

**Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives.** Antonio Maduro / **Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos.** Pablo Arenales; María José García Sánchez / **Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes.** Andrés Blanco; Ramona Mateos / **Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis.** Irene Flores Morales; Aránzazu Zarzuelo Castañeda / **Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenia bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5.** Irene Galán; Paula García-Fraile; Raúl Rivas / **Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal.** Sofía Fraile Oleaga; José Germán Sánchez-Hernández; Jonás Samuel Pérez-Blanco; María Victoria Calvo / **Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celiacos.** Marina Gorostiola González; María José García Sánchez; María Dolores Santos Buelga / **Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef.** Ana López Pérez; Susana González Manzano / **Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos.** Alicia Pastor Lozano; David García González; Ana M.<sup>a</sup> Martín Suárez; Ramón Ardanuy Albajar; Juan Florencio Macías Núñez; M.<sup>a</sup> Victoria Calvo Hernández / **Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017.** Rocío Prieto; María Jesús Pariente / **Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%.** María Luisa Briz Martín; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Adela Sánchez Ávila / **Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente.** F. Pérez-Llamas; M. Avilés; J. F. López; J. C. Baraza; S. Zamora / **Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos.** M.<sup>a</sup> Jesús Monte Río / **Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives.** Antonio Maduro / **Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos.** Pablo Arenales; María José García Sánchez / **Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes.** Andrés Blanco; Ramona Mateos / **Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis.** Irene Flores Morales; Aránzazu Zarzuelo Castañeda / **Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenia bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5.** Irene Galán; Paula García-Fraile; Raúl Rivas / **Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal.** Sofía Fraile Oleaga; José Germán Sánchez-Hernández; Jonás Samuel Pérez-Blanco; María Victoria Calvo / **Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celiacos.** Marina Gorostiola González; María José García Sánchez; María Dolores Santos Buelga / **Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef.** Ana López Pérez; Susana González Manzano / **Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos.** Alicia Pastor Lozano; David García González; Ana M.<sup>a</sup> Martín Suárez; Ramón Ardanuy Albajar; Juan Florencio Macías Núñez; M.<sup>a</sup> Victoria Calvo Hernández / **Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017.** Rocío Prieto; María Jesús Pariente / **Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%.** María Luisa Briz Martín; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Adela Sánchez Ávila / **Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente.** F. Pérez-Llamas; M. Avilés; J. F. López; J. C. Baraza; S. Zamora / **Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos.** M.<sup>a</sup> Jesús Monte Río / **Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives.** Antonio Maduro / **Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos.** Pablo Arena-



## 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: Jásen Proyectos Editoriales - [www.jasernet.com](http://www.jasernet.com)

## ÍNDICE

### EDITORIAL

Antonio MURO, Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives .....	21-22
---	-------

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos</i> .....	25-33
Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, <i>Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes</i> .....	35-56
Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, <i>Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis</i> .....	57-66
Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, <i>Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutants Tn5</i> .....	67-76
Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María VICTORIA CALVO, <i>Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal</i> .....	77-85
Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, <i>Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos</i> .....	87-97
Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, <i>Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef</i> .....	99-110
Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M. <sup>a</sup> MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M. <sup>a</sup> Victoria Calvo HERNÁNDEZ, <i>Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos</i> .....	111-119
Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, <i>Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017</i> .....	121-131

ÍNDICE

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ  
ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina  
al 0,01%* ..... 133-142

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA  
DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención  
del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* ..... 145-150

M.<sup>a</sup> Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática:  
dos casos clínicos* ..... 151-153

## INDEX

### EDITORIAL

Antonio MURO, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

### RESEARCH REPORTS

Pablo ARENALES CÁCERES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncologic Patients* ..... 25-33

Andrés BLANCO; Ramona MATEOS, *Epidemiological Study of Overweight and Obesity in Adolescents*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Design, Development and Control of a Cosmetic Body for Skins with Dermatitis*..... 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Study of genes involved in biofilm formation with potential involvement in the pathogenesis bacterial using Tn5 mutants libraries* ..... 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases* ..... 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *In Silico Prediction of Drug Absorption in Celiac Disease*.. 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determination of the Phenolic Composition of Eragrostis Tef*..... 99-110

Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M.<sup>a</sup> MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M.<sup>a</sup> Victoria CALVO HERNÁNDEZ, *Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients*..... 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Benefits of the Implementation of Personalised Medication Dosage Systems (PMDS) in Community Pharmacy; El Encinar, October 2016 – February 2017* ..... 121-131

INDEX

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ  
ÁVILA; *Development and Evaluation of a 0,01% Atropine Ophthalmic  
Formulation*..... 133-142

CONFERENCES OF THE CASTILLA AND LEON PHARMACY ACADEMY

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevention  
of Cardiovascular and Metabolic Risk in Adolescents*..... 145-150

M.<sup>a</sup> Jesús MONTE RÍO, *Looking for the Genetic Defect in Liver Disease: Two  
Clinical Cases*..... 151-153

## ÍNDICE ANALÍTICO

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ

BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA MONITORIZACIÓN DE IMATINIB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

RESUMEN: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas ( $C_{\min}$ ) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las  $C_{\min}$  en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar  $C_{\min}$  en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

*Palabras clave:* imatinib; monitorización de fármacos; modelos farmacocinéticos poblacionales; parámetros farmacocinéticos; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN ADOLESCENTES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

RESUMEN: El sobrepeso es una enfermedad cada vez más frecuente entre niños y adolescentes, este crecimiento tan elevado se debe a un tipo de alimentación y estilo de vida cada vez menos saludable.

Este trabajo describe las características de 2 grupos de población divididos según edad en niños y adolescentes, a los que se les hizo una encuesta autoaplicada de 23 preguntas de donde se extrajeron los datos para responder a preguntas como ¿En qué grupos de población hay más prevalencia de sobrepeso y obesidad? ¿Qué factores son los más influyentes en el sobrepeso? ¿Hay relación entre el IMC y el tiempo dedicado a la actividad física? ¿Influye el hábito tabaquico en el sobrepeso?

*Palabras clave:* obesidad; sobrepeso; niños; adolescentes.

FLORES MORALES, IREN; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU  
DISEÑO, ELABORACIÓN Y CONTROL DE UN COSMÉTICO CORPORAL PARA PIELES CON DERMATITIS  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

RESUMEN: El aumento de los casos de dermatitis atópica, junto a la elevada prevalencia de los efectos adversos derivados del tratamiento prescrito, han incrementado el conocimiento por parte de la población sobre la necesidad de llevar a cabo los cuidados cutáneos necesarios para prevenir un nuevo brote. El farmacéutico, como profesional sanitario, puede ofrecer productos personalizados a través de la formulación magistral y la cosmética. Este trabajo recoge el diseño y la elaboración de un producto cosmético base, que puede sufrir diferentes modificaciones, para individualizar y adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, y el ensayo de estabilidad que se le realiza durante los 3 meses posteriores a su elaboración. Además, recoge los resultados obtenidos tras su aplicación en varios pacientes y una guía que incluye medidas de mantenimiento para evitar la aparición de la sintomatología característica de la dermatitis.

*Palabras clave:* dermatitis atópica; xerosis; formulación magistral; cosmética personalizada.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL  
ESTUDIO DE GENES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DE BIOFILMS CON POTENCIAL IMPLICACIÓN EN LA PATOGENIA BACTERIANA UTILIZANDO LIBRERÍAS DE MUTANTS Tn5  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

RESUMEN: La formación de biofilms es importante en la patogenicidad de un gran número de bacterias. *Escherichia coli*, es un bacilo gram-negativo, facultativamente anaeróbico y coliforme comúnmente encontrada en el intestino de muchas especies animales. La mayoría de las cepas de *E. coli* no son patógenas, pero algunos serotipos pueden causar enfermedades graves en sus hospedadores. El desarrollo del biofilm de *E. coli* es un proceso complejo y significativo tanto en enfermedades como en aplicaciones de ingeniería. Por lo tanto, la identificación de genes implicados en el proceso de formación de biofilm presenta un interés alto. Por ello, mediante la inserción del transposón Tn5,



hemos creado una colección de 40 mutantes de la cepa de *E.coli* DH5 $\alpha$ , para estudiar la posible implicación de los genes mutados en la formación de biofilm en esta bacteria. El descubrimiento de los genes implicados en la formación de biofilm de *E.coli* podrá ser de utilidad en futuras investigaciones de fármacos indicados contra infecciones causadas por esta bacteria.

*Palabras clave:* *Escherichia coli*; patogénesis; Tn5; biofilm; mutación.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS  
PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DISEÑO DE UN MODELO POBLACIONAL PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE  
INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

RESUMEN: Los fármacos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mejorando la sintomatología, y la progresión de la enfermedad, influyendo todo ello en la calidad de vida del paciente. La respuesta individual a infliximab puede verse influenciada por su farmacocinética e inmunogenicidad, de modo que la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco puede guiar estos tratamientos biológicos. Sin embargo, hay una gran controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización. El objetivo del estudio es justificar la monitorización farmacocinética de infliximab y diseñar un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

*Palabras clave:* Infliximab; Modelo Poblacional; Monitorización; Farmacocinética; Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA,  
MARÍA DOLORES

PREDICCIÓN «IN SILICO» DE LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES CELIACOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

RESUMEN: La disfunción gastrointestinal presente en la enfermedad celiaca induce alteraciones en la absorción oral de fármacos. No obstante, las causas permanecen relativamente desconocidas. El objetivo del estudio fue determinar mediante métodos *in silico* los factores más propensos a alterar la absorción en pacientes celiacos. Se utilizó una herramienta de simulación –Simcyp V14– para predecir alteraciones en la absorción. Se recogieron datos de pH luminal intestinal y tiempo de vaciamiento gástrico de la bibliografía para generar cuatro poblaciones virtuales (celiaca y control). Se estudiaron cuatro fármacos (desipramina, clozapina, digoxina y warfarina) con diferentes propiedades

físico-químicas. Se llevaron a cabo dieciséis simulaciones, divididas en dos bloques, para analizar independientemente la influencia de los factores pH y tiempo de vaciamiento gástrico. Los perfiles de absorción se compararon contrastando C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> y AUC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) entre las poblaciones celiaca y control en base a diferencias en el pH luminal intestinal. No obstante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) en t<sub>max</sub> atribuidas a diferencias en el tiempo de vaciamiento gástrico para todos los fármacos estudiados. Se precisan estudios posteriores para determinar la relevancia clínica de estos resultados, y analizar otros posibles factores involucrados.

*Palabras clave:* Enfermedad celiaca; farmacocinética; absorción; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA  
 DETERMINACIÓN DE LA COMPOSICIÓN FENÓLICA DEL GRANO DE ERAGROSTIS TEF  
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

RESUMEN: *Eragrostis tef* es un cereal etíope con grano comestible. Se distinguen dos variedades comerciales de teff definidas por el color de su semilla; netch (blanco) y yey (rojo / marrón). El reciente interés surgido en países occidentales por el teff se sustenta en su composición libre de gluten y en sus apreciadas ventajas nutricionales. El presente trabajo tiene como objetivo la caracterización del perfil polifenólico del grano de *Eragrostis tef*. Para ello, se han identificado y cuantificado los compuestos fenólicos presentes en las dos variedades, mediante cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa, con doble detección por espectrofotometría de diodo y espectrometría de masas (HPLC-DAD-MS). La bibliografía revisada describe los polifenoles presentes en *Eragrostis tef* como no flavonoides. En contraposición, en este estudio se han identificado flavonas, en concreto, derivados de luteolina y apigenina. El número de flavonas tentativamente identificadas en este trabajo ha sido de 10, casi todas ellas identificadas por primera vez.

*Palabras clave:* Eragrostis tef; cereal; polifenoles; flavonas; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.<sup>a</sup>; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.<sup>a</sup> VICTORIA  
 DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS  
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

RESUMEN: La población anciana precisa de un ajuste de dosis en la mayoría de fármacos, especialmente aquellos eliminados por excreción renal, como vancomicina. El valor HUGÉ permite diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en mayores de 70 años. El objetivo de este estudio fue obtener una ecuación para la dosificación de vancomicina incorporando el valor HUGÉ como método predictivo de la dosis inicial de

estos pacientes. La ecuación se diseñó en una primera fase con datos retrospectivos de 70 pacientes, seguida de una fase de validación retrospectiva con 40 pacientes, comparándose así la predicción de nuestra ecuación con el método PKS® basado en el aclaramiento de creatinina. Mediante regresión lineal múltiple se obtuvo la ecuación HUGE-VAN. Se recomienda administrar vancomicina cada 12 horas excepto si HUGE es mayor a 7,34 que se recomienda la administración una vez al día. Los parámetros obtenidos en la validación igualan o mejoran a los de PKS®. HUGE-VAN considera múltiples factores de relevancia clínica y no sólo el aclaramiento estimado de creatinina, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina en mayores de 70 años.

*Palabras clave:* vancomicina; dosificación; anciano; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFICIOS DE LA IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACIÓN (SPD) EN OFICINA DE FARMACIA; EL ENCINAR, OCTUBRE 2016 - FEBRERO 2017  
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

RESUMEN: La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se presenta en los últimos años como una cuestión prioritaria de la salud pública a nivel mundial debido a sus nefastas consecuencias tales como incremento de fracasos terapéuticos y de costes sanitarios asociados.

Como medio para corregir el problema y mejorar la adherencia de la población poli-medicada crónica aparecen los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), de forma que el paciente pueda recoger en la OF su medicación, organizada convenientemente en blísteres multidosis semanales.

El proyecto realizado se divide en varias etapas: en primer lugar, se realiza un estudio de la proporción, causas y factores determinantes de la falta de adherencia entre la población de El Encinar mediante el diseño de una encuesta. Dicha encuesta sirve a su vez para la elección de los sujetos idóneos para recibir la medicación en dispositivos SPD, lo que permite implantar el servicio en la OF durante un total de 4 meses.

A lo largo del procedimiento se recoge la información necesaria para finalmente determinar y analizar los beneficios que pacientes, farmacéuticos, farmacias y servicios sanitarios obtienen gracias al SPD, concluyendo que efectivamente constituye una útil herramienta para facilitar la adherencia a los tratamientos.

*Palabras clave:* SPD (Sistema Personalizado de Dosificación); Adherencia; Atención Farmacéutica; Blíster.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA  
DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UNA FORMULACIÓN OFTÁLMICA DE ATROPINA AL 0,01%  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

**RESUMEN:** Introducción: El uso de colirio de atropina en bajas concentraciones (0,01%) ha resultado ser el tratamiento más eficaz para controlar la progresión de la miopía en niños. Sin embargo, no existe comercializado como tal, y por tanto, la formulación de medicamentos individualizados es alternativa para abordar dicho tratamiento.

Objetivo: Desarrollo galénico de una fórmula de sulfato de atropina 0,01%, estudio de estabilidad y validación del método analítico para la cuantificación de sulfato de atropina en las soluciones oftálmicas elaboradas.

Materiales y métodos: Estudio bibliográfico, desarrollo y elaboración de diversas fórmulas, controles y estudio de estabilidad durante dos meses a 25°C/60%HR y 5°C.

Discusión y resultados: El método analítico ha resultado ser selectivo, lineal, preciso tanto inter como intradía. El pH y la osmolaridad de las formulaciones propuestas no se modificaron al cabo de los dos meses en ninguna de ellas; no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la riqueza de atropina ni del conservante, durante el estudio de estabilidad.

Conclusión: Los resultados obtenidos recomiendan una formulación con tampón fosfato, ya que su pH se asemeja más al pH fisiológico y, teniendo en cuenta que se trata de un colirio de uso crónico, se aconseja, *a priori*, y sin conservante.

*Palabra clave:* Atropina; Colirio; Miopía; UPLC.

## ANALYTIC SUMMARY

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ  
THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF IMATINIB IN ONCOLOGIC PATIENTS  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

**ABSTRACT:** El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas ( $C_{\min}$ ) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las  $C_{\min}$  en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar  $C_{\min}$  en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

*Key words:* imatinib; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetic models; pharmacokinetic parameters; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA  
EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADOLESCENTS  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

**ABSTRACT:** Overweight is a disease which is becoming more frequent among children and adolescents, this high growth is due to a less healthy type of nutrition and way of life.

This paper describes the characteristics of two groups of population, according to age, in children and adolescents, who did a survey of 23 questions where data were extracted in order to answer questions such as: ¿Which group of population has more prevalence of overweight and obesity? ¿What factors are the most influential in overweight? ¿Is there relation between IMC and the time spent doing physical activity? ¿ Does the habit of smoking influences in overweight?

*Key words:* obesity; overweight; children; adolescence.

FLORES MORALES, IRENE; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU  
 DESIGN, DEVELOPMENT AND CONTROL OF A COSMETIC BODY FOR SKINS WITH  
 DERMATITIS  
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

ABSTRACT: Nowadays, people are aware of the need to carry out the necessary skin care to prevent a new outbreak due to the increase in cases of atopic dermatitis and the high prevalence of adverse effects resulting from the prescribed treatment. The pharmacist, as a healthcare professional, can offer customized products through masterful formulation and cosmetics. This work collects the design and development of a base cosmetic products, which can undergo different modifications to individualize and adapt the treatment to the needs of each patient, and the stability test that is carried out during the 3 months after its elaboration. Besides, it collects the results obtained after its application in several patients and a guide that includes measures of maintenance to avoid the appearance of the characteristic symptomatology of dermatitis.

*Key words:* atopic dermatitis; xerosis; masterful formulation; custom cosmetics.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL  
 STUDY OF GENES INVOLVED IN BIOFILM FORMATION WITH POTENTIAL INVOLVEMENT IN THE  
 PATHOGENESIS BACTERIAL USING Tn5 MUTANTS LIBRARIES  
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

ABSTRACT: Biofilm formation is important in pathogenesis of a big number of bacteria. *Escherichia coli*, is a gram- negative bacterium, rod-shaped, facultatively anaerobic, coliform bacterium commonly found in the intestine of many animal species. Most *E. coli* strains are non- pathogenic, but some serotypes can cause serious diseases in their hosts. *E.coli* biofilm development is a complex process important for disease and engineering applications. Therefore, the description of genes implicated in the biofilm formation process is of utmost importance. Consequently, in this study we have grown a collection of 40 different mutants from the DH5a *E.coli* strain by using the Tn5 transposon insertion, in order to study the possible implications of the mutated genes in the biofilm formation process in this bacterium. The discovery of genes implicated in

biofilm formation in *E.coli* may serve in future investigations of drugs against infections caused by this bacterium.

*Key words:* *Escherichia coli*; pathogenesis; Tn5; biofilm; mutant.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DEVELOPMENT OF A PHARMACOKINETIC POPULATION MODEL FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF INFLIXIMAB IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

ABSTRACT: Anti-TNF medications have revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease improving the symptomatology and the progress of the disease, influencing all this in the patient's quality of life. The individual response of infliximab may be influenced by his pharmacokinetic and immunogenicity so that therapeutic concentration monitoring of the drug can guide this biologic treatments. However, there is great controversy because there is still no clear consensus in defining the therapeutic range and the most appropriate time for the performance of monitoring. The aim of this study is to justify the pharmacokinetic monitoring of infliximab and to design a preliminary population model for the monitoring and pharmacokinetic individualization of the drug in patients with inflammatory bowel disease.

*Key words:* Infliximab; Population Model; Monitoring; Pharmacokinetic, Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA, MARÍA DOLORES

IN SILICO PREDICTION OF DRUG ABSORPTION IN CELIAC DISEASE

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

ABSTRACT: Celiac disease is known to cause impaired oral drug absorption as a consequence of the abnormal gastrointestinal function present in such patients. Nevertheless, the causes underlying this phenomenon remain relatively uncertain. The aim of this study was to determine by means of *in silico* methods, which factors are more likely to cause absorption irregularities in celiac patients. A simulation tool –Simcyp V14– was used to predict absorption defects. Jejunum luminal pH and gastric emptying time data was collected from past reports to generate two pairs of virtual populations (celiac and control). Four drugs (desipramine, clozapine, digoxin and warfarin) with different physical-chemical properties were tested. Eight pairs of simulations were performed, divided in two sets to analyse separately the prospective influential factors pH and gastric emptying time. The absorption profiles were compared in terms of Cmax, tmax and AUC. No statistically significant differences ( $p < 0.01$ ) were found between control and celiac populations regarding jejunal pH differences. However, statistically significant differences ( $p < 0.01$ )

in terms of t<sub>max</sub> were found regarding gastric emptying time differences with all drugs tested. Further studies need to be conducted to determine the clinical relevance of these results, and to analyse other possible factors involved.

Key words: Celiac disease; pharmacokinetics; absorption; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA

DETERMINATION OF THE PHENOLIC COMPOSITION OF ERAGROSTIS TEF

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

ABSTRACT: *Eragrostis tef* is an Ethiopian cereal with edible grain. There are two commercial teff varieties defined by the color of their seed; netch (white) and qey (red / brown). The recent interest in western countries for teff is based on their gluten-free composition and their appreciated nutritional advantages. The present work aims to characterize the polyphenolic profile of the *Eragrostis tef* grain. Therefore, the phenolic compounds present in the two varieties were identified and quantified by reverse phase high performance liquid chromatography with double detection by diode spectrophotometry and mass spectrometry (HPLC-DAD-MS). The revised literature describes the polyphenols in *Eragrostis tef* as non-flavonoids. In contrast, in this study flavones have been identified, in particular, luteolin and apigenin derivatives. The number of flavones tentatively identified in this study was 10, almost all of them identified in this work for the first time.

Key words: *Eragrostis tef*; cereal; polifenoles; flavonas; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.<sup>a</sup>; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.<sup>a</sup> VICTORIA  
DESIGN AND VALIDATION OF EQUATION FOR VANCOMYCIN INITIAL DOSING IN ELDERLY PATIENTS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

ABSTRACT: Elderly patients have unique characteristics that make dosing drugs a necessity in many cases, especially in those excreted by renal function, as in the case of vancomycin. HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in patients older than 70 years. The objective was to obtain an equation based on the HUGE value to predict the initial dose of vancomycin in patients older than 70 years. The equation was designed retrospectively in 70 patients and it was validated in 40 patients in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The submitted equation, HUGE-VAN, was obtained by multiple linear regression. It is recommended to administer vancomycin every 12 hours except that HUGE is greater than 7.34 which is recommended once daily. The values obtained in the validation phase equalize or improve PKS® method. HUGE-VAN considers



multiple clinical data and not merely the estimated value of glomerular filtration rate. For this reason, HUGE-VAN is presented like a promising alternative for the vancomycin dosing in patients older than 70 years.

*Key words:* vancomycin; dosing; elderly; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFITS OF THE IMPLEMENTATION OF PERSONALISED MEDICATION DOSAGE SYSTEMS (PMDS) IN COMMUNITY PHARMACY; EL ENCINAR, OCTOBER 2016 – FEBRUARY 2017  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

**ABSTRACT:** The lack of adherence to pharmacological treatment has been lately considered as a relevant public health issue worldwide, due to its harmful consequences, such as the increase in therapeutic failure and its associated health costs.

In order to solve this problem and to improve the adherence in the chronically poly-medicated population, the Personalised Medication Dosage systems become essential, so that the patient can take his/her medication, organized in weekly multidose blisters, at the community pharmacy.

The project consists of several stages: first, a study of the proportion, causes and factors which determines the lack of adherence among the population in El Encinar is carried out through the design of a survey. This survey is also used to select the most appropriate subjects to receive the medication in PMDS devices, which makes it possible to implement the service at the pharmacy for 4 months.

Throughout the procedure, all the relevant information is collected to finally determine and analyze the benefits that patients, pharmacists, pharmacies and health services obtain thanks to the PMDS, concluding that it is an useful tool to upscale adherence to treatments.

*Key words:* PMSD (Personalised Medication Dosage Systems); Adherence; Pharmaceutical Care; Blister.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA  
DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A 0,01% ATROPINE OPHTHALMIC FORMULATION  
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

**ABSTRACT:** Introduction: Topical use of low concentration atropine (0.01%) has proved to be the most effective treatment for controlling the progression of myopia in children. However, it is not commercialized as such and therefore the formulation of individualized drugs is an alternative to approach such treatment.

Objectives: Galenic development of a 0.01% atropine sulfate formula, stability study and validation of the analytical method for the quantification of atropine sulfate in elaborated ophthalmic solutions.

**Material and Methods:** Bibliographic study, development and elaboration of various formulas, controls and study of stability during two months at 25°C/60%RH and 5°C.

**Discussion and Results:** The analytical method has proved to be selective, linear, accurate both inter and intraday. The pH and osmolarity of the proposed formulations were not modified after two months in any of them; no statistically significant differences were observed either in the richness of atropine or the preservative during the stability study.

**Conclusion:** The results obtained recommend a formulation with phosphate buffer, since its pH is more similar to the physiological pH and, considering that it is a chronic use eye drops, it is advisable, and without preservative.

*Key words:* Atropine; Eye drop; Myopia; UPLC.

**Artículos  
de investigación**



## DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UNA FORMULACIÓN OFTÁLMICA DE ATROPINA AL 0,01%

### *Development and Evaluation of a 0,01% Atropine Ophthalmic Formulation*

Maria Luisa BRIZ MARTÍN

Facultad de Farmacia. Campus Miguel de Unamuno. Salamanca.

Correo-e: mluisabriz@usal.es

Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Campus Miguel de Unamuno. Salamanca.

Correo-e: druy@usal.es

Adela SÁNCHEZ ÁVILA

Farmacia Ávila Bardají. Calle Gran Vía 24, 37001 Salamanca.

Correo-e: avilasanchezadela@gmail.com

**RESUMEN:** Introducción: El uso de colirio de atropina en bajas concentraciones (0,01%) ha resultado ser el tratamiento más eficaz para controlar la progresión de la miopía en niños. Sin embargo, no existe comercializado como tal, y por tanto, la formulación de medicamentos individualizados es alternativa para abordar dicho tratamiento.

**Objetivo:** Desarrollo galénico de una fórmula de sulfato de atropina 0,01%, estudio de estabilidad y validación del método analítico para la cuantificación de sulfato de atropina en las soluciones oftálmicas elaboradas.

**Materiales y métodos:** Estudio bibliográfico, desarrollo y elaboración de diversas fórmulas, controles y estudio de estabilidad durante dos meses a 25°C/60%HR y 5°C.

**Discusión y resultados:** El método analítico ha resultado ser selectivo, lineal, preciso tanto inter como intradía. El pH y la osmolaridad de las formulaciones propuestas no se modificaron al cabo de los dos meses en ninguna de ellas; no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la riqueza de atropina ni del conservante, durante el estudio de estabilidad.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos recomiendan una formulación con tampón fosfato, ya que su pH se asemeja más al pH fisiológico y, teniendo en cuenta que se trata de un colirio de uso crónico, se aconseja, *a priori*, y sin conservante.

*Palabras clave:* Atropina; Colirio; Miopía; UPLC.

**ABSTRACT:** Introduction: Topical use of low concentration atropine (0.01%) has proved to be the most effective treatment for controlling the progression of myopia in children. However, it is not commercialized as such and therefore the formulation of individualized drugs is an alternative to approach such treatment.

**Objectives:** Galenic development of a 0.01% atropine sulfate formula, stability study and validation of the analytical method for the quantification of atropine sulfate in elaborated ophthalmic solutions.

**Material and Methods:** Bibliographic study, development and elaboration of various formulas, controls and study of stability during two months at 25°C/60%RH and 5°C.

**Discussion and Results:** The analytical method has proved to be selective, linear, accurate both inter and intraday. The pH and osmolarity of the proposed formulations were not modified after two months in any of them; no statistically significant differences were observed either in the richness of atropine or the preservative during the stability study.

**Conclusion:** The results obtained recommend a formulation with phosphate buffer, since its pH is more similar to the physiological pH and, considering that it is a chronic use eye drops, it is advisable, and without preservative.

*Key words:* Atropine; Eye drop; Myopia; UPLC.

## 1. INTRODUCCIÓN

La miopía se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial y es una de las cinco enfermedades oculares identificadas como prioridad inmediata para la *Iniciativa Mundial para la Eliminación de la Ceguera Evitable*. En

los países desarrollados, la miopía es la afección médica más común que requiere tratamiento, con una tasa en adultos que oscila entre el 15% y el 49% (Huang, *et al.*, 2016).

La incidencia de la miopía varía en función de factores geográficos, socioeconómicos y étnicos. En Asia, un 47,3% de los adultos padecen esta enfermedad, (Tan, *et al.*, 2016) llegando a alcanzar incluso un 90% en algunos países asiáticos (Lee, *et al.*, 2016). Un estudio de cohortes de la Academia Americana de Oftalmología ha demostrado que la prevalencia de la miopía es cada vez mayor en Europa Occidental y del Norte, siendo cada vez más frecuente en niños recién nacidos. Este aumento es similar en América del Norte (Williams, *et al.*, 2015) y tiene consecuencias tanto clínicas como económicas. La mayor necesidad de detección y tratamientos de la miopía conlleva una mayor prestación por parte de los servicios clínicos, optométricos y oftalmológicos (Williams, *et al.*, 2015). Además de los efectos sobre la visión y los costes de corrección asociados, la miopía constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades oculares; glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina, incluso en miopes leves (menos de 3 Dioptrías) (Huang, *et al.*, 2016).

Actualmente, la atención clínica estándar se basa en el tratamiento de las consecuencias ópticas y médicas de la miopía, en lugar de limitar su progresión. Numerosos ensayos han evaluado la eficacia de distintas terapias dirigidas a ralentizar dicha progresión, tales como lentes bifocales y multifocales, lentes de contacto y ortoqueratología. Sin embargo, todos ellos concluyen que el tratamiento más eficaz es el uso de fármacos antimuscarínicos vía tópica. Tanto la pirenzepina como la atropina han demostrado una disminución en la progresión de la miopía de 0,31 y 0,80 dioptrías al año, respectivamente (Tan, *et al.*, 2016, Lee, *et al.*, 2016).

El colirio de atropina ha resultado ser el tratamiento más seguro y eficaz para frenar la progresión de la miopía, según estudios retrospectivos, y numerosos ensayos clínicos (Tan, *et al.*, 2016). La atropina es un fármaco antagonista no selectivo del receptor muscarínico que provoca midriasis, dilatación de la pupila y cicloplejía, es decir parálisis del músculo ciliar por acomodación. Ha sido utilizada por vía tópica, para prevenir la progresión de la miopía desde hace varias décadas en Taiwán y otros países asiáticos (Tan, *et al.*, 2016). Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de dicho fármaco, los primeros estudios sugerían que se debía a los efectos de la atropina en la acomodación del cristalino. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la atropina actúa también por una vía no acomodativa, regulando el receptor muscarínico de la retina y esclerótica (Huang, *et al.*, 2016, Lee, *et al.*, 2016).

A pesar de la eficacia demostrada, el uso de colirios de atropina conlleva una serie de efectos adversos inevitables, tales como midriasis, fotofobia, visión borrosa, deslumbramiento y fenómeno de rebote una vez finalizado el tratamiento.

Estos efectos secundarios, que aparecen sobre todo a dosis elevadas de atropina (1% - 0,5%), han limitado su uso clínico (Huang, *et al.*, 2016, Lee, *et al.*, 2016, Polling, *et al.*, 2016). Numerosos estudios han evaluado la eficacia del colirio de atropina a distintas concentraciones, demostrando que a dosis más bajas (0,01%) los efectos adversos son mínimos, consiguiendo una reducción de la progresión de la miopía del 50%.

Teniendo en cuenta estudios de seguridad y eficacia, podemos concluir que la atropina en concentraciones del 0,01% ha resultado ser el perfecto candidato para limitar la progresión de la miopía (Huang, *et al.*, 2016, Tan, *et al.*, 2016, Lee, *et al.*, 2016, Polling, *et al.*, 2016, Chia, *et al.*, 2014).

El principal problema que se plantea para los oftalmólogos es que solo existe comercializado el colirio de atropina al 0,5%. Ante la falta de respuesta de la industria farmacéutica a esta necesidad de los oftalmólogos, la formulación de medicamentos individualizados ofrece una alternativa para abordar dicho tratamiento.

## 2. OBJETIVOS

- Desarrollo galénico de una fórmula de sulfato de atropina 0,01% que cumpla los requisitos de farmacopea, para el control de la miopía.
- Estudio de estabilidad de las fórmulas desarrolladas durante dos meses
- Validación del método analítico de UPLC puesto a punto para la cuantificación de sulfato de atropina en las soluciones oftálmicas elaboradas.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Estudio bibliográfico

En primer lugar se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: PubMed, Medline y Google Scholar de artículos y publicaciones de revistas científicas, con el fin de recopilar información acerca del uso de la atropina oftálmica como recurso para frenar la miopía en niños. Se ha llevado a cabo un estudio comparativo de numerosos ensayos clínicos y estudios retrospectivos que evalúan los colirios de atropina a distintas concentraciones, los conservantes más utilizados y sus posibles efectos adversos. Se han analizado además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, con el fin de rescatar otros estudios.

Posteriormente, para conocer la normativa, la correcta elaboración, los requisitos y las exigencias oficiales de las formulaciones oftálmicas, se ha consultado la Real Farmacopea Española (RFE) (Real Farmacopea Española. 5.<sup>a</sup> ed.; 2015), el Formulario Nacional (FN) (Formulario nacional. 2.<sup>a</sup> ed.; 2015) y otros manuales



basados en la formulación magistral de medicamentos para oftalmología (Formulación magistral de medicamentos. 5.ª ed., Alonso, 2003).

### 3.2. *Elaboración de las fórmulas*

#### MODUS OPERANDI

Una vez definidas las fórmulas se elaboraron siguiendo el *modus operandi* recogido a continuación:

1. Pesar o medir todos los componentes de la fórmula.
2. Añadir el principio activo en  $\frac{3}{4}$  partes del solvente agitando hasta disolución.
3. Añadir lentamente, si procede, el conservante hasta su completa disolución.
4. Completar hasta el volumen total especificado en la fórmula, con el resto del solvente.

#### ACONDICIONAMIENTO Y ALMACENAMIENTO

Las soluciones oftálmicas elaboradas se envasaron en envases multidosis estériles, herméticos y con cierre inviolable. De 10 ml de polipropileno con tapón gotero.

Los colirios elaborados se almacenaron en cámaras climáticas para su posterior estudio de estabilidad (Formulario nacional. 2.ª ed.; 2015).

### 3.3. *Controles y estudio de estabilidad*

Una vez elaborados los cuatro lotes de colirios, siguiendo la fórmula y el procedimiento descrito anteriormente, se realizaron los controles exigidos por Farmacopea. A pesar de que la RFE exige un control microbiológico de esterilidad, en nuestro caso en la elaboración de los colirios no contábamos con una cabina de flujo laminar vertical y por tanto no se podía asegurar la esterilidad de los mismos, por lo que se prescindió de dicho ensayo.

Los controles que se han realizado son los siguientes:

1. pH.
2. Osmolaridad.
3. Riqueza del principio activo y del conservante.
  - Antes de medir la riqueza de Atropina sulfato de las formulaciones, se puso a punto y se validó un método analítico de UPLC, usando como fase móvil tampón fosfato pH 2.8 y como modificador orgánico Acetonitrilo (C18, 1,7 mm, 50\*4.6mm).

- La riqueza del conservante se determinó con un método de UPLC previamente validado.

Para nuestro estudio de estabilidad, se tomaron muestras a tiempo cero ( $t_0$ ) y se almacenaron los colirios durante dos meses, en cámaras climáticas en las siguientes condiciones: 25°C/60%HR y 5°C. A los dos meses ( $t_2$ ) se realizaron de nuevo los controles para determinar si los parámetros fijados seguían dentro de especificaciones.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El método analítico puesto a punto ha demostrado ser selectivo, lineal, preciso tanto intra como interdía con unos coeficientes de variación < 2% (0,5 y 0,7% respectivamente), exacto (% recuperación  $100,9 \pm 0,6$ ) y robusto para cambios de flujo, temperatura y fase móvil, para un rango de concentraciones de 80-120mg/ml.

Según la RFE las exigencias tecnológicas de las formulaciones oftálmicas están condicionadas por las características físico-químicas del fluido lacrimal, con el que se mezclan una vez administrados, particularmente por su osmolaridad y pH (Real Farmacopea Española. 5.ª ed.; 2015).

Tabla 1. Requisitos tecnológicos básicos a tener en cuenta para la formulación de colirios o gotas oftálmicas.

Consideraciones tecnológicas (LÁGRIMAS)		
Osmolaridad (lágrimas)	pH	Viscosidad
Ojos abiertos: 302-318 mOsm Ojos cerrados: 290 mOsm	pH=7,4 margen tolerado ligeramente alcalino: (7,4-9,5)	25-50 cp

Siguiendo las recomendaciones de la RFE y FN para la elaboración de colirios, los vehículos utilizados pueden ser agua purificada y estéril, aceites vegetales naturales o vehículos lipófilos sintéticos. En nuestro caso y dado que nuestro principio activo, sulfato de atropina es un polvo cristalino blanco, muy soluble en agua, hemos utilizado como vehículo agua purificada y estéril (Real Farmacopea Española. 5.ª ed.; 2015, Formulario nacional. 2.ª ed.; 2015)

Además la RFE recomienda el uso de NaCl al 0,9% como agente isotónico, ya que es equivalente y compatible con las lágrimas (isotónico e isosmótico), y por tanto lo hemos incluido en nuestra Fórmula A (Real Farmacopea Española.

5.ª ed.; 2015). A pesar de que lo ideal es que no sea necesario ajustar el pH de la formulación, ya que el poder neutralizante de las lágrimas debería ser suficiente, para poder realizar un estudio comparativo hemos diseñado una FÓRMULA B que incluye el tampón fosfato  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y que permite mantener el pH a 7,4, cumpliendo con los requisitos tecnológicos exigidos.

Teniendo en cuenta los requisitos tecnológicos de los colirios, las características de nuestro principio activo, sulfato de atropina, y las recomendaciones de la Real Farmacopea Española, se han diseñado dos fórmulas magistrales con el fin de comparar su estabilidad:

- FÓRMULA A

Sulfato de atropina: principio activo.

Cloruro sódico 0,9 %: agente isotonzante.

Cloruro de Benzalconio (BAK): conservante.

- FÓRMULA B

Sulfato de atropina: principio activo.

T.Fosfato ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) y Cloruro sódico: agente isotonzante.

Cloruro de Benzalconio (BAK): conservante.

Para este tipo de formulaciones se exige limpieza, esterilidad y la inclusión de un agente conservante en envases multidosis, ya que la contaminación bacteriana aparece con el empleo del envase durante dos semanas dos veces al día. Siguiendo las recomendaciones de la RFE, y analizando los componentes de otros colirios de uso crónico, hemos encontrado que el conservante más utilizado, que cumple con los requisitos tecnológicos de los colirios y que mejor se adapta a nuestra fórmula es el Cloruro de Benzalconio (BAK) en concentraciones 0,01%-0,0001%. Sin embargo, se ha demostrado que la administración sucesiva de formulaciones oftálmicas con conservantes generan, un efecto tóxico sobre la superficie ocular, observándose en los pacientes problemas de inflamación y síndrome de ojo seco (Herrero, 2007; Bell, Rosin, 2016).

Por tanto, como hemos elaborado nuestros colirios en envases multidosis y con el fin de realizar un estudio comparativo, hemos diseñado dos fórmulas alternativas que incluyen Cloruro de Benzalconio como conservante FÓRMULA A/BAK y FÓRMULA B/BAK.

Tabla 2. Composición Colirio Atropina + NaCl (FÓRMULA A),  
Composición Colirio Atropina + T.Fosfato (FÓRMULA B).

MATERIAL FÓRMULA A	Cantidad por 100 ml (mg)	%
Atropina Sulfato	10	0,01
NaCl	900	0,90
Cloruro de Benzalconio	1,5	0,0015
Agua purificada	csp	csp
<b>TOTAL</b>		<b>100</b>
MATERIAL FÓRMULA B	Cantidad por 100 ml (mg)	%
Atropina Sulfato	10	0,01
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	470	0,47
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	460	0,46
NaCl	400	0,40
Cloruro de Benzalconio	1,5	0,0015
Agua purificada	csp	csp
<b>TOTAL</b>		<b>100</b>

Sobre los colirios envasados se realizaron los controles previamente fijados, quedando los resultados obtenidos a continuación:

Tabla 3. Resultados pH, Osmolaridad (mOsm/kg), Riqueza Atropina (% riqueza declarada), Riqueza Conservante BAK (% riqueza declarada).

COLIRIO	t <sub>0</sub>	t <sub>2</sub> 5°C	t <sub>2</sub> 25°C
<i>pH</i>			
LOTE A	5,46 ± 0,02	5,78 ± 0,04	5,72 ± 0,04
LOTE A/BAK	5,78 ± 0,04	5,77 ± 0,01	5,70 ± 0,02
LOTE B	6,65 ± 0,01	6,68 ± 0,01	6,69 ± 0,01
LOTE B/BAK	6,67 ± 0,01	6,68 ± 0,03	6,69 ± 0,01
<i>Osmolaridad (mOsm/kg)</i>			
LOTE A	285,0 ± 1,4	297,5 ± 0,6	297,6 ± 0,6
LOTE A/BAK	285,5 ± 0,7	290,0 ± 0,1	290,3 ± 0,6

<b>LOTE B</b>	273,0 ± 0,0	277,0 ± 0,1	276,0 ± 0,0
<b>LOTE B/BAK</b>	273,4 ± 2,1	277,8 ± 0,3	278,0 ± 0,0
<i>Riqueza Atropina (% riqueza declarada)</i>			
<b>LOTE A/BAK</b>	99,04 ± 0,26	99,60 ± 0,28	99,49 ± 0,67
<b>LOTE B/BAK</b>	101,14 ± 0,59	101,09 ± 0,49	100,84 ± 0,65
<i>Riqueza Conservante BAK (% riqueza declarada)</i>			
<b>LOTE A</b>	100,55 ± 0,45	99,96 ± 0,57	100,18 ± 0,48
<b>LOTE A/BAK</b>	100,01 ± 0,21	100,31 ± 0,81	100,36 ± 0,57
<b>LOTE B</b>	100,47 ± 0,52	100,39 ± 0,68	100,16 ± 1,05
<b>LOTE B/BAK</b>	100,37 ± 0,40	100,38 ± 0,79	100,18 ± 0,57

Como podemos observar en la Tabla 3, los valores de pH de las cuatro formulaciones a tiempo cero cumplen con las especificaciones fijadas. Sin embargo las formulaciones B y B/BAK, que incluyen un tampón fosfato, se acercan más al pH óptimo que recomienda la RFE (pH 6,8-8,5). El pH no se modificó al cabo de los dos meses en ninguna de las formulaciones.

En cuanto al control de osmolaridad, como podemos apreciar en la Tabla 3, las cuatro formulaciones cumplen con las especificaciones exigidas (270-300 mOsm) tanto a tiempo cero como al cabo de los dos meses, manteniendo valores de osmolaridad tolerables por el ojo y prácticamente constantes durante los dos meses del estudio.

Tal y como se describe en la Tabla 3 no se han observado diferencias estadísticamente significativas ni en la riqueza de ATP ni del conservante, durante el estudio de estabilidad.

## 5. CONCLUSIONES

Las cuatro fórmulas que hemos diseñado para el colirio de atropina al 0,01% han demostrado ser estables durante los dos meses de estudio, tanto a temperatura ambiente como almacenada en frío y cumplen con los requisitos exigidos por farmacopea. Realizando un estudio comparativo de las cuatro formulaciones, se recomendaría la fórmula que contiene Tampón fosfato (FÓRMULA B), ya que su pH se asemeja más al pH fisiológico y, teniendo en cuenta que se trata de un colirio de uso crónico, se aconseja, *a priori*, prescindir de la fórmula con conservante.

La estabilidad de las mismas, tanto en frío como a temperatura ambiente, es un aspecto de gran interés para la oficina de farmacia. Puesto que para elaborar colirios es necesario estar acreditado para estériles y la mayoría de las farmacias no formulan estas formas farmacéuticas, es necesario la fabricación por terceros y el

transporte desde la oficina de farmacia elaboradora a la dispensadora, estando en muchas ocasiones ambas distantes. La estabilidad de la formulación a temperatura ambiente facilita el transporte, puesto que no es necesario transporte en frío, lo que simplifica y abarata el mismo.

Para completar el estudio sería necesario elaborar las fórmulas en una farmacia o servicio de farmacia hospitalario acreditado para estériles y realizar un estudio microbiológico para demostrar la esterilidad y seguridad de los mismos y definir si es posible la elaboración y uso de dicha fórmula sin conservante, lo que como se ha comentado supone una ventaja en tratamientos crónicos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre L, Pérez JA, Pujol M. Validación de métodos analíticos. AEFI. Barcelona: 2001.
- Alonso JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
- Bell N, Rosin L. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:2131-2135.
- Chia A, Chua W, Wen L, Fong A, Goon Y, Tan D. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Changes after Stopping Atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):451-457.
- Formulación magistral de medicamentos. 5.ª ed. Bizkaia: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, 2004.
- Formulario nacional. 2.ª ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015.
- Herrero R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* 2007;82:531-532.
- Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H *et al.* Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children. *Ophthalmology.* 2016;123(4):697-708.
- Lee C, Sun C, Lin Y, Lin K. Effects of topical atropine on intraocular pressure and myopia progression: a prospective comparative study. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):1-7.
- Polling J, Kok R, Tideman J, Meskat B, Klaver C. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye.* 2016;30(7):998-1004.
- Real Farmacopea Española. 5.ª ed. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015. p. 600-602.
- Tan D, Tay S, Loh K, Chia A. Topical Atropine in the Control of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2016;5(6):424-428.
- Williams K, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven V, Anastasopoulos E *et al.* Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1489-1498.

## NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

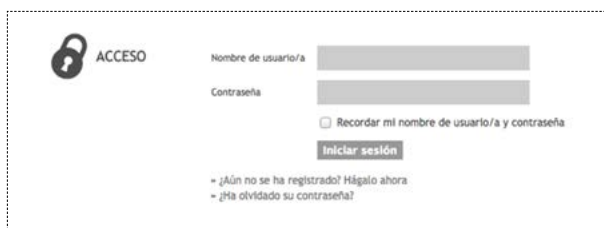
### ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

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

Antonio MURO, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos* ..... 25-33

Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, *Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis* ..... 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5* ..... 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal* ..... 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos* ..... 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef*..... 99-110

Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M.<sup>a</sup> MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M.<sup>a</sup> Victoria CALVO HERNÁNDEZ, *Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos* ..... 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017* ..... 121-131

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%* ..... 133-142

### CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* ..... 145-150

M.<sup>a</sup> Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos*..... 151-153