

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 Eitrombopag 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 Eitrombopag 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 Eitrombopag 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 trombo-poyético 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, *Otitis, Antibiotics, Homeopathy and Pharmacy*..... 21-23

RESEARCH REPORTS

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

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 dimetildioctadecilamonio 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 dimetildioctadecilamonio 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: Squistosomiasis 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
EFECTIVENESS, 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 a 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**

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

Oral Drug Absorption Predictions Using «In Silico» Models (SIMCYP®): Statins

Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA

Departamento de Ciencias farmacéuticas: Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno,
Calle Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca.

Avenida de Salamanca, n.º 35, 1.º B, Plasencia (Cáceres). C. P.: 10600.

Teléfono fijo: 927406467. Teléfono móvil: 680179102.

Correo-e: adrianlopez@usal.es

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.

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.

Key words: *In silico*; Oral Absorption; Rosuvastatin; Simcyp; Simvastatin.

1. INTRODUCCIÓN

La absorción comprende el paso del fármaco a través de las biomembranas a la circulación sistémica. Este proceso, que puede estar alterado por diferentes factores tecnológicos, fisiopatológicos y clínicos, está condicionado por la vía de administración y a veces se encuentran implicados algunos mecanismos de transporte. Conocer las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar tanto la vía como la forma farmacéutica óptimas, y anticipar las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta los factores que alteran la velocidad o magnitud de la absorción.

La vía de administración oral es la más habitual, segura y económica para la mayoría de medicamentos. Por tanto, en la fase preclínica de desarrollo de nuevas

moléculas con potencial interés farmacológico, la velocidad y el grado de absorción intestinal son clave para desarrollar formulaciones para este tipo de administración.

Conocer la interacción de las moléculas con las diferentes partes del tracto gastrointestinal (TGI) es esencial para predecir su absorción. En este sentido disponer de herramientas informáticas que permitan realizar simulaciones basadas en información fisiológica es de gran importancia para realizar un primer cribado de moléculas candidatas y probar su viabilidad de manera rápida, sin recurrir a ensayos *in vivo*, que suponen un aumento de la duración y coste de la investigación.

Estos factores suelen producir modificaciones en la velocidad de absorción y, en consecuencia, en la concentración máxima y el tiempo en que esta se alcanza, cambios que tienen mayor repercusión en la administración de dosis única y para fármacos de semivida de eliminación corta.

En la bibliografía se encuentran numerosas revisiones del proceso de absorción y los factores que lo condicionan y publicaciones que muestran la utilidad de programas de simulación basados en información fisiológica como el Simcyp®. En este sentido se han desarrollado diversos métodos de predicción de la absorción basados en las propiedades fisicoquímicas: área de superficie polar (PSA) y número de donadores de enlaces de Hidrógeno (HDB). Otros sistemas se basan en el uso de membranas artificiales, así por ejemplo, la membrana artificial PAMPA, una mezcla de lecitina y un solvente orgánico, permite predecir la permeabilidad por difusión pasiva, muy útil en ensayos de cribado de alto rendimiento (*high throughput screening*- HTS). Sin embargo, este sistema está limitado por la ausencia de proteínas transportadoras.

Existen también modelos celulares *in vitro*, como Caco-2, MDCK II y LLC-PK1 comúnmente usados para predecir la permeabilidad del epitelio intestinal a los fármacos. Una ventaja de estos sistemas es que permiten evaluar la influencia de ciertas proteínas como la glicoproteína P (P-gp) en la permeabilidad de los fármacos.

Basándose en información obtenida con los métodos anteriores se han desarrollado diferentes modelos de absorción más complejos que consideran algunas de las características anatomofisiológicas del TGI que pretenden *in silico* predecir la capacidad de absorción de nuevas moléculas en sus fases iniciales de I+D. Así, por ejemplo el programa Simcyp® incorpora modelos de primer orden en un único compartimento, o dividiendo el TGI en compartimentos dinámicos diferenciados por flujo sanguíneo, tiempo de permanencia, abundancia de enzimas y transportadores. El modelo más completo de este tipo es el denominado ADAM (*Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism*), que incorpora además los procesos de liberación y metabolismo en los sectores del TGI comprendidos entre el estómago y el colon.

La predicción *in silico* utiliza métodos computacionales para generar y comprobar diferentes hipótesis sobre los mecanismos de absorción de los fármacos. Sus aplicaciones son diversas y permiten, entre otras, la predicción de la farmacocinética de un compuesto, el diseño de nuevas entidades químicas o fármacos, cribados de diferente tipo, estudios virtuales en varias poblaciones... Presentan la ventaja de ser técnicas rápidas de HTS virtual, en evolución constante y que disminuyen notablemente el tiempo y la inversión comparado con test *in vitro* e *in vivo*.

2. OBJETIVO

Comprobar mediante estudios de simulación, con el programa Simcyp®, la capacidad de este *software* para predecir *a priori* las evidencias clínicas en relación al distinto perfil de absorción de dos estatinas ampliamente utilizadas: simvastatina y rosuvastatina. En concreto, se trata de evaluar la influencia del tiempo de tránsito y de la abundancia de sistemas transportadores y enzimas responsables del metabolismo de estos fármacos en el TGI.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Fuentes de información:

La revisión bibliográfica se realizó mediante búsqueda de información en herramientas disponibles en la Biblioteca de la USAL, como Medline/Pubmed, y otros recursos accesibles de manera gratuita como Google Académico y la base de datos DrugBank v.4.5.

b) Software utilizado:

i. Simcyp®

Simcyp® es un software desarrollado en 2001 por los profesores Rostamin-Hodjegan, Tucker y Evans de la Universidad de Sheffield, para simular, a nivel preclínico, el perfil cinético de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) de una molécula, a partir de datos clínicos e *in vitro*, tanto demográficos como fisiológicos y genómicos. Esto ayudará a anticipar posibles problemas que pudiesen surgir en la práctica clínica y servirá de apoyo a la hora de tomar decisiones relacionadas con el desarrollo de fármacos.

Gracias al gran consorcio de empresas que alimentan la base de datos que utiliza Simcyp® para sus simulaciones (algunas de primera línea internacional

como AstraZeneca, Johnson & Johnson, Novartis o Pfizer y universidades de distintos países), ha revolucionado el campo de los ensayos preclínicos, en el cual mantiene un reconocido liderazgo. En la actualidad es la empresa desarrolladora de *software* y consultoría científica Certara® quien gestiona este proyecto.

ii. Office®

Como procesador de textos y hoja de cálculo se emplearon los programas Microsoft Word® y Microsoft Excel® de la suite Office 2013.

c) *Fármacos seleccionados:*

Se seleccionaron dos estatinas, simvastatina y rosuvastatina con distintos perfiles de absorción, derivados de sus diferentes propiedades físicoquímicas, en particular en lo que se refiere a solubilidad, coeficiente, reparto y superficie polar.

d) *Simulaciones:*

Para caracterizar las posibles modificaciones en el proceso de absorción de ambas estatinas derivadas de la influencia del tiempo de tránsito intestinal y de la reducción de la actividad metabólica del CYP3A4 se procedió a la realización de las simulaciones:

Tanto para simvastatina como para rosuvastatina se realizaron ensayos en:

- Población normal (actividad normal del CYP3A4).
- Población con tránsito acelerado (distribución de Weibull: $\alpha = 10$; $\beta = 1,2$).
- Población de metabolizadores pobres (actividad reducida del CYP3A4).
- Estudio combinado de metabolizadores pobres y tránsito acelerado.

Por las sus características diferenciales también se realizaron los siguientes con rosuvastatina:

- Población con el transportador ABCG2 bloqueado (bloqueo del flujo).
- Estudio con aumento de la permeabilidad hasta valores de simvastatina.

Todas las simulaciones se realizaron con el modelo ADAM, en las condiciones por defecto del programa: 5 ensayos con 5 individuos por ensayo, administración oral en ayunas de una dosis única de 40 mg en el caso de simvastatina y de 20 mg en el caso de rosuvastatina.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Parece clínicamente que la fracción absorbida de simvastatina es mayor en pacientes celíacos, lo que se atribuye a una reducción del metabolismo de primer paso intestinal consecuencia del menor tiempo de contacto con la enzima CYP3A4 y de la menor actividad de esta en las células del TGI. Por el contrario, otra estatina más actual, la rosuvastatina, no se metaboliza por esta enzima, por lo que es de suponer que su absorción no se verá afectada en pacientes celíacos, debido a la reducción de la actividad de esta enzima, aunque sí puede afectarle la reducción del tiempo de tránsito. Asimismo, sabemos que rosuvastatina es un fármaco con baja permeabilidad y sujeto a la influencia de transportadores intestinales, concretamente el ABCG2¹.

En el presente estudio las simulaciones con simvastatina en la población normal reflejan un AUC de 45,97 ng·mL⁻¹·h⁻¹ y una Fa de 0,83, mientras que los valores para estos parámetros en una población con el tránsito acelerado se redujeron a 30,14 ng·mL⁻¹·h⁻¹ y 0,52, respectivamente, lo que se atribuye al menor tiempo de permanencia en el intestino (tabla 1, figura 1).

En los metabolizadores pobres para la enzima CYP3A4, el AUC aumenta de manera importante, hasta 1414,40 ng·mL⁻¹·h⁻¹, lo que significa que la reducción en la actividad de CYP3A4 disminuye considerablemente la biotransformación (tabla 1, figura 1).

TABLA 1. Valores interensayo de la fracción absorbida (Fa) para simvastatina y rosuvastatina.

FÁRMACO	POBLACIÓN	Fa	AUC (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)
Simvastatina	Normal	0,83	45,97
	Tránsito acelerado	0,52	30,14
	Metabolizadores pobres	0,83	1414,40
	Tránsito acelerado + metabolizadores pobres	0,52	894,04

1. El transportador ABCG2 también conocido como BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) juega un papel muy importante en la absorción y distribución de fármacos. BCRP, igual que la P-gp, es una bomba de eflujo que actúa impidiendo que algunos fármacos penetren tejidos como el cerebro, el intestino o distintos tumores. Principalmente el BCRP se tiene en consideración por su rol en la absorción intestinal, ya que presenta un alto grado de expresión en tejidos barrera como el colon o el intestino delgado.

FÁRMACO	POBLACIÓN	Fa	AUC (ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)
Rosuvastatina	Normal	0,68	73,64
	Tránsito acelerado	0,63	67,30
	Metabolizadores pobres	0,68	73,64
	Tránsito acelerado + metabolizadores pobres	0,63	67,30
	ABCG2 (BCRP) bloqueado	0,89	101,54
	ABCG2 (BCRP) bloqueado + tránsito acelerado	0,79	87,52
	Aumento permeabilidad hasta 1,618·10 ⁻⁴ cm·s ⁻¹	0,97	112,40

Fa: fracción absorbida; AUC: área bajo la curva

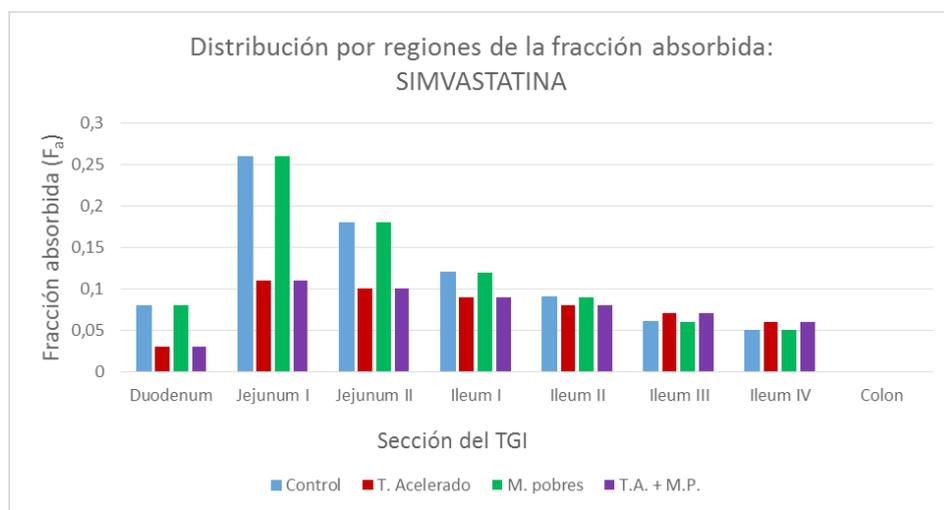


FIGURA 1. Comparación de la fracción absorbida predicha para simvastatina en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal, en las distintas condiciones de simulación. T. Acelerado y T.A.: tránsito acelerado; M. pobres y M.P.: metabolizadores pobres.

Al realizar un estudio combinado con una población de tránsito acelerado y de metabolización pobre, la Fa no varía con respecto al estudio simple de tránsito acelerado, pero aumenta el AUC (tabla1, figura 1), por lo que podemos pensar que el metabolismo intestinal vía CYP3A4 tiene menos influencia sobre la Fa que

la velocidad de tránsito. El incremento observado en el AUC es coherente con el déficit de la enzima responsable, en gran medida, de la eliminación del fármaco.

Las simulaciones con rosuvastatina no muestran una alteración tan notable en los parámetros registrados como en el caso de simvastatina. La Fa se ve modificada ligeramente en metabolizadores pobres respecto a pacientes con tránsito acelerado, pero no con respecto a la población de referencia (tabla 1, figura 2) acorde con el hecho de que rosuvastatina no es metabolizada por la isoenzima CYP3A4. El AUC de rosuvastatina se mantiene prácticamente constante en ambas situaciones, aunque se observa una cierta tendencia a disminuir en el caso de tránsito acelerado (tabla 1).

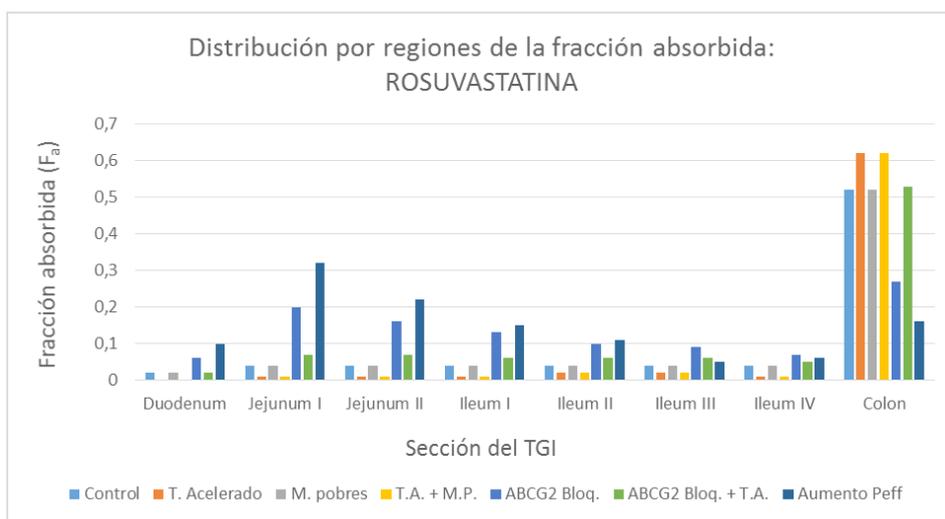


FIGURA 2. Comparación de la fracción absorbida predicha para rosuvastatina en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal, en las distintas condiciones de simulación.

T. Acelerado y T.A.: tránsito acelerado; M. pobres y M.P.: metabolizadores pobres; ABCG2 Bloq.: bloqueo del transportador ABCG2; Peff: permeabilidad efectiva.

El bloqueo del transportador ABCG2 influye de forma sustancial en la Fa (tabla 1, figura 2), confirmando su función como bomba de eflujo devolviendo el fármaco al lumen. En cuanto a la permeabilidad, es conocido que la rosuvastatina es un fármaco poco permeable, $0,855 \cdot 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, entonces si aumentamos su permeabilidad a valores similares a los de simvastatina debería aumentar su Fa; de hecho, en este caso, la Fa muestra el mayor valor observado en el estudio, aproximándose a la unidad y un incremento en el AUC de más del 50%, respecto a la población de referencia (tabla 1).

5. CONCLUSIONES

1.- El modelo ADAM implementado en el programa Simcyp® permite realizar predicciones fiables acerca de la magnitud del proceso de absorción; ya que los resultados obtenidos en las simulaciones realizadas en distintas condiciones son acordes con las observaciones extraídas de la experiencia clínica con el uso de los fármacos estudiados.

2.- Los estudios de simulación *in silico* realizados para evaluar el perfil de absorción de simvastatina y rosuvastatina en diferentes poblaciones muestran que la velocidad de tránsito gastrointestinal condiciona de manera notable la Fa de simvastatina, pero no la de rosuvastatina; sin embargo la abundancia de sistemas transportadores, así como el valor de la permeabilidad, son de especial relevancia en la absorción de rosuvastatina.

3.- Se confirma la importancia de la isoenzima CYP3A4 como responsable mayoritaria de la biotransformación de simvastatina, tanto por su participación en el metabolismo presistémico como en el proceso de eliminación de este fármaco. Asimismo, se ratifica el hecho de que dicha isoenzima no participa en el metabolismo intestinal de rosuvastatina.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Drugbank 4.5. [en línea]. Alberta, Canadá: Universidad de Alberta, 2006 [Fecha de acceso: 03/06/2016] Disponible en: <http://www.drugbank.ca/>
- Fujikawa M, Ano R, Nakao K, Shimizu R, Akamatsu M. Relationships between structure and high-throughput screening permeability of diverse drugs with artificial membranes: application to prediction of Caco-2 cell permeability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005; 13(15):4721-4732. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936203>
- Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LT, Brouwer K, Chu X *et al*. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9: 215-236. Disponible en: http://www.nature.com/nrd/journal/v9/n3/fig_tab/nrd3028_F1.html
- Horio M, Chin KV, Currier SJ, Goldenberg S, Williams C, Pastan I *et al*. Transepithelial transport of drugs by the multidrug transporter in cultured Madin-Darby Canine Kidney cell epithelia. *Journal of Biological Chemistry*. 1989; 264(25):14880-14484. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570070>
- Hwang KK, Martin NE, Jiang L, Zhu C. Permeation prediction of M100240 using the parallel artificial membrane permeability assay. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2003; 6(3):315-320. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738711>
- Irvine JD, Takahashi L, Lockhart K, Cheong J, Tolan JW *et al*. MDCK (Madin Darby Canine Kidney) Cells: A tool for membrane permeability screening. *Journal of*

- Pharmaceutical Sciences. 1999; 88(1):28-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9874698>
- Jamei M, Turner D, Yang J, Neuhoff S, Polak S, Rostami-Hodjegan *et al.* Population-Based Mechanistic Prediction of Oral Drug Absorption. *The AAPS Journal*. 2009; 11(2):225-237. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691459/>
- Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical High Throughput Screening: Parallel Artificial membrane Permeation Assay in the Description of Passive Permeation Process. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998; 41(7):1007-1010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544199>
- Kato. Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2008; 23(2):87-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445987>
- Lennernäs H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica*. 2007; 37(10-11):1015-1051. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968735>
- Maliepaard M, *et al.* Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res*. 2001; 61(8): p. 3458-64. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/8/3458.long>
- Ranaldi G, Islam K, Sambuy Y. Epithelial Cells in Culture as a Model for the Intestinal Transport of Antimicrobial Agents. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1992; 36(7):1374-1381. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC191589/>
- SimCyp Simulator (v. 16) [software]. 2011-2016. Princeton: Certara USA, Inc. Obtenido de: <https://support.certara.com>
- Wang I, Hopper I. Celiac disease and drug absorption: Implications fo cardiovascular therapeutics. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014; 32:253-256. Sede web: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-5922.12094/epdf>
- Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P *et al.* DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1; 34(Database issue):D668-72. 16381955.



ANEXO 1. CUESTIONARIO DE ACEPTABILIDAD DE DMF

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO: __/__/__

Tratamientos previos al actual:

Quién tomó la iniciativa para el cambio de tratamiento:

1. Medico prescriptor
2. Propio paciente.

Motivo del cambio de tratamiento a DMF:

1. Intolerancia a tratamientos anteriores (efectos adversos).
2. Vía de administración (preferencia por administración vía oral).
3. Ineficacia de tratamientos anteriores.
4. Avances terapéuticos.

Aceptación por parte del paciente al cambio de tratamiento:

MALA	REGULAR	BUENA	MUY BUENA	EXCELENTE

Calidad de la vida del paciente:

MALA	REGULAR	BUENA	MUY BUENA	EXCELENTE

Efectos adversos más destacados:

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| 1. Molestias GI | 6. Genitourinarios |
| 2. Rubefacción | 7. Alérgicos |
| 3. Hepáticos | 8. Dermatológicos |
| 4. CV | 9. Infecciosos |
| 5. Neuro/Psicológicos | 10. Otros |

Medicación adicional :

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.



The image shows a login form titled 'ACCESO' with a padlock icon. It contains two input fields for 'Nombre de usuario/a' and 'Contraseña'. Below these fields is a checkbox labeled 'Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña'. A button labeled 'Iniciar sesión' is positioned below the checkbox. At the bottom of the form, there are two links: '- ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora' and '- ¿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, *Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia* 21-23

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, *Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis* 27-37

Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, *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* 39-50

Juan José DUQUE AGUILAR; M.^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO, *Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas)* 51-58

Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, *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* 59-67

Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, *Modelos «in silico» para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas* 69-79

Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, *Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia* 81-93

Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, *Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata*.. 95-105

Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, *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* 107-115

Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José de JESÚS-VALLE, *Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina* 117-126

Ana HERNÁNDEZ GUÑO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, *Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico*..... 127-137

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

María Rosa HERMOSA PRIETO, *Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas* 141-142

Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, *La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención*..... 143-144

Luisa AMOEDO OTERO, *I + D, producción y comercialización de medicamentos biosimilares*..... 145-146



800 AÑOS
UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA
1218 ~ 2018



Ediciones Universidad
Salamanca

Fecha de publicación
de este volumen: septiembre de 2017



UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL