMO LOCAL

Lucila Canton¹, Marcelo Signorini², Candela Canton¹, Paula Ichinose¹, Paula Dominguez¹,
Cristina Farias¹, Luis Alvarez¹, Carlos Lanusse¹, Laura Moreno¹

¹Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN),
Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA-CICPBA-CONICET, Tandil, Argentina.
lucilacanton@gmail.com

La ingesta de alimentos con residuos de antibióticos puede producir diversos efectos tóxicos directos sobre el consumidor y también contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana. Por ello, las autoridades sanitarias ponen en marcha Programas de monitoreo de alimentos para detectar la presencia de residuos de interés, y prevenir que estos excedan los límites máximos de residuos (LMR) permitidos. No obstante, existen evidencias que dicho monitoreo difiere entre los frigoríficos cuyos productos se destinan a consumo local o exportación. El objetivo del trabajo fue monitorear residuos de antibióticos en carne/vísceras de consumo local y evaluar si la exposición a dichos residuos constituye un riesgo para la salud del consumidor. Se tomaron muestras de carne/grasa/hígado/riñón/molleja de vaca; carne/grasa de cerdo; carne/grasa de pollo en 5 ciudades de la provincia de Bs.As. Los antibióticos monitoreados fueron: enrofloxacin (EFX), amoxicilina (AMX), oxitetraciclina (OTC), tilmicosina (TIL) y monensina (MON). Las muestras se analizaron por HPLC-fluorescencia y MS/MS. Las concentraciones de residuos cuantificadas, la estabilidad de los residuos a distintos métodos de cocción y el tamaño de la porción se modelaron mediante el software @Risk. Finalmente, se evaluó la probabilidad de consumir carne/vísceras con residuos de antibióticos por encima de la Ingesta Diaria Admisible (IDA) establecida. De 502 muestras de vaca analizadas, el 19,2% tenían niveles de residuos detectables, el 11,7% niveles cuantificables y el 2,7% excedieron el LMR. Respecto a las muestras de cerdo (n=222), se encontraron residuos detectables, cuantificables y excediendo el LMR en el 6,3%, 4,5% y 0,4%, respectivamente. De 198 muestras de pollo analizadas, el 18% presentaron niveles detectables, el 10,1% niveles cuantificables y el 6,1% superaron el LMR. La caracterización del riesgo asociado al consumo de estos residuos (EFX/OTC/AMX/TIL/MON) en carne/vísceras arrojó que no constituyen un riesgo para la salud de los consumidores.