

Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocas / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.^a José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata. Carmen Sánchez Arroyo; Rogelio González Sarmiento / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Antonio Sanz Díaz; Leticia Gómez de Segura Uriarte / Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina. Sara Viruega-Encinas; María José de Jesús-Valle / Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico. Ana Hernández Guío; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Almudena Sánchez Martín / Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas. María Rosa Hermosa Prieto / La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención. Marta Domínguez-Gil González / I + D, producción y comercialización del medicamento biosimilares. Luisa Almoedo Otero / Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocas / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.^a José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata. Carmen Sánchez Arroyo; Rogelio González Sarmiento / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Antonio Sanz Díaz; Leticia Gómez de Segura Uriarte / Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina. Sara Viruega-Encinas; María José de Jesús-Valle / Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico. Ana Hernández Guío; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Almudena Sánchez Martín / Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas. María Rosa Hermosa Prieto / La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención. Marta Domínguez-Gil González / I + D, producción y comercialización del medicamento biosimilares. Luisa Almoedo Otero / Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocas / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.^a José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos



EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DIRECCIÓN: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Myriam GONZÁLEZ DÍAZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ CIENTÍFICO: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

CORRECTOR DE ORIGINALES: Iván PÉREZ MIRANDA, Spain

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca
Campus Miguel de Unamuno, s/n - 37008 Salamanca, España

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número, a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca:

María Jesús Almendral Parra, Francisco Javier Burguillo Muñoz, María Victoria Calvo Hernández, Javier Domínguez Álvarez, Montserrat Dueñas Patón, Alejandro Esteller Pérez, María del Mar Fernández de Gatta, Emilio Fernández Sánchez, Mónica García Domingo, María José García Sánchez, Luis García Sevillano, María Jesús de la Concepción Holgado Manzanera, Cristina Maderuelo Martín, Bernarda Marcos Laso, María Luisa Martín Calvo, María Rita Martín Muñoz, Gloria María Miranda García, Ana Isabel Morales Martín, Javier Muñoz González, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, Rafael Peláez Lamamiec de Clairac Arroyo, María de la Concepción Pérez Melero, María del Pilar Puebla Ibáñez, Rosana Ramos Aparicio, Juan Antonio Sánchez Rodríguez, María Luisa Sayalero Marinero, Fernando Simón Martín, Cipriano Jesús Valle Gutiérrez y Santiago Vicente Tavera

FARMAJOURNAL es una revista científica en español sobre farmacología, de periodicidad semestral y en la que los artículos recibidos son evaluados por revisores y posteriormente aprobados por un tribunal docente.

Los trabajos publicados pueden consultarse en: «eUSAL Revistas» <<http://revistas.usal.es/index.php/farmajournal/>>, Gredos <<http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/4666>>, Dialnet.

REALIZA: Jáser Proyectos Editoriales - www.jasernet.com

ÍNDICE

EDITORIAL

Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, <i>Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia</i>	21-23
---	-------

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, <i>Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis</i>	27-37
Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	39-50
Juan José DUQUE AGUILAR; M. ^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO, <i>Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas)</i>	51-58
Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, <i>Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015</i>	59-67
Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, <i>Modelos «in silico» para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas</i>	69-79
Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, <i>Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia</i>	81-93
Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, <i>Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata</i>	95-105
Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con</i>	

ÍNDICE

<i>esclerosis múltiple recurrente-remitente en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	107-115
Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José DE JESÚS-VALLE, <i>Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina</i>	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÍO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, <i>Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico.....</i>	127-137
CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN	
María Rosa HERMOSA PRIETO, <i>Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas</i>	141-142
Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, <i>La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención.....</i>	143-144
Luisa AMOEDO OTERO, <i>I + D, producción y comercialización de medicamentos biosimilares</i>	145-146

INDEX

EDITORIAL

Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, <i>Otitis, Antibiotics, Homeopathy and Pharmacy</i>	21-23
--	-------

RESEARCH REPORTS

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, <i>Evaluation of New Formulations of Antihelmintic Drugs for the Treatment of Schistosomiasis</i>	27-37
Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, <i>Effectiveness Safety and Acceptability of Dimethyl Fumarate for Relapsing Multiple Sclerosis in Patients Whose Treatment Started During 2015 in the Hospital Universitario de Asturias</i>	39-50
Juan José DUQUE AGUILAR; M. ^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO, <i>Microencapsulation of Ciprofloxacin in Microspheres of Albumin and Liposomes (Albusomes)</i>	51-58
Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, <i>Efficacy and Safety of Eltrombopag as Thrombocytopenic Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Patients that Started Treatment at Complejo Asistencial Universitario de León During the Period 2012-2015</i>	59-67
Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, <i>Oral Drug Absorption Predictions Using «In Silico» Models (SIMCYP®): Statins</i>	69-79
Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, <i>Dispensing of Vaginal Antimycotics at the Chemist's Shop</i>	81-93
Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, <i>Study of Autophagy Inhibitors and Epigenetic Drugs within a Cellular Line of Prostate Cancer</i>	95-105
Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, <i>Effectiveness, Safety and Acceptability of Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting</i>	

INDEX

<i>Multiple Sclerosis who Started Treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) in 2015</i>	107-115
Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José DE JESÚS-VALLE, <i>Microencapsulation of Antifungal Agents in Albumin Coated Liposomes</i>	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÍO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, <i>Skin Care in Patients with Cancer.....</i>	127-137

CONFERENCES OF THE CASTILLA AND LEON PHARMACY ACADEMY

María Rosa HERMOSA PRIETO, <i>Trichoderma: a Biological Control Agent that Helps Plants Make the Right Decisions</i>	141-142
Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, <i>Human Papillomavirus Infection: Epidemiology, Diagnosis and Prevention</i>	143-144
Luisa AMOEDO OTERO, <i>R & D, Production and Marketing of Biosimilar Drugs</i>	145-146

ÍNDICE ANALÍTICO

CASTRILLEJO, SERGIO A.; ABÁN, JULIO LÓPEZ; MURO, ANTONIO; SALOMÓN, CLAUDIO J.; PASTOR NAVARRO, MARTA; PEDRAZ, JOSÉ LUIS

EVALUACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 27-37

RESUMEN: La esquistosomosis es una enfermedad causada por parásitos trematodos del género *Schistosoma*. Afecta principalmente a áreas tropicales y subtropicales, siendo un principal problema de salud mundial por su alta incidencia en estas regiones. Una de las especies de mayor importancia, por su prevalencia y gravedad, es la causada por *Schistosoma mansoni*, responsable de la esquistosomosis intestinal. El tratamiento de elección es el praziquantel, con altas tasas de eficacia clínica. Sin embargo, el fármaco no impide la reinfección y se ha observado fallos terapéuticos en zonas endémicas. Por ello, se hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar dos tipos de formulaciones de nanopartículas de praziquantel (tipo A y tipo S) y un tratamiento alternativo como la ivermectina mediante ensayos *in vitro* sobre adultos de *S. mansoni*. Los resultados demostraron que el tratamiento con nanopartículas presenta una eficacia similar o mayor que el empleo de praziquantel comercial. Sin embargo, el tratamiento con ivermectina no aportó evidencias de mayor eficacia. Trabajos futuros irán encaminados a evaluar estas formulaciones en otras fases del ciclo biológico, así como a realizar estudios *in vivo* en animales de experimentación.

Palabras clave: Schistosoma; esquistosomosis; praziquantel; nanopartículas; ivermectina.

BLANCO SÁNCHEZ, ANA MARÍA; VELASCO ROCES, LUCÍA

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON DIMETILFUMARATO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) QUE INICIARON TRATAMIENTO EN 2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 39-50

RESUMEN: Se ha realizado un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo para evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de todos los pacientes que iniciaron

tratamiento con dimetilfumarato en 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). Las características de los pacientes incluidos en el estudio fueron similares a las de los estudios pivotaes (DEFINE y CONFIRM), siendo en ambos casos pacientes diagnosticados con Esclerosis múltiple recurrente recidivante, con un rango de edad parecido y con unos porcentajes muy próximos en la distribución por sexo, siendo mayoritario el femenino (>75%). El estudio se ha llevado a cabo durante siete meses, por lo que no se ha podido extraer datos consistentes de efectividad. Solo afirmar que durante el periodo de estudio un único paciente presentó una recaída.

En cuanto a los datos de seguridad se obtuvo que los efectos adversos más destacados fueron molestias gastrointestinales y rubefacción.

Para evaluar la aceptabilidad del tratamiento se elaboró un cuestionario que se realizó una única vez a los pacientes cuando iban a recoger el tratamiento al Área de Dispensación a Pacientes Externos, pudiéndose considerar que ha habido buena aceptación por parte de los pacientes con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

Palabras clave: Dimetilfumarato; Esclerosis; múltiple; efectividad; seguridad; aceptabilidad.

DUQUE AGUILAR, JUAN JOSÉ; DE JESÚS VALLE, M.^a JOSÉ; SÁNCHEZ NAVARRO, AMPARO
MICROENCAPSULACIÓN DE CIPROFLOXACINO EN MICROESFERAS DE ALBÚMINA Y
LIPOSOMAS (ALBUSOMAS)

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 51-58

RESUMEN: Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas de amplio espectro indicadas para el tratamiento de múltiples patologías infecciosas. Los liposomas constituyen excelentes vehículos farmacológicos capaces de modular el perfil de liberación del principio activo encapsulado. La albúmina presenta elevada capacidad de unión y transporte de solutos. El objetivo del presente estudio ha sido incorporar ciprofloxacino a formulaciones basadas en la combinación de liposomas y albúmina para aunar las ventajas de ambos en un vehículo farmacéutico.

La preparación de los liposomas se llevó a cabo mediante sonicación en ausencia de disolventes orgánicos, empleando distintas disoluciones de ciprofloxacino. Para la formación de los albusomas se empleó albúmina sérica bovina. Se evaluó la influencia de tres variables en la eficacia de encapsulación: presencia o ausencia de componentes catiónicos en los liposomas, concentración de ciprofloxacino y concentración de albúmina; se cuantificó el antibiótico mediante una técnica de HPLC.

Los resultados obtenidos indican que la composición de los liposomas influye significativamente sobre la eficacia de encapsulación obtenida y que la concentración de ciprofloxacino no afecta a este parámetro.

Palabras clave: liposomas; ciprofloxacino; albúmina; microencapsulación.

GÓMEZ, PEDRO; GONZÁLEZ, MARÍA ASUNCIÓN; MARTÍN, ANÍBAL; ORTIZ DE URBINA, JUAN JOSÉ

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG COMO AGENTE TROMBOPOYÉTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN EN EL PERIODO 2012-2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 59-67

RESUMEN: La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune crónica que cursa con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ L. Los pacientes pueden presentar lesiones purpúricas con posibilidad de cuadros hemorrágicos. Su diagnóstico se realiza por exclusión y su tratamiento está dirigido a conseguir recuentos plaquetarios superiores a 100.000/ μ L.

Eltrombopag es un fármaco de administración oral, agonista del receptor de la trombopoyetina indicado en el tratamiento de segunda línea en pacientes esplenectomizados con PTI crónica o refractaria a otros tratamientos. El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia y seguridad de dicho tratamiento, para lo cual se accedió a los registros de dispensación del Complejo Asistencial Universitario de León y a las historias clínicas de los pacientes en tratamiento durante el periodo 2012-2015.

Una vez recogidos todos los datos y analizados meticulosamente se pudo concluir que la mayoría de los pacientes estudiados consiguieron alcanzar el objetivo terapéutico a pesar de que la evolución plaquetaria no siguió una función lineal y que el motivo mayoritario de suspensión fue por efectos adversos, siendo por lo general de carácter débil.

Palabras clave: Eltrombopag; Púrpura trombocitopénica inmune; Plaquetas.

LÓPEZ, ADRIÁN; SANTOS, MARÍA DOLORES; GARCÍA, MARÍA JOSÉ

MODELOS «IN SILICO» PARA LA PREDICCIÓN DE LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL (SIMCYP®): ESTATINAS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 69-79

RESUMEN: Utilizando el programa Simcyp®, se realizaron estudios de simulación con objeto de evaluar la capacidad de este *software* para predecir *a priori* las evidencias clínicas en relación al perfil de absorción de dos estatinas: simvastatina y rosuvastatina. En concreto evaluamos la influencia del tiempo de tránsito y la abundancia de sistemas transportadores y enzimas responsables del metabolismo en el tracto gastrointestinal. En primer lugar, se procedió a una búsqueda de información bibliográfica sobre el perfil de absorción de los fármacos. Posteriormente se llevaron a cabo diversas simulaciones en diferentes grupos de población, principalmente, en poblaciones normales, con tránsito intestinal acelerado y metabolizadores pobres. En el caso de rosuvastatina también se bloqueó el flujo de su transportador (ABCG2) y se modificó su permeabilidad. Los resultados obtenidos son acordes con las observaciones extraídas de la experiencia clínica. Muestran que la velocidad de tránsito condiciona notablemente la fracción absorbida de simvastatina, pero no la de rosuvastatina; sin embargo, la abundancia de sistemas transportadores y la permeabilidad son

de especial relevancia en la absorción de rosuvastatina. La isoenzima CYP3A4 se muestra como responsable mayoritaria de la biotransformación de simvastatina, ratificándose el hecho de que dicha isoenzima no participa en el metabolismo intestinal de rosuvastatina.

Palabras clave: *in silico*; absorción oral; rosuvastatina; Simcyp; simvastatina.

MARTÍNEZ IGLESIAS, LAURA; ALDASORO MARTÍN, PILAR
DISPENSACIÓN DE ANTIMICÓTICOS VAGINAL EN LA OFICINA DE FARMACIA
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 81-93

RESUMEN: *Introducción:* Se considera que los cambios en la estabilidad de la microbiota vaginal incrementan la susceptibilidad a infecciones como la Candidiasis vaginal causada por el hongo *Candida*, sensible a antimicóticos orales y tópicos.

Objetivos: Conocer la prevalencia de la Candidiasis vaginal, estudiar los fármacos antifúngicos más dispensados en Oficina de Farmacia, así como promover el uso de métodos de prevención.

Materiales y métodos: Estudio demoscópico de la prevalencia de la Candidiasis vaginal en una Oficina de farmacia durante el periodo comprendido entre septiembre de 2015 y febrero de 2016.

Se recogieron datos con la ayuda de una encuesta y se analizaron mediante los programas informáticos Office-Excel y SigmaStat 3.5.

Resultados y discusión: Según los datos recogidos la mayor parte de las encuestadas han sufrido más de 3 infecciones previas.

La ingesta de antibióticos afecta a la flora vaginal favoreciendo la aparición de infecciones.

Las mujeres de mayor edad adquieren con mayor frecuencia antifúngicos vaginales sin receta médica.

Conclusión: El farmacéutico debe asegurar el conocimiento del adecuado cumplimiento del tratamiento antifúngico; en casos específicos derivar al médico para evitar la aparición de resistencias al tratamiento. Así mismo, debe aconsejar el uso de productos adecuados y probióticos para evitar futuras recaídas.

Palabras clave: Candida; Candidiasis vaginal; Antibióticos; probióticos.

SÁNCHEZ ARROYO, CARMEN; GONZÁLEZ SARMIENTO, ROGELIO
ESTUDIO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE AUTOFAGIA Y EPIGENÉTICOS EN UNA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE PRÓSTATA
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 95-105

RESUMEN: El control de la epigenética y la autofagia tiene un papel importante en el cáncer de próstata. Por un lado, el impacto de las modificaciones epigenéticas está implicado en la proliferación, diferenciación y supervivencia tumoral. Panobinostat es un potente inhibidor de pan-deacetilasas capaz de revertir cambios epigenéticos implicados en la

progresión tumoral; por otro lado, el control de la autofagia en las etapas iniciales inhibe la tumorigénesis confiriendo funciones antioncogénicas, sin embargo, en las etapas finales promueve las metástasis y la resistencia a la quimioterapia. Cloroquina es un antimalárico cuyo efecto como antineoplásico está siendo estudiado, ya que inhibe la autofagia. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto citotóxico de Cloroquina y Panobinostat en la línea celular prostática VCAP mediante el ensayo MTT y analizar el efecto de los fármacos, tanto individual como sinérgico, sobre el ciclo celular. Los resultados obtenidos muestran que el uso de ambos fármacos causa un efecto antitumoral en VCAP, siendo destacable Panobinostat; y que, el efecto sinérgico es un esquema muy potente causando muerte en la mayoría de las células tumorales. En conclusión, podrían ser una nueva estrategia de tratamiento en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Palabras clave: autofagia; Cloroquina; epigenética; Panobinostat; cáncer de próstata.

SÁNZ DÍAZ, ANTONIO; GOMEZ DE SEGURA URIARTE, LETICIA

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON TERIFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) QUE INICIARON TRATAMIENTO EN 2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

RESUMEN: Introducción: Teriflunomida es un fármaco modificador de la enfermedad de administración oral, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Se incluyó en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Principado de Asturias en 2015, sin recomendaciones específicas.

Objetivo: Evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de teriflunomida en pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento en 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento con teriflunomida en el HUCA en 2015.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, 60,6% hombres con una mediana de edad de 39 años. La mediana de la EDDS pre-tratamiento fue de 2,5 y post-tratamiento de 2,0. Un paciente sufrió nuevas recaídas. Alopecia, trastornos gastrointestinales, cansancio y elevación de enzimas hepáticas fueron los efectos adversos más frecuentes. La aceptabilidad y la calidad de vida fueron calificadas de buena-muy buena-excelente por los pacientes.

Discusión: A pesar de las discrepancias entre los criterios de inclusión de los ensayos de referencia y los del estudio, se observan resultados semejantes.

Conclusiones: Teriflunomida ha sido efectiva para los pacientes del estudio, con un perfil de seguridad similar al de los ensayos clínicos y con una buena aceptabilidad.

Palabras clave: Teriflunomida; esclerosis múltiple recurrente-remitente; efectividad; seguridad; aceptabilidad.

VIRUEGA-ENCINAS, SARA; DE JESÚS-VALLE, MARÍA JOSÉ
 MICROENCAPSULACIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN LIPOSOMAS DE ALBÚMINA
 FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 117-126

RESUMEN: Antifúngicos triazólicos como el Fluconazol o el Itraconazol están siendo muy utilizados en el tratamiento y profilaxis de enfermedades fúngicas. Los liposomas son un vehículo ideal de transporte de fármacos, tanto hidrófilos como lipófilos, y sobre ellos se están estudiando estrategias, como la formación de micropartículas por recubrimiento con albúmina, que mejoren el transporte y la liberación de los fármacos. El objetivo del estudio fue evaluar y comparar la importancia del grado de unión a albúmina de Itraconazol y Fluconazol en la formulación, así como valorar la incorporación del lípido catiónico dimetildiocetadecilamonio y determinar su influencia en el grado de unión de los antifúngicos. Los liposomas se prepararon mediante el método de sonicación, en ausencia de disolventes orgánicos, y fueron recubiertos con albúmina para formar las micropartículas. Mediante una técnica de cromatografía líquida de alta resolución se determinó la carga de fármaco en las mismas. La fracción de fármaco determinada en las micropartículas fue superior para el Itraconazol que para el Fluconazol. La albúmina fue capaz de solubilizar parte del Itraconazol, siendo necesaria en este caso la presencia del dimetildiocetadecilamonio para la formación de las micropartículas.

Palabras clave: Liposomas; Microencapsulación; Fluconazol; Itraconazol; Albúmina.

HERNÁNDEZ GUÍO, ANA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ MARTÍN, ALMUDENA
 CUIDADO DE LA PIEL TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
 FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 127-137

RESUMEN: Las lesiones cutáneas empeoran la calidad de vida del paciente oncológico, el estado de ánimo, la adherencia y la tolerancia al tratamiento, siendo necesario, en ocasiones, reducir la dosis e incluso interrumpir la terapia oncológica. El objetivo de este trabajo es describir y estimar la incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales y diseñar e implementar un programa de atención farmacéutica para prevenir y manejar esta toxicidad. Para ello se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con antineoplásicos orales durante 5 meses en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, se evaluaron los resultados y se diseñó un programa de atención farmacéutica (intervención y algoritmo) y material educativo. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que de una población estudiada de 549 pacientes, el 23,86% presentaron efectos adversos cutáneos, principalmente síndrome mano pie (35,96%), así como que de los 25 fármacos estudiados, 21 estaban relacionados con la presencia de efectos adversos cutáneos, destacando la incidencia de 100% para Axitinib. La elevada incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales reveló la necesidad de desarrollar un programa de atención farmacéutica con el fin de informar, educar y ayudar al paciente oncológico a manejar estos efectos.

Palabra clave: Efectos adversos dermatológicos; Cuidados de la piel; Cáncer; Tratamiento oncológico.

ANALYTIC SUMMARY

CASTRILLEJO, SERGIO A.; ABÁN, JULIO LÓPEZ; MURO, ANTONIO; SALOMÓN, CLAUDIO J.; PASTOR NAVARRO, MARTA; PEDRAZ, JOSÉ LUIS

EVALUATION OF NEW FORMULATIONS OF ANTIHERMINTIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 27-37

ABSTRACT: Squistosomes is a disease caused by trematode parasites of *Schistosoma* genus. It mainly affects tropical and subtropical areas, remains a major global health problem because of its high incidence in these regions. One of the most important species, because of its prevalence and severity, is *Schistosoma mansoni*, responsible for intestinal schistosomiasis. The treatment of choice is praziquantel, which exhibit high rates of clinical efficacy. However, this drug doesn't prevent reinfection and therapeutic failure is frequently observed in endemic areas. Therefore, the search for therapeutic alternatives is urgently required. The objective of this assay was to evaluate in-vitro two types of praziquantel nanoparticles formulations (type A and type S) and, also, an alternative treatment with ivermectin against the adult stage of *S. mansoni*. The results showed that treatment with such nanoparticles has a similar or better efficiency than the available praziquantel powder. However, treatment with ivermectin didn't provide evidence of greater effectiveness. Futures studies will be carried out to evaluate these formulations in different biological phases, as well as to perform *in vivo* studies using an experimental model.

Key words: Schistosoma; schistosomosis; praziquantel; nanoparticles; ivermectin.

BLANCO SÁNCHEZ, ANA MARÍA; VELASCO ROCES, LUCÍA

EFFECTIVENESS SAFETY AND ACCEPTABILITY OF DIMETHYL FUMARATE FOR RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS IN PATIENTS WHOSE TREATMENT STARTED DURING 2015 IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ASTURIAS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 39-50

ABSTRACT: An observational, longitudinal and retrospective study has been carried out with the purpose of evaluate the effectiveness, safety and acceptability of all patients who started the treatment with dimetilfumarato in 2015 at the Hospital Universitario Central de Asturias in Oviedo.

The features of the patients included in the study were similar to those of the pivotal studies (DEFINE and CONFIRM), and in both cases patients were diagnosed with relapsing recurrent multiple sclerosis (RRMS), with a similar range of age and percentages highly close regarding the allocation by sex, being women majority.

The study has been carried out during seven months, thus it has not been possible to get solid data of effectivity. It is important to point out that during the period of the study only one patient had a relapse.

Regarding safety data it was concluded that most prominent adverse effects were gastrointestinal pain and redness.

In order to evaluate the acceptability of the treatment patients filled a questionnaire at the moment when they went to collect the treatment to the Dispensing Area Outpatients. In this regard, we consider that the treatment has been well accepted by patients as it was for oral administration.

Key words: dimethyl fumarate; sclerosis; multiple; effectiveness; safety.

DUQUE AGUILAR, JUAN JOSÉ; DE JESÚS VALLE, M.^a JOSÉ; SÁNCHEZ NAVARRO, AMPARO
MICROENCAPSULATION OF CIPROFLOXACIN IN MICROSPHERES OF ALBUMIN AND
LIPOSOMES (ALBUSOMES)

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 51-58

ABSTRACT: Fluoroquinolones are bactericidal agents showing a broad antimicrobial spectrum used for several infectious diseases. Liposomes are excellent carriers for controlled drug delivery and albumin shows a great capacity for binding and transport of solutes. The aim of this study was to incorporate ciprofloxacin into a formulation based on the combination of liposomes and albumin in order to gather the advantages of both components into a single pharmaceutical vehicle.

Liposomes were prepared by sonication, in absence of organic solvents, by using ciprofloxacin solutions of different concentration. The albusomes were prepared by mixing these with bovine serum albumin. The influence of three variables on the drug encapsulation efficiency was evaluated: liposomes composition, ciprofloxacin concentration and albumin amount; an HPLC technique was used for drug quantification.

The results of the study reveal that liposomes composition significantly affects the entrapment efficiency registered while ciprofloxacin concentration does not affect this parameter.

Key words: liposomes; ciprofloxacin; albumin; microencapsulation.

GÓMEZ, PEDRO; GONZÁLEZ, MARÍA ASUNCIÓN; MARTÍN, ANÍBAL; ORTIZ DE URBINA, JUAN JOSÉ

EFFICACY AND SAFETY OF ELTROMBOPAG AS THROMBOCYTIC AGENT IN THE TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS THAT STARTED TREATMENT AT COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN DURING THE PERIOD 2012-2015
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 59-67

ABSTRACT: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune chronic disease that can lead to platelet count under 100.000/ μ L. Patients may develop purpuric lesions with possible hemorrhagic events. The diagnosis is made by exclusion and the treatment target is to obtain a platelet count superior to 100.000/ μ L.

Eltrombopag is an oral thrombopoietin receptor agonist, indicated for the second-line pharmacological treatment in splenectomized patients with chronic ITP and refractoriness to other treatments.

The objective of this study is to determine the efficacy and safety of the treatment. For this purpose, the dispensation registry and clinical histories of the treated patients during the period of 2012-2015 from Complejo Asistencial Universitario de León were revised.

Once the data was compiled and meticulously analysed, it can be concluded that most of the studied patients were able to reach the therapeutic target even though the platelet evolution didn't follow a linear progression, and the principal cause of suspension of the treatment was due to weak side effects.

Key words: Eltrombopag; Immune thrombocytopenic purpura; Platelets.

LÓPEZ, ADRIÁN; SANTOS, MARÍA DOLORES; GARCÍA, MARÍA JOSÉ

ORAL DRUG ABSORPTION PREDICTIONS USING «IN SILICO» MODELS (SIMCYP®): STATINS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 69-79

ABSTRACT: Using Simcyp® software, simulation studies were done in order to evaluate the capacity of this software to predict clinical evidence related to absorption profile of two statins: simvastatin and rosuvastatin. Specifically, we evaluate the influence of intestinal transit time, transporter abundance and enzymes responsible of metabolism in gastrointestinal tract. First of all we looked for bibliographic information about the absorption profile of these drugs. Then we carried out simulations in different population groups, mainly in normal populations, populations with accelerated intestinal transit and poor metabolizers. For rosuvastatin its efflux transporter (ABCG2) was also blocked and its permeability altered. The results are consistent with observations drawn from clinical experience. They show that the transit rate significantly affects the absorbed fraction of simvastatin, but not the rate of rosuvastatin; however the transporter abundance and permeability value are relevant in the absorption of rosuvastatin. CYP3A4 is shown as the most important

isoenzyme responsible of the biotransformation of simvastatin, confirming that CYP3A4 does not participate in rosuvastatin intestinal metabolism.

Palabras clave: *In silico*; Oral Absorption; Rosuvastatin; Simcyp; Simvastatin.

MARTÍNEZ IGLESIAS, LAURA; ALDASORO MARTÍN, PILAR
DISPENSING OF VAGINAL ANTIMYCOTICS AT THE CHEMIST'S SHOP
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 81-93

ABSTRACT: *Introduction:* It is considered that changes in the stability of the vaginal microbiota are considered to increase susceptibility to infections such as vaginal Candidiasis caused by *Candida* fungus, sensitive to oral and topical antifungals.

Objectives: Being able to know the prevalence of vaginal Candidiasis, to study the most dispensed antifungal drugs in Pharmacy, as well as the promotion of the use of prevention methods.

Materials and methods: Demoscopic study of the prevalence of vaginal Candidiasis in a pharmacy during the period from September 2015 to February 2016. Data was collected with the help of a survey and analyzed using the Office-Excel system and SigmaStat 3.5 software.

Results and Discussion: According to the data collected, most respondents have suffered more than 3 previous infections.

The ingestion of antibiotics affects the vaginal flora favoring the appearance of infections. Older women are more likely to get vaginal antifungals without a prescription.

Conclusion: The pharmacist must ensure the knowledge of adequate compliance with antifungal treatment; in specific cases it is mandatory to refer to the doctor to avoid the appearance of resistance to the treatment. It should also advise the use of suitable products and probiotics to avoid future relapses.

Key words: *Candida*; Vaginal candidiasis; Antibiotics; probiotics.

SÁNCHEZ ARROYO, CARMEN; GONZÁLEZ SARMIENTO, ROGELIO
STUDY OF AUTOPHAGY INHIBITORS AND EPIGENETIC DRUGS WITHIN A CELLULAR LINE OF PROSTATE CANCER
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 95-105

ABSTRACT: Regulation of epigenetic and autophagy has an important role in prostate cancer. On the one hand, the impact of epigenetic modifications is engaged in proliferation, distinction and tumors survival. Panobinostat is an intense pan-deacetylases inhibitor which can reverse epigenetic changes involved in tumour development. On the other hand, autophagy in starting phases inhibits tumorigenesis endowing anti-oncogenic functions. Nonetheless, in ending phases, spreads metastasis and chemotherapy tolerance.

Chloroquine is an antimalarial, it has an antineoplastic effect which is being studying due to its autophagy inhibition. The aim of this project is to assess the cytotoxic effect of Chloroquine and Panobinostat over prostate cellular line VCAP through MTT assay, and analyse the effect of drugs, covering both; concrete and synergistic, over the cellular cycle. Because of the results obtained, it is shown that both drugs cause an antitumor effect in VCAP, being important to point out Panobinostat; it has also been shown that powerful synergetic effect is responsible of death of most cells tumour. To conclude, it would be a good treatment in patients who have been diagnosed with prostate cancer

Key words: autophagy; Chloroquine; epigenetic; Panobinostat; prostate cancer.

SÁNZ DÍAZ, ANTONIO; GOMEZ DE SEGURA URIARTE, LETICIA
EFFECTIVENESS, SAFETY AND ACEPTABILITY OF TERIFLUNOIDE IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS WHO STARTED TREATMENT AT HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIED) IN 2015
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

ABSTRACT: Introduction: Teriflunomide is an oral disease-modifying drug approved for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). It was included in the formulary of Principado de Asturias in 2015 without specific recommendations.

Objective: To evaluate the effectiveness, safety and acceptability of teriflunomide in patients with RRMS who started treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) in 2015.

Material and methods: Observational retrospective study of patients diagnosed with RRMS who started treatment with teriflunomide at HUCA in 2015.

Results: 33 patients were included, 60,6% male with a median age of 39. Median pretreatment EDSS score was 2,5 and post treatment was 2,0. One patient experienced relapses. Hair loss, gastrointestinal disorders, fatigue and elevated liver enzymes were most common adverse events observed. Acceptability and quality of life were assessed by patients included as good-very good-excellent.

Discussion: Despitethe differences between the patients included in the clinical trials and in this study, the results were similar in effectiveness and safety.

Conclusions: Teriflunomide was effective and the adverse events experienced were similar to those observed in the clinical trials. The treatment was well tolerated and accepted by the patients.

Key words: Teriflunomide; relapsing-remitting multiple sclerosis; effectiveness; safety; acceptability.

VIRUEGA-ENCINAS, SARA; DE JESÚS-VALLE, MARÍA JOSÉ

MICROENCAPSULATION OF ANTIFUNGAL AGENTS IN ALBUMIN COATED LIPOSOMES

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

ABSTRACT: Triazole antifungal agents as Fluconazole or Itraconazole are usual drugs for treatment and prophylaxis of fungal diseases. Liposomes are ideal vehicles for hydrophilic and lipophilic drug transport and new strategies are being studied about them in order to improve drug transport and release. The objective of the study was evaluating and comparing the importance of the grade of albumin binding of Itraconazole and Fluconazole in the formulation, as well as assessing the incorporation of a cationic lipid: dimethyldioctadecylammonium and determining its influence in the binding grade of the antifungal drugs. Liposomes were prepared using the sonication method, in absence of organic solvents, and they were albumin coated to form the microparticles. The drug concentration of them was determined by an high-performance liquid chromatography technique. The drug fraction in the microparticles was higher for Itraconazole ones. Albumin solubilized part of the Itraconazole, but in that case the presence of dimethyldioctadecylammonium is needed to microparticles forming.

Key words: Liposomes; Microencapsulation; Fluconazole; Itraconazole; Albumin.

HERNÁNDEZ GUÍO, ANA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ MARTÍN, ALMUDENA

SKIN CARE IN PATIENTS WITH CANCER

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 117-126

ABSTRACT: Skin lesions decrease the quality of life of cancer patients, mood, adherence and tolerance to treatment, being necessary sometimes reduce the dose or even disrupt drug therapy. The objective is to describe and estimate the incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic and design and implement an oncology pharmaceutical care program to prevent and manage this cutaneous toxicity. 5 months retrospective descriptive study of patients treated with oral antineoplastic in a university hospital in Spain, evaluation of results of previous descriptive study and design pharmaceutical care program (interviews and algorithm) and preparing of educational materials (brochures).

Of 549 patients, 131 (23.86%) had cutaneous adverse effects, mainly hand-foot syndrome (35.96%). Of 25 drugs analyzed, 21 were related with effects, highlighting the incidence with axitinib (100%). There is a high incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic, which could decrease their quality of life and even disrupt drug therapy. It is therefore necessary to develop pharmaceutical care programs to inform, educate and support to cancer patients about these adverse effects.

Key words: Cutaneous side effects; Skin care; Cancer; Cancer treatment.

Artículos de investigación

MICROENCAPSULACIÓN DE CIPROFLOXACINO EN MICROESFERAS DE ALBÚMINA Y LIPOSOMAS (ALBUSOMAS)

Microencapsulation of Ciprofloxacin in Microspheres of Albumin and Liposomes (Albusomes)

Juan José DUQUE AGUILAR; M.^a José de JESÚS VALLE, Amparo SÁNCHEZ NAVARRO
Departamento de Ciencias Farmacéuticas (Farmacia y Tecnología Farmacéutica).
Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Campus Miguel de Unamuno,
C/Licenciado Méndez Nieto s/n, 37007 (Salamanca) Tel.: 923294536
Correo-e: asn@usal.es

RESUMEN: Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas de amplio espectro indicadas para el tratamiento de múltiples patologías infecciosas. Los liposomas constituyen excelentes vehículos farmacológicos capaces de modular el perfil de liberación del principio activo encapsulado. La albúmina presenta elevada capacidad de unión y transporte de solutos. El objetivo del presente estudio ha sido incorporar ciprofloxacino a formulaciones basadas en la combinación de liposomas y albúmina para aunar las ventajas de ambos en un vehículo farmacéutico.

La preparación de los liposomas se llevó a cabo mediante sonicación en ausencia de disolventes orgánicos, empleando distintas disoluciones de ciprofloxacino. Para la formación de los albusomas se empleó albúmina sérica bovina. Se evaluó la influencia de tres variables en la eficacia de encapsulación: presencia o ausencia de componentes catiónicos en los liposomas, concentración de ciprofloxacino y concentración de albúmina; se cuantificó el antibiótico mediante una técnica de HPLC.

Los resultados obtenidos indican que la composición de los liposomas influye significativamente sobre la eficacia de encapsulación obtenida y que la concentración de ciprofloxacino no afecta a este parámetro.

Palabras clave: liposomas; ciprofloxacino; albúmina; microencapsulación.

ABSTRACT: Fluoroquinolones are bactericidal agents showing a broad antimicrobial spectrum used for several infectious diseases. Liposomes are excellent carriers for controlled drug delivery and albumin shows a great capacity for binding and transport of solutes. The aim of this study was to incorporate ciprofloxacin into a formulation based on the combination of liposomes and albumin in order to gather the advantages of both components into a single pharmaceutical vehicle.

Liposomes were prepared by sonication, in absence of organic solvents, by using ciprofloxacin solutions of different concentration. The albusomes were prepared by mixing these with bovine serum albumin. The influence of three variables on the drug encapsulation efficiency was evaluated: liposomes composition, ciprofloxacin concentration and albumin amount; an HPLC technique was used for drug quantification.

The results of the study reveal that liposomes composition significantly affects the entrapment efficiency registered while ciprofloxacin concentration does not affect this parameter.

Key words: liposomes; ciprofloxacin; albumin; microencapsulation.

1. INTRODUCCIÓN

Ciprofloxacin es una fluoroquinolona de segunda generación de amplio espectro, activa frente a microorganismos aerobios Gram-negativos y Gram-positivos. Debido a la baja toxicidad asociada a su uso y el lento desarrollo de resistencias está indicado en el tratamiento de diversas infecciones.

Los liposomas son estructuras vesiculares compuestas por una o varias bicapas de naturaleza fosfolipídica que encierran en su interior el mismo número de compartimentos acuosos, presentando un rango de tamaños que oscila entre 20 nm y 10 µm. Suponen un excelente vehículo farmacológico con capacidad de modular y controlar la liberación del principio activo albergado, permitiendo el diseño de formulaciones versátiles provistas de múltiples ventajas en el campo de la terapéutica (Allen *et al.* 2013).

La encapsulación de ciprofloxacin en estructuras liposomales podría solventar algunas limitaciones de la formulaciones convencionales, mejorando la eficacia y seguridad de los tratamientos (Bakker-Woudenberg *et al.* 2001). Entre las ventajas que supone la encapsulación de ciprofloxacin se encuentran: modulación de la liberación y disminución del aclaramiento, manteniendo concentraciones plasmáticas y tisulares de manera prolongada; favorecer la interacción con determinados tejidos facilitando el alcance de la biofase y penetración a espacios infectados; en

definitiva, aumentar la eficacia y resolución del proceso infeccioso, con disminución de la toxicidad y mejora de la tolerancia al tratamiento.

Se han ensayado distintas formulaciones de ciprofloxacino liposomal mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, cobrando especial importancia aquellas relacionadas con la administración por vía pulmonar para el tratamiento de patologías infecciosas a nivel local (Cipolla *et al.* 2014) y con el desarrollo y diseño de formas de dosificación ocular con la finalidad de superar las limitaciones de formulaciones convencionales (Budai *et al.* 2007).

Las vesículas liposomales pueden ser dotadas de un recubrimiento con finalidad protectora y/o moduladora de sus propiedades, en función del agente seleccionado. La albúmina sérica es la proteína transportadora más abundante en plasma sanguíneo, ampliamente estudiada y con capacidad de unión a múltiples ligandos. Por sus características supone una herramienta en la modulación del perfil farmacocinético de diversos agentes terapéuticos (Bairagi *et al.* 2015). En el presente estudio se consideró la posibilidad de combinar en un mismo sistema ambas tecnologías: la encapsulación en liposomas y el recubrimiento de estos con albúmina, aplicándolo a formulaciones de ciprofloxacino.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales

L- α -fosfatidilcolina de huevo (EPC), colesterol (Ch), dimetildioctadecil amonio bromuro (DDA), ciprofloxacino HCl (CPX) y albúmina sérica bovina fueron adquiridos a Sigma-Aldrich Química S.A.; agua ultrapura Milli-Q®.

Miniequipo de ultrasonidos ATU®, serie ATM; equipo Millipore Milli-Q® Gradiente A10; baño con agitación Unitronic Vaivén C; ultracentrífuga refrigerada Kontron Centrikon®; equipo de microscopía óptica Zeiss; cromatógrafo y detector de fluorescencia acoplado Shimadzu.

Preparación de liposomas (método de sonicación)

Se pesan las cantidades necesarias de fosfatidilcolina (EPC), colesterol (Ch) y dimetildioctadecil amonio bromuro (DDA), en el caso de que este último se incluya en la formulación. A continuación se dispersan los componentes mediante agitación mecánica vigorosa en un volumen de 20 mL de una disolución de ciprofloxacino (CPX) de concentración conocida (1 mg/mL, 2,5 mg/mL ó 5 mg/mL) previamente precalentada a unos 55-60°C. Se traslada dicha dispersión a un baño de ultrasonidos (50 Hz) durante 20 min a 60°C. Finalmente la suspensión resultante se mantiene a temperatura ambiente para su estabilización durante 60 min.

Encapsulación y obtención de micropartículas

La suspensión de liposomas obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se enfría a 4-6°C durante 30 min. Seguidamente se añade el mismo volumen de una disolución de albúmina de concentración conocida (0,5% p/v o 1% p/v) gota a gota, favoreciendo el mezclado mediante agitación. La mezcla resultante, previo ajuste de pH a un valor de 4 en ausencia de componente catiónico, se traslada a un baño provisto de agitación por vaivén a 30 oscilaciones por minuto y 4°C (con rampa de temperatura inicial) durante un periodo de 20 h. Finalizado dicho periodo las muestras se trasladan a una centrifuga programada a 15000 rpm y 4°C durante un periodo no inferior a 30 min para obtener un sobrenadante limpio, libre de partículas, y un *pellet* compacto que incluye las partículas formadas.

Cuantificación de principio activo

La determinación de la concentración de ciprofloxacino en sobrenadante se realiza mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), con fase móvil compuesta por ácido fórmico 0,1% (ajustado con TEA, pH 3,5) y metanol (en proporción 80:20), y fase estacionaria no polar en columna Purospher® STAR RP-18 endcapped (3 µm) LiChroCART® 55-4. Para la cuantificación se acopla un detector de fluorescencia ($\lambda = 277$ nm) al cromatógrafo. Muestras y patrones son sometidos a las mismas condiciones: dilución 1/10 y adición de reactivo precipitante (ácido tricloroacético 10%).

Determinación de la eficacia de encapsulación

A partir de la cantidad de principio activo añadida y la cuantificada en el sobrenadante se determina la cantidad retenida en las micropartículas y, de este modo, la eficacia de encapsulación (EE) de las mismas mediante la siguiente fórmula:

$$EE(\%) = \frac{Q_{\text{ciprofloxacino en partículas}}}{Q_{\text{ciprofloxacino total}}} \times 100$$

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparación de liposomas

Se prepararon un total de 24 lotes de liposomas cargados de ciprofloxacino, presentando diferencias en la composición de la bicapa que conforma las vesículas y la concentración de la disolución de principio activo empleada. El análisis

microscópico muestra una distribución de tamaños homogénea, observándose un descenso leve de tamaño en aquellos lotes que incluyen en su composición el componente iónico, debido posiblemente a fenómenos electrostáticos entre componentes.

Encapsulación y obtención de micropartículas

La mezcla de albúmina y liposomas (con o sin DDA) origina floculado y separación de fases con formación de partículas constituidas por liposomas atrapados en una matriz de albúmina libre y unida al fármaco, mostrando diámetros de partícula $\geq 5 \mu\text{m}$. La separación de las partículas se consigue mediante centrifugado, observando en aquellos lotes cuyos liposomas carecen de componente catiónico una separación más deficiente de los *pellet* resultantes. El análisis de estos últimos muestra leves diferencias en el nivel de consistencia de los mismos, posiblemente debido a interacciones más débiles entre liposomas y albúmina cuanto mayor es la concentración de fármaco.

Determinación de la eficacia de carga

La tabla 1 muestra los valores medios de EE obtenidos para las distintas condiciones experimentales ensayadas.

TABLA 1. Valores de EE en función de las distintas condiciones ensayadas durante el estudio.

Lote (nº)	C _{ciprofloxacino} (mg/mL)	C _{albúmina} (g/100mL)	EE DDA (-) (%)	EE DDA (+) (%)
1 – 4	5	1	13,43 $\pm$ 6,52	–
5 – 8	2,5	1	12,47 $\pm$ 6,67	–
9 – 12	1	1	13,95 $\pm$ 5,76	–
13 – 16	5	1	–	32,46 $\pm$ 9,82
17 – 20	2,5	1	–	19,72 $\pm$ 5,68
21 – 24	1	1	–	31,35 $\pm$ 1,00
1 – 4	5	0,5	10,30 $\pm$ 4,84	–
5 – 8	2,5	0,5	6,90 $\pm$ 0,85	–
9 – 12	1	0,5	11,52 $\pm$ 4,73	–
13 – 16	5	0,5	–	29,25 $\pm$ 12,12
17 – 20	2,5	0,5	–	13,67 $\pm$ 1,50
21 – 24	1	0,5	–	26,83 $\pm$ 5,53

El resultado más relevante es el correspondiente a la influencia de la composición de la bicapa lipídica en la EE, que es significativamente mayor para los liposomas que incluyen el componente catiónico. La EE se incrementa más de un 100% para los tres niveles de concentración del fármaco y los dos valores de concentración de albúmina cuando los liposomas contienen DDA en la bicapa lipídica. Por el contrario, no se encuentra correlación entre la concentración de ciprofloxacino y la EE obtenida.

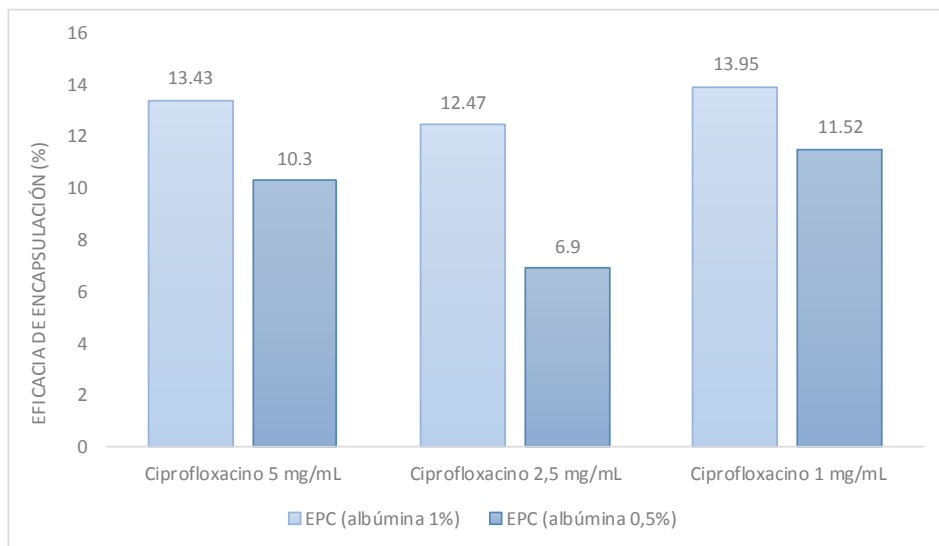


FIGURA 1. Porcentaje medio de encapsulación en función de la concentración de principio activo y la concentración de albúmina aplicada, en ausencia de componente catiónico en la bicapa lipídica.

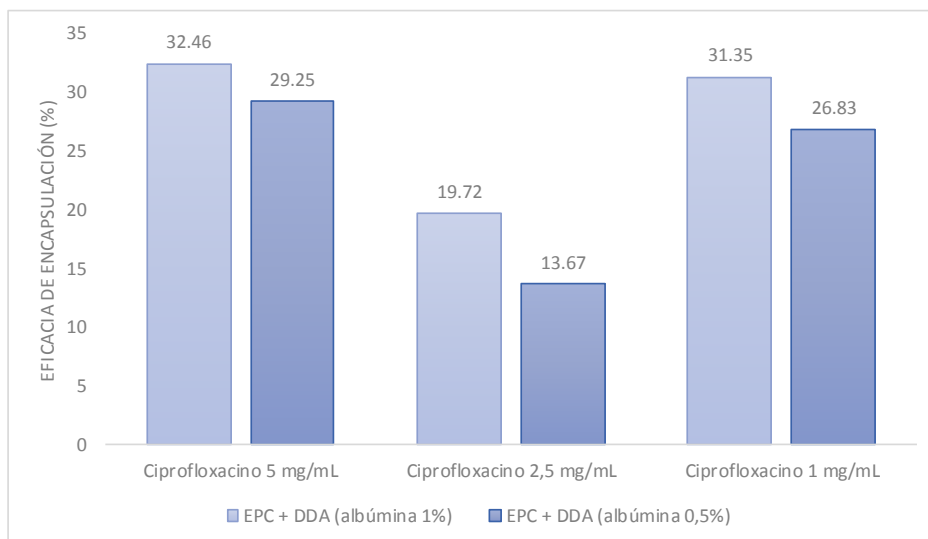


FIGURA 2. Porcentaje medio de encapsulación en función de la concentración de principio activo y la concentración de albúmina aplicada, en presencia de componente catiónico en la bicapa lipídica.

En cuanto a la influencia de la albúmina, se aprecia una tendencia al aumento de EE para el valor más alto de proteína, aunque las diferencias no son significativas para los tres niveles de fármaco estudiados. Las figuras 1 y 2 ilustran estos resultados.

4. CONCLUSIONES

El desarrollo de formulaciones basadas en sistemas liposomales en el tratamiento de patologías infecciosas muestra una extensa bibliografía a lo largo de las dos últimas décadas. La combinación de esta tecnología con las propiedades y beneficios de la albúmina supone un nuevo horizonte a investigar.

Se observa una relación directa entre la eficacia de encapsulación y la composición de las bicapas lipídicas, concretamente la presencia de componentes de naturaleza catiónica (DDA) incrementa considerablemente la carga de fármaco.

No se encuentra correlación entre la concentración de ciprofloxacino empleada en el procedimiento y la eficacia de encapsulación de las partículas obtenidas.

Las partículas obtenidas muestran tamaños $\geq 5 \mu\text{m}$, no siendo posible su inclusión en formulaciones parenterales, pero sí destinadas a su administración pulmonar, nasal y ocular, entre otras.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65(1): 36-48.
- Bairagi U, Mittal P, Mishra B. Albumin: a versatile drug carrier. *Austin Therapeutics.* 2015; 2(2): 1021.
- Bakker-Woudenberg IA, ten Kate MT, Guo L, Working P, Mouton JW. Improved efficacy of ciprofloxacin administered in polyethylene glycol-coated liposomes for treatment of *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(5): 1487-1492.
- Bakker-Woudenberg IA, ten Kate MT, Guo L, Working P, Mouton JW. Ciprofloxacin in polyethylene glycol-coated liposomes: efficacy in rat models of acute or chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(8): 2575-2581.
- Budai L, Hajdú M, Budai M, Gróf P, Béni S, Noszál B *et al.* Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: studies on ciprofloxacin formulations. *Int. J. Pharm.* 2007; 343(1-2): 34-40.
- Cipolla D, Wu H, Gonda I, Chan HK. Aerosol performance and long-term stability of surfactant-associated liposomal ciprofloxacin formulations with modified encapsulation and release properties. *AAPS PharmSciTech.* 2014; 15(5): 1218-1227.
- Cipolla D, Wu H, Gonda I, Eastman S, Redelmeier T, Chan HK. Modifying the release properties of liposomes toward personalized medicine. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103(6): 1851-1862.
- Hamblin KA, Wong JP, Blanchard JD, Atkins HS. The potential of liposome-encapsulated ciprofloxacin as a tularemia therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4:79.
- Hosny KM. Ciprofloxacin as ocular liposomal hydrogel. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11(1): 241-246.
- Jesús Valle MJ, Sánchez Navarro A. Liposomes prepared in absence of organic solvents: sonication versus lipid film hydration method. *Curr Pharm Anal.* 2015; 11(2): 86-91.
- Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J. Control. Release.* 2008; 132(3): 171-183.
- Mehravar R, Jahanshahi M, Saghatoleslami N. Human serum albumin (HSA) nanoparticles as drug delivery system: preparation, optimization and characterization study. *Dyn Biochem Process Biotechnol Mol Biol.* 2009; 3(Special Issue 2): 51-56.
- Norville IH, Hatch GJ, Bewley KR, Atkinson DJ, Hamblin KA, Blanchard JD *et al.* Efficacy of liposome-encapsulated ciprofloxacin in a murine model of Q fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(9): 5510-5518.
- Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW *et al.* Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cytic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68(9): 812-817.
- Taha EI, El-Anazi MH, El-Bagory IM, Bayomi MA. Design of liposomal colloidal systems for ocular delivery of ciprofloxacin. *Saudi Pharm. J.* 2014; 22(3): 231-239.

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

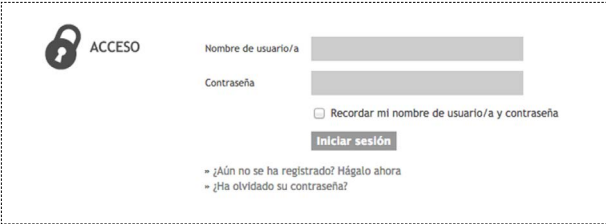
ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

Previamente habrá que estar registrado en FarmaJournal; si es así le pedirá el nombre de usuario/a y contraseña.

IR A INICIAR SESIÓN.

En caso contrario tendrá que registrarse:

IR A REGISTRO.



El formulario de acceso está encerrado en un recuadro con una línea punteada. A la izquierda hay un icono de una cerradura y la palabra "ACCESO". A la derecha hay dos campos de texto para "Nombre de usuario/a" y "Contraseña". Debajo de estos campos hay un checkbox con el texto "Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña". En la parte inferior del formulario hay un botón que dice "Iniciar sesión". Debajo del botón hay dos enlaces: "¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora" y "¿Ha olvidado su contraseña?".

LISTA PRELIMINAR PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en asegurar una evaluación anónima.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

ÍNDICE

EDITORIAL

Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, <i>Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia</i>	21-23
---	-------

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MUÑO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, <i>Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis</i>	27-37
Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	39-50
Juan José DUQUE AGUILAR; M. ^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO, <i>Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas)</i>	51-58
Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, <i>Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015</i>	59-67
Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, <i>Modelos «in silico» para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas</i>	69-79
Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, <i>Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia</i>	81-93
Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, <i>Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata</i> ..	95-105
Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	107-115
Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José de JESÚS-VALLE, <i>Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina</i>	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÑO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, <i>Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico</i>	127-137

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

María Rosa HERMOSA PRIETO, <i>Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas</i>	141-142
Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, <i>La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención</i>	143-144
Luisa AMOEDO OTERO, <i>I + D, producción y comercialización de medicamentos biosimilares</i>	145-146