



41
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**"PIRITIONA DE ZINC, AGENTE ACTIVO EN LA
FORMULACION DE UN PRODUCTO ANTICASPA".**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

Que para obtener el Título de:

QUIMICO

Presenta:

Ana María Guadalupe Vela Conn

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1988.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice

	pag.
Introducción.....	1
Capítulo I	
1. - Historia del shampoo anticaspa.....	4
2.- Estructura del cabello.....	8
3.- Trastornos del cuero cabelludo,.....	13
Capítulo II	
1.- Caspa- Causa y tratamiento.....	16
2.- Shampoos medicinales para la caspa.....	22
3.- Preparaciones anticaspa.....	29
Capítulo III	
1.- Piritiona de zinc.....	42
2.- Formulación experimental del anticaspa.....	55
3.- Química de los shampoos.....	60
Capítulo IV	
1.- Adsorción de la piritiona de zinc sobre el pelo y la piel.....	70
2.- Toxicidad aguda de la piritiona de zinc en las células in vitro de la piel humana.....	78
3.- Los efectos de un shampoo conteniendo piritiona de zinc en el control de la caspa.....	83
Capítulo V	
1.- Métodos abreviados para la evaluación de agentes anticaspa.....	90
2.- Evaluación de la eficiencia de formulaciones anticaspa.....	97
Conclusiones.....	108
Glosario.....	109
Bibliografía.....	112

I N T R O D U C C I O N

El cabello y su cuidado está históricamente asociado con la belleza y la distinción social.

Innumerables casos se podrían citar de personas de todas las épocas, que han dado un lucimiento especial a su cabello. Considerando que el cabello ha sido bien acondicionado y coloreado desde tiempos antiguos, se ha puesto relativamente poco énfasis en los productos utilizados para su limpieza.

Materiales surfactivos eran ya conocidos antes del descubrimiento de los modernos detergentes; ejemplo de ello son los jabones y los aceites sulfonados. Así mismo ciertos productos naturales, como las saponinas de origen vegetal y las bentonitas.

Antiguamente en nuestro país, se utilizaba para la limpieza una mezcla jabonosa que se preparaba machacando algunas raíces y plantas en agua, era debida a las saponinas presentes en ellas, que tienen propiedades como la de disminuir la tensión superficial. Un ejemplo es el amole (amulli), es una voz indígena mexicana náhuatl, que significa "limpiador" o jabón; es la raíz de una planta sapindácea, cuyas propiedades jabonosas la hicieron popular en el mundo entero.

El jabón es uno de los productos químicos más antiguos fabricados por el hombre, y desde luego, el primer detergente conocido y único conocido por la humanidad. Inicialmente fué aplicado a la limpieza del cabello, la ropa y la higiene personal, y posteriormente a usos industriales, hasta que a mitad del siglo XIX, la industria textil pone de manifiesto dos desventajas que lo hacen inadecuado como producto detergente industrial, y que son su facilidad de hidrólisis frente a los ácidos y la formación de sales insolubles con los compuestos cálcicos y magnésicos de las "aguas duras".

El jabón se obtiene haciendo reaccionar un aceite vegetal o una grasa animal con un álcali. La escasez de grasas y aceites, sobre todo durante la segunda guerra mundial, originó un importante desarrollo en la manufactura de productos tensoactivos, a partir de materias primas sintéticas.

Actualmente en México, para obtener jabón, se usan mezclas de sebo y aceites de coco refinado, que se saponifican con sosa cáustica. El jabón tiene un grupo ácido hidrófilo, y una cadena hidrocarbonada hidrófoba de 16 a 18 átomos de carbono.

Para que una sustancia sea surfactante, es necesario que contenga en la molécula dos grupos: uno polar o hidrófilo (amigo del agua) y otro no polar o hidrófobo (enemigo del agua).

Con el desarrollo de estos surfactantes se originó una tecnología real para el cuidado y la limpieza del cabello, incluyendo el cuero cabelludo, ofreciendo productos con una multiplicidad de tipos y formas, como shampoos líquidos, preparados especiales, baños de burbujas, y productos de tocador para el cabello. El surgimiento de detergentes sintéticos disponibles para los formuladores de shampoos, también ha sufrido una diferenciación en las propiedades buscadas para obtener nuevos y mejores productos para el cuidado del cabello.

Mecutcheon proporciona una lista de detergentes y emulsificadores anual, accesible al formulador de cosméticos y artículos de tocador. Esta es la llamada tecnología cosmética, donde el más amplio consumo de tensoactivos se encuentra en la fabricación de shampoos. Los tensoactivos presentan un conjunto de propiedades físico-químicas, principalmente la actividad superficial, de ahí que se les dé el nombre de "agentes de superficie". Entre las funciones más importantes de éstos agentes dentro de la industria cosmética se encuentran la humectación, detergencia, emulsificación, espumación, dispersión, solubilización y efecto bactericida.

Originalmente los shampoos fueron hechos por medio de jabón líquido, o mezcla de jabones. El éxito del shampoo al sustituir a estos jabones, se apoya en el hecho de que el shampoo no es solamente un detergente sino un cosmético tan eficiente que le imparte brillo, belleza y docilidad al cabello. La cosmética es la ciencia que trata de conservar la belleza física, manteniendo el aspecto lozano de la parte externa del cuerpo humano (piel, pelo, uñas, ojos, dientes, etc.).

Se llaman cosméticos aquellos preparados que se elaboran empleando productos naturales, químicos o biológicos, con apego a normas científicas, destinados a fines estéticos y/o protección exterior del cuerpo humano que, por su arte de confección, aunque en el mismo se utilizan productos farmacéuticos, como igualmente por su dosificación y sus finalidades, no llegan a alcanzar la categoría de medicamentos. Definiendo el shampoo, se puede decir que es un cosmético para el cabello, preparado con una base tensoactiva ya sea líquida, sólida o en polvo, que va a ser usado bajo condiciones especificadas, y que actúa sobre una superficie activamente, removiendo grasa excesiva, partículas indeseables, residuos de exudación y deshechos de la piel; se aplica para la higiene del cuero cabelludo y la piel.

Esta es la función primaria de un shampoo, entre otras se requiere que produzca espuma abundante que limpie profundamente sin causar picazón o irritación en tejidos delicados como las conjuntivas o las mucosas nasales.

Para ello hay que seleccionar el detergente ideal en la elaboración del shampoo líquido transparente, las características del producto para que éste se considere de buena calidad, son:

- a) no debe lastimar ni debilitar el cabello
- b) debe conservar la humedad y tersura de la piel
- c) tener olor agradable, dejar el cabello limpio, suave, brillante y sedoso transmitiéndole resistencia, así como también eliminar impurezas.

En la actualidad se está investigando el utilizar productos biodegradables para su manufactura.

Químicamente una formulación para shampoo puede ser tratada con aditivos para darle propiedades específicas, como disminuir la irritación de los ojos, o bien darle carácter medicinal, como es el caso de los productos para evitar la seborrea, o controlar la caspa.

El objetivo de este estudio, es presentar uno de los principales agentes activos para el control de la caspa, denominado piritiona de zinc, sus características y su uso en la elaboración de shampoos.

CAPITULO I

Historia del shampoo anticasca.

Antecedentes

El jabón es el precursor del shampoo; fué el primer detergente conocido como agente limpiador para la higiene personal, actúa disolviendo la grasa y el polvo que se encuentra en la superficie de la piel.

Los jabones son generalmente definidos como las sales de los ácidos grasos, se obtenían saponificando las grasas animales o vegetales y los aceites con un álcali como NaOH o KOH y agua.

Posteriormente se utilizaron alcanolaminas, y hubo una distribución en masa de jabón de tocador.

El jabón de tocador provenía de Europa. De su lugar de origen en Savona, Italia. Y el de castilla de España.

Posteriormente se hacían mezclas de jabones, balanceando los aceites para obtener las proporciones deseadas de ácidos grasos. Esto era con el fin de obtener un producto, de mayor detergencia y poder espumante.(2)

En general, aquellos aceites que contienen principalmente los ácidos grasos de cadena corta (como aceite de coco), producen jabones con una mejor formación de espuma. Contienen de 10 a 12 átomos de carbono y trabajan bien a baja temperatura.

Los jabones a partir de ácidos grasos con cadenas un poco más largas (14 a 16 átomos de carbono) son excelentes limpiadores, particularmente en agua caliente.

Y aquellos a partir de ácidos grasos de cadena larga (16 a 18 átomos de carbono) son muy efectivos a 70°C o más.

Los jabones basados en aceite de coco, o una combinación de aceites, fueron muy populares en un tiempo. Sin embargo no desempeñan un buen trabajo con agua dura. No tienen poder espumante, y tienden a depositar una película opaca de sales insolubles sobre el cabello. Con este motivo, aparecen los primeros "jabones sintéticos", a partir de aceites vegetales y ácido sulfúrico llamados "aceites para rojo turco".(3)

Al finalizar la segunda guerra mundial, hubo una escasez de grasas y aceites, esta crisis de materias primas dió como resultado el buscar nuevas sustancias, surgiendo un importante desarrollo con la obtención de materias primas sintéticas derivadas del petróleo. Esto quiere decir, que el shampoo tiene su aparición después de 1945, ya como un producto especializado para la higiene del cuero cabelludo.

De acuerdo con H. Mott y E. F. F. un shampoo es una solución de jabón o detergente acuoso, que se usa para lavar el cabello, cuando las necesidades de higiene son satisfactorias.

El buen éxito del reemplazo de las pastillas de jabón, por los shampoos, reside en el hecho de que el shampoo no solo es un detergente, sino también un cosmético que aporta brillo, limpieza y docilidad. Originalmente, los shampoos eran hechos de mezclas de jabones líquidos. (52)

Shampoos líquidos.

Los shampoos líquidos transparentes, ocupan el primer lugar. Se elaboraron a partir de jabón, y fueron los productos que iniciaron el desarrollo del shampoo.

Cook, afirma que "los jabones líquidos, adquirieron una gran aceptación por su fácil aplicación, su rápida formación de espuma y su fácil enjuague".

El shampoo a base de jabón líquido, se obtiene de jabones con sales de potasio debido a su mayor solubilidad. Sin embargo en presencia de agua no producen espuma, y depositan una capa insoluble sobre el cabello. Hoy en día, los mejores shampoos líquidos se basan en detergentes sintéticos, que están perfeccionando su tecnología, permitiendo una mayor amplitud en la elección de las propiedades químicas y físicas del producto.

Shampoos especiales.

El shampoo es un producto que entra en íntimo contacto con el cuero cabelludo, se le pueden adicionar otras sustancias a su composición con el fin de conferirle una propiedad especial. El shampoo sirve como vehículo para que estas sustancias actúen. Esta técnica ha progresado considerablemente desarrollando una tecnología moderna, a esta categoría pertenece el shampoo anticaspa.

El secreto de los anticaspa, se encuentra en su formulación; ésta depende con que eficiencia controle o elimine la caspa.

Los anticaspa tradicionales han incluido azufre, hexaclorofeno, resorcinol y alquitrán. Los productos más recientes incluyen agentes anticaspa como SeS_2 (Disulfuro de selenio), y piritiona de zinc.

A través de los años ha evolucionado la investigación de los productos para el cuidado del cabello, como los anticaspa, aunque esta evolución no sea perceptible para el consumidor común y corriente. (52)

El shampoo anticaspa conteniendo piritiona de zinc, fué lanzado por Procter y Gamble en 1963, con la marca Head and Shoulders dominó eventualmente el mercado de estos productos.

Su uso ha sido muy exitoso tanto en E.U.A. como en el extranjero. En 1973, Selsun azul conteniendo sulfuro de selenio entró en el mercado de los shampoo anticaspa.⁽⁶⁰⁾

En los últimos diez años, los shampoo anticaspa han ganado mucha popularidad, en el principio aumentó su curva de crecimiento, para después disminuir, alcanzando una constante.

La mayoría de los productos anticaspa actualmente disponibles en el mundo, contienen piritiona de zinc, o sulfuro de selenio.

Algunas veces se argumenta que la razón por la que el crecimiento de los shampoo anticaspa ha sido lento, se debe al cambio de hábitos de lavado que existen, de lavar varias veces a la semana.

Estas preparaciones anticaspa tienen mucha promoción en el mundo como producto terapéutico con limitantes por el área cosmética.

Las primeras marcas han perdido esta imagen medicinal en años recientes como productos que han sido reformulados; algunos productos pueden ser reemplazados por una línea de shampoo incluyendo varios anticaspa, todos conteniendo el mismo ingrediente activo, pero con diferentes formulaciones ajustadas a varias condiciones del cabello, regular, grasoso, y seco.⁽⁵²⁾

Otras marcas incluyen actualmente un complemento: el acondicionador del shampoo anticaspa, con tal que el consumidor lo combine con facilidad y retenga por más tiempo el brillo, mientras el control de la caspa es eficaz con los productos tradicionales.

En varias ciudades las preparaciones anticaspa, se utilizan como tónicos capilares para fortalecer y dar cuerpo al cabello, y después se aplica la crema enjuague o acondicionador, para hacerlo suave, sedoso y manejaable.

Los dos más populares agentes son la piritiona de zinc, y el sulfuro de selenio, los cuales son materiales insolubles, creando un reto a las formulaciones porque ellos necesitan ser formulados en dispersiones de alta viscosidad, en la base detergente.

Sin embargo la segunda generación de agentes anticaspa son solubles y mucho más fácilmente incorporables en shampoo y otras formulaciones para el cuidado del cabello.

Esta nueva categoría de agentes solubles efectivos, ha sido creada por el sulfato de magnesio aducto dióxido de 2,2, ditiopiridina-II.⁽⁵³⁾

Omadine MDS-CTFA, nombre adoptado por el sulfato de piritiona de magnesio.

Actualmente están en estudio otros agentes con similar solubilidad que serán lanzados en años subsiguientes.

Lo aprovechable de esos ingredientes solubles es que la formulación química es más eficiente en preparaciones de enjuague, y otras preparaciones donde resulta difícil su manufactura.

La mayoría de los shampoos anticaspa son formulaciones opacas de alta viscosidad, color perla que requieren envase opaco.

Mientras la piritiona de zinc, es el principal agente anticaspa, se ha experimentado más con agentes solubles en los últimos cinco años, que con aquellos que son insolubles.(5)

A través de la eficacia de la piritiona de zinc y el sulfuro de selenio, que está bien establecida y bien documentada, la industria química ofrece ahora, agentes de eficacia comparable, sin presentar los mismos problemas en las formulaciones, ni en la manufactura y es más adecuada a las necesidades humanas.(7)

ESTRUCTURA DEL CABELLO.

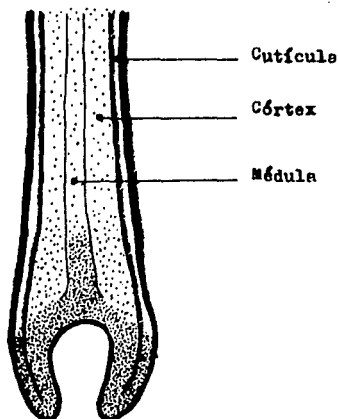
La piel y el pelo son estructuras anatómo-funcionales del cuerpo humano con actividades complejas y específicas.(7)

El pelo es una adherencia de la piel que cubre todo el cuerpo. La piel es la base para el crecimiento del pelo. Casi en todas las partes del cuerpo crecen pelillos, muchas veces tan finos que apenas pueden ser percibidos. Cada uno de los cabellos tiene un pequeño vaso sanguíneo que le alimenta y numerosas glándulas foli- culares encargadas de suministrar la cantidad justa de grasa. Cada cabello tiene además un nervio y un pequeño músculo, que es el que en caso de frío o de susto hace que se erice el pelo.

El pelo o hebra pilosa, es una estructura de células queratiniza- das, de materia protéica y minerales, principalmente, que se en- sancha en su base y se adelgaza hasta la punta.

Tiene la forma similar al tallo de las plantas y se le distinguen tres partes principales que son: la capa externa llamada cutícula en forma de escamas superpuestas.(8)

El córtex o capa media, donde se acumula el pigmento que le da el color al pelo; y la parte central o médula, que es el conducto por el que constantemente recibe la hebra, a partir de la papilla dérmica los nutrientes que la mantienen sana y vigorosa.



Esquema del corte transversal de un pelo.

De esencial importancia para la estructuración y alimentación del pelo son las glándulas sebáceas de los folículos capilares.

Estas glándulas están en todas las partes en que se forman cabellos y permiten mediante el engrasamiento, que el pelo que crece se desarrolle sano. La producción esencial del folículo piloso, son las proteínas, ya que los cabellos están constituidos completamente por estas sustancias.

Cuando el folículo genera células de compleja estructura agrega una pizca de una sustancia colorante que se dispone en pequeños gránulos. El color del pelo depende de la forma, del número y de la distribución de estos gránulos, lo mismo que el tipo del pigmento; castaño-negro o amarillo-rojizo.

Esta estructura se ve afectada en diversas formas e intensidades, por los procesos físicos de envejecimiento como: los ondulados permanentes, los tintes, las decoloraciones; así como por los shampoos, jabones alcalinos, por los elementos naturales o por las deficiencias nutricionales.

Su debilitamiento se conoce con el nombre de tricorrexia o fragilidad capilar. (34)

CRECIMIENTO DEL CABELLO.

La estimulación del crecimiento del cabello, se puede lograr por medio de hormonas sexuales, debido a su profunda repercusión en todo el organismo.

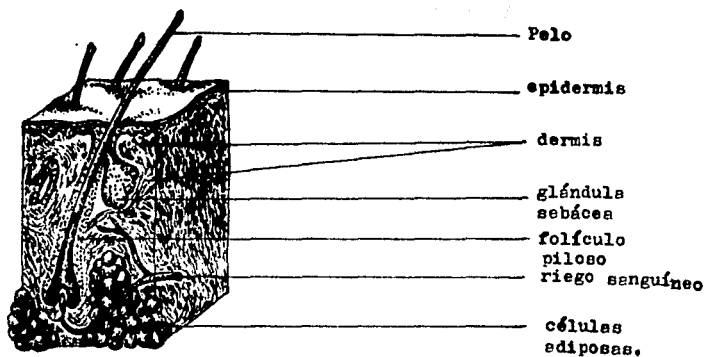
Bornemann aprueba solo estrógenos débiles, y otros investigadores también.

Entre otras sustancias que estimulan el crecimiento del cabello son aceites de gérmenes de trigo, extractos de cebolla, extractos de lúpulo, etc.

Especial ventaja ofrecen en estos casos los modernos extractos de placenta (libres de hormonas).

Entre las sustancias que influyen en el crecimiento del cabello figuran también la lecitina, los ácidos biliarres y otras esterinas; además hay que mencionar los productos de escisión de la alúmina, aminoácidos especiales de contenido sulfurado entre ellos sobre todo la cisteína, la cistina y metionina; además las vitaminas F y H. (47)

Es sorprendente que una estructura tan pequeña como el folículo piloso sea capaz de formar compuestos tan complejos, como la melanina sustancia química responsable del color de la piel y el pelo. Por ciertas deficiencias de vitaminas y minerales así como por el paso del tiempo, decae en el individuo la producción de melanina dando lugar al pelo incoloro conocido como cabello gris o canas.



Corte transversal de un folículo capilar.

La ausencia total de melanina en el cuerpo humano ocasiona el padecimiento conocido como albinismo.

Durante el crecimiento del cabello las células van desplazándose hacia arriba y fuera del folículo, aquí empieza un fenómeno de endurecimiento llamado queratinización. La queratina de que está formado el cabello se encuentra también en los cuernos de la vaca, en las plumas del pato y en las pezuñas de la cabra.(2)

La capacidad de producción de los diversos folículos varía según las diferentes regiones del cuerpo. Algunos de los folículos como los de las cejas y párpados permanecen inactivos casi siempre.

El folículo capilar del cuero cabelludo es de lo más activos, produce a razón de un cm de pelo al mes. Los que hacen crecer las patillas, la barba y el bigote son los más activos.

Del folículo depende que el pelo sea lacio, ondulado o rizado.

En corte transversal se puede presentar uno de estos tres tipos básicos: pelo circular, oval o aplanado. El pelo de sección circular corresponde al cabello lacio; el oval da cabello ondulado; el aplanado da el cabello ensortijado. De aquí hay varios grados intermedios entre una y otra clase de pelo.(73)

Actualmente existen estudios del cabello, en investigación donde por medio del microscópio electrónico y radiografías se pueden determinar ciertas enfermedades hereditarias.

La salud del cabello depende por completo del estado general del organismo.

El cabello puede revelar en un momento determinado este estado, ya que se pueden depositar cantidades pequeñísimas de lo que se ingiere, en particular los metales. Si hay plomo por contaminación ambiental se puede detectar en el cabello. Anteriormente se podía comprobar un contenido mayor de plomo, ya que ese metal procedía de las cañerías y de las vajillas de barro.(4)

Si se ingiere arsénico, los cabellos de la víctima, analizados químicamente lo revelarán con una aproximación de veintiocho horas de haber sido administrado el tóxico.

ANOMALIAS DEL CABELLO.

Las anomalías de la secreción interna, las enfermedades del metabolismo y otros semejantes pueden provocar, a partir de la papila dérmica, la caída del pelo.

Las enfermedades del cabello que conducen a la pérdida (alopecia), pueden ser causadas por infecciones bacterianas, también por enfermedades infecciosas (tuberculosis, fiebre escarlatina), o después de la aplicación de medicamentos muy fuertes.

La mayor parte de los casos, sin embargo, superada la enfermedad, el cabello vuelve a crecer por sí mismo.

Muy distinto es el caso cuando existe una seborrea. La seborrea es un trastorno vegetativo que afecta a diferentes partes del cuerpo, de manera especial a la piel de la cabeza.

Se le explica muchas veces como una consecuencia de un exceso de alimentación o una secreción excesiva de las glándulas del sistema endócrino. El pelo es entonces muy graso y la piel de la cabeza presenta grasa. Casi siempre la seborrea es la causa primaria de una pérdida del pelo, se sabe que las bacterias aprovechan como medio nutritivo la grasa descompuesta en la piel de la cabeza perjudicando la papila capilar, que es sumamente sensible. Para evitar esto se aplican al cuero cabelludo desinfectantes bactericidas, y en las papilas sustancias nutritivas que favorecen la circulación de la sangre. Suplementariamente pueden recomendarse masajes y rayos ultravioleta con el fin de aumentar la circulación de la sangre en la cabeza y con ello evitar que se taponen los vasos sanguíneos. (2)

Diversos padecimientos en los que hay fiebre alta y la neumonía entre otros, pueden provocar que los folículos pilosos dejen de producir, y el cabello se cae.

En algunos casos los estados prolongados de gran tensión emocional hacen que una gran cantidad de folículos pilosos queden inactivos y se presente una alopecia pasajera.

MITOS SOBRE EL CABELLO.

Existen mitos acerca del cabello como la creencia generalizada de que el pelo sigue creciendo después de muerto el individuo. Esto no existe, lo que ocurre es que la piel se retrae y se desintegra dejando al descubierto la parte del cabello que está por debajo de la superficie cutánea.

Otro mito es que al rasurar el cabello este se volverá grueso y aspero, (temor infundado que preocupa a la mujer), lo cual también es erróneo.

Otro mito es el de atribuir la caída del pelo, a la excesiva exposición a los rayos solares, o por el contrario a falta de sol. Nada de esto es comprobable. (13)

La herencia, en cambio, es un factor de gran importancia.

Las glándulas de secreción interna también desempeñan un papel considerable, como la hormona tiroidea que interviene en la producción del cabello, cuando esta es abundante hay un gran crecimiento capilar en caso de ser insuficiente, el pelo pierde su brillo y tiende a caerse.

Para conservar en buen estado el cabello se recomienda cuidar la salud. Si por factores hereditarios desaparece el cabello poco se puede hacer para impedirlo.

TRASTORNOS DEL CUERO CABELLUDO.

Dermatitis seborreica.

La dermatitis seborreica es un trastorno común, crónico, suele ser una erupción eritematosa, papuloesquamosa, de etiología desconocida.

La forma más corriente y benigna de la enfermedad es llamada descamación furfurácea o pitiriasis, popularmente conocida como "caspa".(24)

Consiste en una descamación levemente inflamatoria, adherente, erosiva del cuero cabelludo, producida por la superficie de la piel, o epitelio, e indica un trastorno de su estado normal. Entre sus síntomas, el único molesto es un picor del cuero cabelludo, acompañado de una leve sensación de calor.

La dermatitis seborreica es una enfermedad cutánea de notables variaciones, las áreas que intervienen en ella son sensibles y fácilmente irritables. Todos los irritantes externos, el calor y la sudoración excesiva prolongarán la enfermedad.

Puede presentarse con intensidad variable en 50 de cada 100 adultos, por lo menos y en ocasiones presenta involución espontánea.(24)

Las manifestaciones más tempranas de la dermatitis seborreica, pueden verse en lactantes en forma de "gorra de cuna" o lo que se le llame crusta láctea.(24)

Es una dermatitis eritematosa, elevada y exfoliativa que se extiende formando placas.

Después de la pubertad, la enfermedad difiere en cierto modo, en lo que se refiere a los sitios de predilección. Se presenta en cuero cabelludo, cejas, regiones de la espalda y abdomen con vello, región retroauricular y regiones esternal, axilar e inguinal.

Con frecuencia origina prurito y puede haber excoriación secundaria. (La dermatitis seborreica puede cambiar rápidamente de trastorno relativamente inactivo hasta un estado gravemente inflamatorio como resultado de una inflamación microbiana secundaria).(24)

Al extenderse en casos agudos, las lesiones eritematosas pueden afectar la mayor parte de la superficie de la piel.

No se ha dilucidado la relación que guardan las glándulas sebáceas con este estado patológico.

Psoriasis.

La psoriasis puede compararse a la dermatitis seborreica, es una erupción eritematosa o menudo en pápulas o placas, que suele acompañarse de escamas blancas plateadas del cuero cabelludo.

Sin embargo, en la psoriasis la escama es más gruesa, las lesiones más circunscritas y las rodillas y los codos participan de la enfermedad.

Pitiriasis rosada.

Característicamente, la pitiriasis rosada comienza con una placa grande seguida en unos cuantos días de lesiones ovalares uniformes. (54)

Dermatitis atópica.

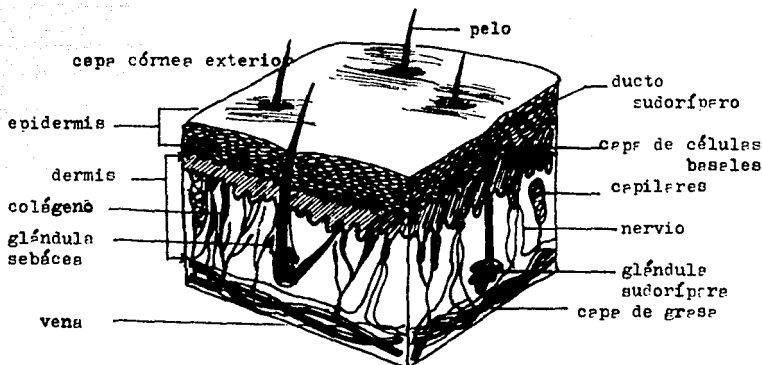
La dermatitis atópica comprende los pliegues naturales de la piel y puede generalizarse y hacerse escamosa; sin embargo, existen antecedentes familiares y personales de asma. La dermatitis atópica en la lactancia puede simular íntimamente la dermatitis seborreica. (51)

La caspa y la seborrea.

Señales como antecede de la calvicie, la caspa y la seborrea pueden aparecer, por sí solas o juntas, por muy largo tiempo, sin que necesariamente haya caída capilar; sin embargo, sí favorecen la pérdida de cabello, porque afectan directamente a la hebra pilosa, a la glándula sebácea e intoxican el bulbo, impidiendo su regeneración normal. (54)

La seborrea, es una estimulación excesiva de la glándula sebácea, que al producir sustancias oleosas, engrasa demasiado el cuero cabelludo; estas sustancias al contacto con el aire se descomponen, formando ácidos dañinos al complejo pilosebáceo y activan, a su vez a una mayor producción glandular de sebo.

La seborrea también se asocia frecuentemente a la caspa, dando lugar a la pitiriasis seborreica, que es un cuadro de infección clásico, con un exceso de grasa e inflamación de las glándulas sebáceas. (51)



Estructura transversal del folículo capilar.

La pitiriasis simple, o caspa seca, aparece en la adolescencia y se caracteriza por escamas secas escasas, coincidiendo con los cambios hormonales.(54)

La caspa es una descamación excesiva de la piel, acompañada por un proceso de inflamación y la presencia de un hongo: el pitirosporon, que vive de la queratina de la epidermis y cutícula capilar, cuya supervivencia es facilitada por el exceso de sebo cutáneo, originándose así una dermatitis seborreica, con la consiguiente caída del cabello.(51)

El tratamiento administrado llevará sustancias especiales, hormonas entre ellas, y se mantendrá la acidez normal del cuero cabelludo. Corrigiendo la alimentación, sin grasas se superarán las anomalías con éxito.(54)

CAPITULO II

Caspa - Causa y tratamiento.

La caspa es un desorden común caracterizado por una excesiva descamación de la piel que cubre el cráneo, sin signos clínicos de inflamación. Este diagnóstico normalmente puede hacerse por simple inspección del cuero cabelludo.

Los otros desórdenes más comunes de la piel de la cabeza, son la psoriasis y la dermatitis seborreica, las cuales si presentan señales de inflamación y raramente son confundidos con la caspa.

Dermatitis atópica, sin embargo puede ser localizada en el cuero cabelludo. La historia de alergias puede ayudar a la diferenciación. La caspa ante todo, no es un desorden de la salud. La mayor parte de las teorías sobre la caspa, que tiene la gente son solamente conjeturas y especulaciones. (20)

Las investigaciones sistemáticas epidemiológicas son caras y laboriosas. La frecuencia con que se encuentra la caspa en pacientes, es tan alta que no puede ser medida fácilmente.

Es fácil describir la caspa como "una descamación excesiva" del cuero cabelludo, de aquí surge la pregunta: ¿cuánto es excesivo?, no hay una medida estimativa. (21)

La cantidad de la descamación del cuero cabelludo puede ser observada por los demás con disgusto, muchas veces esto depende del estatus social y el criterio en la higiene personal.

Si se realiza una clasificación de la caspa, tomando como base una escala de 0 a 10, esta evaluación puede ayudar a determinar el grado de descamación. Este resultado final se evalúa tomando en cuenta desde la caspa en trazas no visibles hasta la descamación masiva. (20)

En esta escala, el grado uno es la caspa en trazas no visible, El número tres tiene solamente una descamación leve que viene a ser evidente después de hacer una raspadura en la superficie del cuero cabelludo, el grado cuatro indica caspa moderada, el grado cinco indica más que moderada, y el seis es caspa severa.

Se realizó una investigación en una prisión popular de 1033 hombres adultos, principalmente a un grupo de 25 a 35 años de edad. Cerca del 18% tenía el grado cuatro (caspa moderada), 5% tuvo grados cinco y seis, y otro 18% fue clasificado en el grado uno, el resto 23% como grado dos y otro 23% como grado tres. Bourne y Jacobs realizaron una investigación en un grupo de 7220 soldados, y encontraron que sólo el 2.5% tenían caspa densa.

Si la descripción que se hizo del grado cuatro es válida, esto quiere decir que la caspa severa grado seis, es muy poco común. Cohen hizo el estudio en 500 mujeres, y resultaron el 15% con caspa moderada, con resultados muy cercanos al otro estudio.

Van Abbe y Dean, encontraron por medio de estudios terapéuticos que pocos elementos tenían el grado cinco; era mayor el del grado tres. (32)

Aunque no se ha conducido a una investigación formal de cuánto varía la caspa a través de la duración de la vida de una persona, se han formulado bases firmes.

En infantes comúnmente hay un episodio en donde hay descamación de la piel que cubre el cráneo. Gran cantidad de laminillas se desprenden de la piel en un período de semanas; a esta etapa se le ha dado en llamar "gorra de la niñez", y se le ha estudiado como caspa. Sin embargo, no hay razón para llamarle caspa o relacionarla con ella.

La conclusión a que se ha llegado es que se presenta una etapa de exfoliación de la gruesa capa que protege al feto en su vida intrauterina suspendido en el agua. Esta descamación, o "gorra de la niñez" desaparece sin tratamiento activo. La caspa es definitivamente rara en los niños.

En ellos existe una descamación excesiva en la pre-pubertad, ésta es la dermatitis atópica. La dermatitis seborreica puede presentarse en niños, aunque afortunadamente es poco común.

La caspa aparece con la pubertad y puede ser otro de los eventos cutáneos que marcan la maduración sexual.(8)

La pubertad pone de manifiesto las glándulas sebáceas, apareciendo vello en axilas y pubis, y olor en las axilas dependiendo de la pigmentación y del grosor de la piel. Todos estos cambios reflejan incremento en la actividad cutánea. Dentro de estos cambios se puede incluir como una función fisiológica la descamación del cuero cabelludo. La producción y caída de las células es acelerada. Empezando lentamente en la pubertad, la caspa se incrementa gradualmente a través de pocos años, probablemente entre los diez y los veinte años.(20)

Es una opinión común que el acné y la caspa severa, son de contagio, pero no es un estudio comparativo que pueda ser validado desde este punto de vista. Lo que sí se puede afirmar, es que el acné y la caspa, ambos son completamente comunes en la época de la adolescencia. Se ha observado que la caspa tiene distintos niveles en los adultos jóvenes, y que gradualmente declinan estos niveles a medida que entran en la madurez. De éste modo, se observa que a mayor edad, desaparece la caspa. Según un estudio que se hizo con un grupo de personas con edad superior a los 60 años, el grado cinco es común, como el tres es a los adultos jóvenes. Después de los 75, la caspa es muy rara. Después de los 85, prácticamente desaparece. Esta decreción es estable y contrasta severamente con la dermatitis seborreica, la cual se incrementa después de la edad madura, y viene a ser común durante ella. 20

Esta condición es a menudo mal diagnosticada como caspa, y se ha cometido este error durante muchos años. Afortunadamente la dermatitis seborreica responde a los mismos agentes que son efectivos para combatir la caspa.(34)

Variaciones estacionales.

Un estudio extensivo, digno de crédito, ha sido mantenido por una formal investigación epidemiológica, el resultado es que la caspa decrece en los meses de verano. El decrecimiento empieza al final de la primavera y se acaba en el verano. El ritmo estacional es fácilmente percibido por comparación de muy bajos y altos grados. En primavera por ejemplo, el grado medido en un elemento joven es de 25%, mientras comparando el modelo de invierno es de 10%. Convirtiéndolo a grado seis, se puede apreciar que es más común a principios del invierno que en ninguna otra época. Otra medida objetiva de producción de células cutáneas del cuero cabelludo (caspa), o corneocitos, es que las ventas de productos anticaspa decaen considerablemente en verano. (56)(49)

Mientras los biólogos son informados ampliamente de biorritmos, poca atención ha sido puesta en las estaciones del año. Fundiéndose modelos, son bien conocidos muchos vertebrados.

Orentreich ha obtenido evidencias que se desprenden de la fisiología, de que el pelo al caer, se incrementa, causando una preocupación innecesaria en las mujeres. Se ha hecho la diferenciación entre un tipo de caspa grasosa y un tipo de caspa seca. Respectivamente llamadas pitiriasis oleosa y pitiriasis seca en lenguaje corriente. El cuero cabelludo, por supuesto puede ser grasoso o no, sin tomar en cuenta la presencia o ausencia de caspa. El asunto real es que de un modo u otro hay una significativa correlación entre la seborrea y la caspa. (58)

Se intentó asentar la materia; cada una se sometió a una prueba numerando la cabeza por espacio de 2 minutos en un litro de etil éter, y después desgrasando la cabeza por otra inmersión similar. Después se filtró y se evaporó, el residuo de aceite fue pesado dando el total de producción de sebo en el cuero cabelludo por un período de 24 horas. Este procedimiento fue repetido después, a pocos días y los valores se promediaron. 18 sujetos con caspa grado cinco, fueron comparados a 16 con grados dos y tres. La producción de sebo fue 378.3 mg en la experiencia anterior, y 419.4 mg en el sujeto con caspa. Las desviaciones estándar fueron bastante largas pero similares en ambos. La ligeramente mayor producción de sebo en los de caspa, no es estadísticamente significativa ($p = 0.05$). (56)

El efecto del decrecimiento artificial de la producción de sebo, fue investigado en seis adultas jóvenes del sexo femenino con caspa grado cinco, que también se quejaron de tener grasa. Se tomó 0.1 mg de etinilestradiol del 5 al 25 día del ciclo menstrual, por tres ciclos. Esto causó un promedio creciente en la producción de sebo de 44% (rango de 31 a 52 años). Las personas usaron un shampoo blando dos veces semanalmente durante este tiempo. (49)

Ocurrieron irregularidades menstruales pero no fueron significativas. Los grados clínicos estables fueron medidos por la producción de células cutáneas del cuero cabelludo (caspa) o corneocitos, con el contador corneocitos.(49)

Cinética de la epidermis del cuero cabelludo.

La epidermis del cuero cabelludo constantemente desprende células. Estas células no caen individualmente, lo hacen en agregados que varían bastante de tamaño, la mayor parte es invisible a simple vista, hay desde 200 μ m o menos de diámetro.

Una de las primeras dudas fué si la caspa produce una mayor cantidad de células cutáneas (corneocitos) ó si las células son simplemente desprendidas en laminillas visibles. Se ha hecho un estudio comparativo de la cinética de la epidermis en mujeres jóvenes con caspa y sin caspa. El índice, el porcentaje basal de células en mitosis, proporciona un estimado de cuán rápidamente las células se producen.(49)

Contador de Corneocitos.

Se ha diseñado una técnica para medir el número de células cutáneas, (corneocitos), que se desprenden en la descamación del cuero cabelludo. (50)

Este es el contador de corneocitos.

El procedimiento para medir se puede hacer de la siguiente manera, en una área de 3.8 cm² de cuero cabelludo se muestrea por un minuto, se lava con 0.1% triton X -100. (51)

Esta muestra es tomada 4 días después y es expresada como el número de corneocitos por cm² en 4 días. En los estudios recientes con la caspa se estableció una correlación fuerte entre los grados clínicos y el contador de corneocitos. En 296 pares de observaciones los grados clínicos y el contador fueron paralelos, pero la correlación fué poco significativa. (51)

Histopatología de la caspa.

El estudio cuidadoso por etapas de la caspa, revela una secuencia de eventos. Los primeros cambios aparecen en la capa de la dermis, (por lo regular dos o tres son envueltas), con dilatación de capilares y migración de neutrófilos y células mononucleares dentro de la dermis. (52)

Las vénulas que drenan estos pequeños focos de inflamación, presentan un incremento perivascular infiltrado alrededor de las células. De la inflamación que producen los capilares se obliga a migrar a las células dentro de la epidermis, induciendo a un edema intercelular. Los espacios entre las células crecen, denominándosele esponjosis. (53)

Algunas veces las células vienen completamente desprendidas y sufren necrosis, formando una pequeña microvesícula.

El estrato o capa granular desaparece rápidamente en la zona afectada y es reemplazado por células paraqueratóticas; inicialmente esas son introducidas por leucocitos polimorfonucleares.

Inmediatamente después la inflamación disminuye y las células inflamatorias se pierden dentro de la epidermis. En esta capa los segmentos paraqueratóticos forman una delgada capa al rededor de la superficie cutánea, regenerándola antes de desaparecer. Este brote de actividad inflamatoria no es peculiar en la caspa. Fué explicada por Civatte en sus clásicos estudios de psoriasis. Los denomina "capilares abiertos". Describe que de los capilares abiertos sale una carga de sebo, la cual deja células inflamadas dentro de la epidermis, creando microvesículas llenas de neutrófilos (abscesos de Munro). Los "capilares abiertos" también son encontrados en la dermatitis seborreica, segmentos de paraqueratosis son típicos en ambas dermatosis, pero son solamente un aspecto de una compleja anomalía. (54)

El tamaño de una hojuela o escama depende del número de capas involucradas. Un "capilar abierto" produce una escama pequeña, tres capilares adyacentes producen una hojuela mayor. Esto es raro porque más de tres capas contiguas son afectadas. La distribución de esos microfosis inflamatorios está al azar. En presencia de caspa, se tienen quejas de que producen comezón, a pesar de que no aparece inflamación en la inspección clínica. Se considera la comezón provocada por los capilares abiertos, los cuales son fácil y finamente activados por fibras sensoriales nerviosas (3)

SHAMPOOS MEDICINALES PARA LA CASPA.

No hay duda de que el shampoo es una forma adecuada de combatir la caspa. El shampoo se extiende fácil y rápidamente colocando - el componente activo en íntimo contacto con el cuero cabelludo. La única desventaja sería es que el tiempo de contacto del shampoo con el cuero cabelludo es muy breve y como resultado el medicamento activo usado debe ser, o sumamente eficaz lo cual no es posible, o ser una substancia tan fuerte como para permanecer en el cuero cabelludo después de enjuagado.

Los ingredientes activos, aunque fuertemente antimicrobianos, controlan efectivamente la caspa, por una disminución de la proporción de células epidérmicas efectuando así una más completa queratinización.(1) (2)

La palabra "citostática" ha sido creada para describir el efecto anterior.

Experiencia.

El tratamiento de la caspa por medio de un shampoo no es un concepto nuevo. Ha sido introducido al mercado desde el descubrimiento del shampoo, sólo que no había resultado muy efectivo.

Algunos shampoos anticaspa contienen agentes antimicrobianos, otros contienen agentes queratolíticos, tales como azufre y ácido salicílico. Dichos agentes fueron, ya sea inadecuadamente considerados o simplemente combatían ligeramente la caspa.(2)

La gran confusión existente al respecto fué aclarada por Ackerman y Kligman, en un trabajo desarrollado recientemente,

Se aceptaba generalmente que la caspa era causada por microbios, y que el ingrediente anticaspa para esto debería controlar los microorganismos asociados a ella, aunque completamente real, tenían un efecto secundario y no causante de la caspa.

También enfatizan que aunque los agentes anticaspa son fuertemente antimicrobianos, no eran efectivos por esto, sino por cambiar e inducir una más completa queratinización. De esta manera son citostáticos en su actividad.(2)

Actualmente no fué sino hasta el desarrollo de shampoos con sulfuro de selenio (Selsun, Abbott laboratories Co.) que se estableció una terapia confiable contra la caspa.(1)(2)

Este producto junto con el shampoo de piritiona de zinc, (Neodand Shoulder, Procter and Gamble, Co), están dominando el mercado de los shampoos medicinales en el mundo.

La efectividad de ambas preparaciones ha sido bien documentada.

Shampoo anticaspa con sulfuro de selenio.

Inicialmente al sulfuro de selenio se le pretendió dar aplicaciones en dermatología combinado con bentonita en proporción de 1:1. Posteriormente se trabajó con su aplicación en shampoos (71) Debido a la toxicidad del selenio, se fué controlando su dosificación en los shampoos antes de salir al mercado, correspondiéndole a Abbot Laboratories encontrar la formulación adecuada. Matson reporta que el sulfuro de selenio es en realidad una mezcla compleja de mono y disulfuro de selenio, que al mezclarse con la bentonita forma un nuevo cristal más complejo. El shampoo desarrollado originalmente era un producto con 2.5% de sulfuro de selenio en suspensión con una base surfactante, siendo una droga disponible sólo por prescripción médica en Estados Unidos de América. La versión comercial consiste en una mezcla con 1% de sulfuro de selenio. Sin embargo, esto no es tan efectivo como el desarrollado originalmente. (71)

Shampoo anticaspa con Piritiona de zinc.

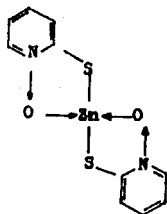
Snyder describe en un artículo el desarrollo histórico del shampoo de Piritiona de zinc, (Head and Shoulders, de Procter and Gamble). En su desarrollo se estableció como hipótesis que un agente incorporado al shampoo vehículo podría controlar la caspa sólo si satisfacía tres requisitos:

- Debería ser efectivo también contra los microorganismos asociados a la caspa.
- Debería mantener su actividad en presencia de sebo.
- Debería permanecer en el cuero cabelludo después del enjuague.

Es interesante notar que la premisa básica de que era necesaria una actividad antimicrobiana es incorrecta.

Como se dijo anteriormente, Ackerman y Kliman demostraron que la caspa no es de origen microbiano. De aquí que se descubriera en forma fortuita que la piritiona de zinc combatiera la caspa, ya que inicialmente se agregaba como microbicida. Su efectividad contra la caspa se debe a su actividad citostática (64)

Otra de las premisas involucradas en la hipótesis era la necesidad de que el medicamento activo permaneciera en el cuero cabelludo después del enjuague. En vista de esto se buscó la sustancia que se fijara. Esta investigación dió fruto cuando se encontró que una sustancia originalmente investigada como fungicida agrícola mostraba buenos resultados como agente activo del shampoo. Este compuesto fué la piritiona de zinc (Zinc Omadine, Olin Corp.) Esta patente, como sustancia anticaspa se hizo simultáneamente con la R. T. Vanderbilt Co. Inc. y la Procter and Gamble Co) La fórmula de la piritiona de zinc (zinc 2-piridinotil -N óxido) es la siguiente:



Esta sustancia no es tóxica, ya sea aplicada en la piel o ingerida en forma oral. Es muy insoluble. Y no hay absorción en la piel. (84)

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción y de actividad citostática pueden ser los mismos para ambas sustancias (sulfuro de selenio y piritiona de zinc). La unión química que permite la sujeción debe ser la misma unión que reduce el cambio de células epidérmicas.

En el caso del shampoo de sulfuro de selenio, Matson especula que el mecanismo es doble: el surfactante en la preparación libera primero grupos sulfhidrilos y entonces el sulfuro de selenio inactiva algunos de estos grupos. (74)

En el caso de la piritiona de zinc, Okumura reporta que éste es fuertemente absorbido por el cabello y la piel con el grado de adsorción directamente relacionado al tiempo de exposición, pH, temperatura y concentración. Estas sustancias muestran una mayor adsorción en medio ácido.

Kligman y colaboradores demostraron que la acción de ambas sustancias sobre la caspa es citostática, la reducción del cambio de las células epidérmicas resulta de una mejor queratinización. Demostraron también que la actividad citostática ocurre tanto en piel normal como en la atacada por la caspa. (3)

Otros agentes anticaspa.

La actividad queratolítica del polvo de azufre, es bien conocida y tiene buena reputación como sustancia anticaspa, principalmente en lociones o ungentos. Sin embargo el azufre no tiene el poder de fijación como lo tienen el sulfuro de selenio y la piritiona de zinc.

La brea (coal tar) en loción o unguento tiene reconocido valor como sustancia anticaspa. (80)

Leydon asegura que la brea no tiene capacidad citostática y especula que debe ser un agente que previene la agregación de células en hojuelas viscosas.

Composiciones base de shampoo anticaspa.

Para el sulfuro de selenio, la base del surfactante es aparentemente alquil aril sulfonato y cualquiera que haya usado el producto habrá observado que el producto es áspero respecto a otros cosméticos. Como se dijo anteriormente, este surfactante debe jugar un papel intrínseco en la actividad anticaspa del producto por formar grupos sulfhidrilos sin reaccionar.(7)

En cuanto a la piritiona de zinc, aparentemente usa sulfonatos de eter alquil-gliceril, en combinación con un ácido graso, condensado de sacrocina y sales inorgánicas que proporcionan al shampoo una suavidad excepcional.

En los trabajos de adsorción de la piritiona de zinc, Okumura usó un shampoo aniónico simple de composición de 20% TEA, sulfato de laurilo, 5% de glicerina con perfume y agua. Este medio les dió buenos resultados.(7)

Incremento de sebo, único efecto colateral.

El único efecto colateral, en ambos shampoos, es el incremento de grasa en el cabello y el cuero cabelludo, este efecto aparece en una cantidad significativa de usuarios (alrededor de 40%).

Otro efecto colateral que resulta con el sulfuro de selenio es que causa caída del cabello.

Orentreich y Berger, estudiaron el caso y demostraron que esto era falso.(8)

Tabla II
Segunda semana - Tercera semana

		Caspa				
Shampoo	Día	.0	7	14	21	28
A Control shampoo #10	Grado	5.2	4.9	5.0	4.9	4.9
	Corneocitos	MG 1,013,000	860,000	894,800	883,900	898,600
	DS	0.14	0.13	0.08	0.12	0.16
B +2 por ciento ZPT #12	Grado	5.2	4.6	3.4	2.3	3.3
	Corneocitos	MG 1,074,000	785,900	658,900	674,100	695,000
	DS	0.10	0.09	0.12	0.12	0.11
C ++2.5 por ciento S.S #12	Grado	5.4	4.2	3.1	2.5	2.6
	Corneocitos	MG 1,205,000	683,100	444,600	340,200	444,000
	DS		0.22	0.21	0.13	0.24
A Control shampoo #12	Grado	788,300	707,000	733,000	767,000	794,000
	Corneocitos	MG DS	0.25	0.23	0.21	0.25
B 2 por ciento ZPT #13	Grado	833,000	463,500	549,600	489,300	502,000
	Corneocitos	MG DS	0.18	0.16	0.18	0.31
C 2.5 por ciento S.S #12	Grado	799,300	589,300	489,100	319,400	384,300
	Corneocitos	MG DS	0.11	0.24	0.16	0.24

Shampoo para bebé S.S.J.
Head & Shoulders.
S.Lun.
Significado geométrico.
Desviación estándar.

Tabla III
Tratamiento Intensivo con Shampoo

Día	Pretratamiento		Tratamiento										Posttratamiento					
	-7	-4	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24
Shampoo suave	x	x																
Prueba de Shampoo			x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x			
Grado			x													x	x	x
Contador de Corneocitos			x													x	x	x

Toxicidad.

La evaluación de la seguridad de un champoo es un importante paso al juzgar su aceptación. La mayor importancia es el nivel de irritación producida cuando el champoo se introduce en los ojos y también, su potencial de toxicidad. En adición, la irritación de la piel, la toxicidad dérmica y el potencial de sensibilización son también de importancia. (74)

Irritación de ojos. - Todos los shampoos deberían ser ensayados - para la irritación de los ojos. En la actualidad, el examen más comúnmente utilizado es uno que emplea la mucosa del ojo de un conejo. Un trabajo extensivo con los conejos ha mostrado que este examen deja una gran cantidad a desear. Por ejemplo, un conejo frecuentemente cierra el párpado sobre el ojo y lo deja cerrado durante un día o más. Ocasionalmente, cuando una persona rasca un ojo extraído en el ojo, se rasca frecuentemente y lloriquea para liberar al ojo de la irritación. A pesar de sus limitaciones, sin embargo, la técnica Draize ha sido realizada muy cuidadosamente como ha sido posible para obtener resultados confiables y reproducibles, y conserva el estandar para los exámenes de irritación en los ojos. Los exámenes de irritación de los ojos implicando a los conejos han llegado a ser más populares ya que el ojo del conejo es esencialmente idéntico al ojo humano anatómicamente. Como se puede haber esperado, se ha descubierto que los ojos del conejo están menos sujetos a las sustancias que dañan el ojo del conejo. (56)

Toxicidad oral. - La toxicidad oral de un material es dada en términos de su dosis letal/50 (LD/50). Por lo tanto, mientras más bajo el LD/50, mayor es la toxicidad. En general, son utilizadas las ratas, pero los perros son ocasionalmente preferidos, ya que el perro es capaz de vomitar mientras que la rata no lo es. Los valores LD/50 para un número de surfactantes son dados por Hopper, Hulsiov y Cole. Siempre que el LD/50 sea de 5 o más alto, el surfactante es considerado tener baja toxicidad. (74)

PREPARACIONES ANTICASPA

Consideraciones para su formulación y evaluación.

Preparación de la fórmula.

Los compuestos tradicionales anticaspas han incluido el sulfuro, ácido salicílico, hexaclorofeno, resorcinol, y alquitrán. Las formulaciones más recientes incluyen el sulfuro de selenio, piritiona de zinc, hidroxiquinolinas conteniendo iodo y algunos compuestos de amonio cuaternario, aunque estas preparaciones han evolucionado con la preferencia del público los dos agentes más efectivos son piritiona de zinc y sulfuro de selenio los cuales son materiales sólidos e insolubles.

Deben incluirse en la fórmula como dispersiones en la base de detergente que dan por resultado productos de crema oca o lociones con alta viscosidad para reducir al mínimo la sedimentación del ingrediente activo. (46)

Los shampoos de no-tratamiento, por el contrario, han tendido a formularse en forma de líquidos claros, viscosos pero capaces de fluir. Además estos agentes presentan un problema de aroma.

El alquitrán en su forma tradicional tiene un aroma distintivo, mientras que el azufre puede desarrollar un olor en fórmulas que permanecen por largo tiempo debido a la formación de sulfuros y otros productos de descomposición. Por lo tanto, el aromatizado de productos anticaspas para darle un aroma ligeramente limpio, manteniendo el sello característico del producto es difícil.

La formulación de agentes anticaspas aparentemente sencillo, requiere para su ejecución un buen diseño cosmético para lograr un mercado competitivo, sin embargo a pesar de la necesidad de comprometer ciertos aspectos de presentación estética, la efectividad de productos contemporáneos y la elevada ocurrencia de caspa en la población se han combinado para producir un mercado muy necesario de estos productos. (47)

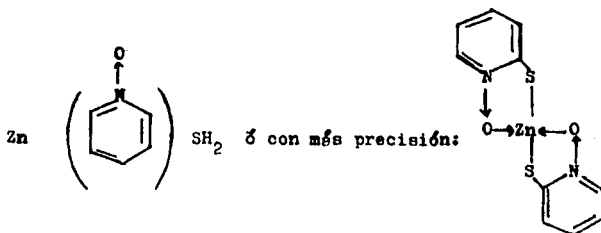
La piritiona de zinc, es un compuesto químico que actúa efectivamente en dos direcciones: evita la orzuela, y la picazón en el cuero cabelludo producida por la caspa. Resulta bastante exitoso, igual o más que cualquier otro agente anticaspas.

En 1948, se hizo la primera síntesis de la N-hidroxi-2-piridinona, siendo el compuesto primario del cual se derivó la piritiona de zinc. 150 derivados han sido sintetizados y evaluados desde entonces. Muchos de ellos, han sido encontrados efectivos contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, y funcionan como fungicidas.

Como ejemplos de estos derivados están, el disulfuro de piritiona 2,2; ditiobis-1 óxido de piridina, y la piritiona de sulfato de magnesio, que se espera sean tan efectivos agentes anticaspas, como la piritiona de zinc. (47)

A continuación se describen los dos agentes aprobados para formulaciones anticasca, siendo el líder en estas formulaciones, la piridona de zinc (77).

Este compuesto químico cuya estructura molecular puede representar se de este modo:



que comúnmente se llama ZPT. Se vende como un polvo o dispersión - al 48% en agua. Tiene un olor ligero, un color blanquecino, vir - tualmente es insoluble en los solventes más comunes, incluyendo - agua, alcohol y miristato de isopropilo. Una patente que salió en 1976 describe ciertas poliaminas alifáticas como buenos solventes para el ZPT, que son compatibles con vehículos acuosos. Sin embar - go, el ejemplo más notorio de esta clase química es triamina de - dietileno que recientemente ha sido utilizada por una dependencia gubernamental para probar la toxicidad (74).

Además de su falta de solubilidad, el ZPT presenta otras dificulta - des que se deben evitar al agregarlo a la fórmula. Se degrada a la luz, por tanto requiere que se le proteja con un absorbente de los rayos ultravioleta o un contenedor opaco. El recipiente opaco es - la mejor elección para excluir totalmente la luz y lograr una esta - bilidad a largo plazo. Además, el ZPT es un buen metal pesado que - actúa como agente quelante, que forma complejos fuertemente colo - reados con metales comunes como el hierro (Fe^{++}) y el cobre (Cu^{++}) que pueden destruir la estética de una formulación. Por tanto se - requiere una protección contra la contaminación del metal pesado. Mientras esto no es problema con el equipo de la planta moderna, algunas materias primas contienen una contaminación importante con hierro, que el formulador debe reconocer y eliminar. Otro agente que debe evitarse es EDTA (74).

Este agente aislador, ampliamente usado y otros de fuerza similar, retira el zinc del ZPT, dejando el ácido libre, que es mucho menos estable y que puede formar nuevas sales, con mucha mayor habilidad para penetrar en la piel, conduciendo así a una toxicidad potencial. (76).

Por fin, debe reconocerse que el uso del ZPT como ingrediente anti caspa en compuestos detergentes está cubierto ya por patentes.

La patente original la tiene Olin Chemical Corporation.

El shampoo con ZPT que originalmente entró al mercado fue estéticamente algo no elegante, siendo más bien de espuma áspera y demasiado astringente. Esto se ha corrido hasta el grado que esta primera formulación ha cambiado hasta obtener el actual anticaspa. En la fórmula 1 se muestra la formulación típica para un shampoo al 1% de ZPT.

La fórmula 2 incorpora también un sarcosinato para intensificar el volumen y densidad espumante y aumentar su suavidad. Usa hidroxipropil metil celulosa y cloruro de sodio como agentes espesantes además del silicato de magnesio aluminio. La concentración de ZPT es de 2% sobre base seca, lo cual se calcula para mejorar su eficacia. Sin embargo, Leyden y sus colaboradores no pudieron mostrar una diferencia entre el 1% y 2% de ZPT. El grupo de revisión de OTC aprobó el ZPT al 1-2% de tasa de concentración. (47).

Aunque el acondicionador de cabello, anticaspa, para hombres apareció casi al mismo tiempo que el shampoo, los acondicionadores de cabello pronto cayeron en desuso. Pero recientemente se ha reavivado este tipo de cosméticos. La concentración de ZPT que se recomienda usar en los productos para el cabello es de 0.1-0.25%. La fórmula 3 describe una emulsión de aceite en agua, opaca, acondicionadora de cabello que contiene un 0.25% de ZPT. El carboxer es un agente de suspensión. La fórmula 4 describe el uso de ZPT en un acondicionador de cabello, líquido, opaco, viscoso, acondicionador que incluye agentes acondicionadores convencionales.

Sulfuro de selenio.

El sulfuro de selenio, SeS₂, es un material de color anaranjado, brillante, con poca solubilidad en todos los solventes convencionales. La lista de revista de OTC ha recomendado para la categoría I el 1-2% en forma de shampoo como efectivo para el control de la coque por caspa y el desprendimiento de escamas con el uso regular. Al presente no está claro si esta aprobación se extenderá a otros tipos de vehículos cuando salga la monografía final.

Debido a inactividad, el sulfuro de selenio debe dispersarse en los vehículos detergentes que se usan para los shampoos por medio de agentes espesantes, de modo semejante al ZPT (77).

Además, su color requiere considerable encubrimiento, como lo ejemplificó la primera marca de OTC que entró al mercado, "Selsun azul". Una formulación que muestra una suspensión, usando silicato de magnesio y aluminio y metil celulosa, así como cloruro de amonio como formadores de la viscosidad, aparece en la fórmula 5. Note el uso de dióxido de titanio para aligerar la intensidad de color. Esta alta viscosidad ayuda a evitar la lenta sedimentación de sólidos dispersos, lo cual es un defecto que se ve con los productos comerciales presentes de esta naturaleza. Si se prefiere una viscosidad más baja, reduzca en proporción el cloruro de amonio.(7).

AGENTES DE ESPESAMIENTO.

El problema de espesar un shampoo no es simplemente el de seleccionar el sintético propicio o la laca natural, ya que sus muchos ésteres y amidas también contribuyen a la viscosidad del shampoo. En general, las lacas naturales tales como el tragacanto, Laca arabis y la laca de algarroba han sido reemplazadas por lacas sintéticas tales como la celulosa hidroxietil, celulosa etil, celulosa carboximetil y carbopol, un polímero vinil carboxi, pero estas lacas sintéticas deben utilizarse con alguna precaución ya que pueden formar películas sobre el cabello.(8).

Las sales inorgánicas, tales como el cloruro de sodio y potasio, pueden ser utilizadas en cantidades limitadas; los alginatos, el alcohol polivinil y el polivinilpirrolidona han encontrado también algún uso. Sin embargo, el peligro de formación de película se evita utilizando otros agentes de espesamiento, tales como el alquilo amidas, el "super" amidas y los estearatos glicol y glicerol.

En el caso de shampoos de jabón, con un mejor control de los ácidos grasos disponible, es posible aumentar la viscosidad utilizando una mayor proporción de los ácidos de cadena más larga. En el caso de los sintéticos, el uso del alcohol de cadena más larga o amidas, tiene un efecto similar.

Con los no iónicos, la longitud de la cadena poliglicol afecta enormemente la viscosidad en que las cadenas más largas dan una mayor solubilidad.(9).

PRESERVATIVOS.

Existe un problema en proteger el shampoo de la deterioración por medio de la acción bacteriana o humus. La solución está en seleccionar un preservativo apropiado a partir de una lista que puede incluir formaldehído, etanol, metil, propil y butil hidroxibenzoato, acetato fenilmercuríco, nitrato fenilmercuríco, los anisoles alquilo, Bronopol, sales ácidas dehidroacéticas, monometilol dimetilhidantoina.(10).

Y muchos otros. En adición, los detergentes sulfatados, aditivos amida y tales ingredientes como perfume exhiben alguna actividad anti-bacteriana. El mejor preservativo para un shampoo en particular puede estar determinado probando el efecto de ese preservativo en la formulación del shampoo contra toda posibilidad de ataque por microorganismos. El continuo control de la limpieza y esterilización de las facilidades de fabricación debe ser parte también del programa de preservación del producto(29).

OTROS ADITIVOS ESTABILIZADORES.

Algunas veces es necesario proteger el shampoo añadiendo estabilizadores, entre los cuales están los antioxidantes, agentes suspensores y agentes de control pH. Reduciendo los agentes se protege al producto de la decoloración o la deterioración del olor debido a la oxidación. Los agentes suspensores, como Veegum y otros bentonitas, estabilizan los shampoos donde las partículas sólidas están suspendidas en un líquido. Varios agentes de control pH, que pueden ser tan simples como las bases y ácidos ordinarios, protegen al producto del cambio de color, olor o nivel de irritación debido a un cambio en el pH.(33).

OTROS ADITIVOS COSMETICOS.

Todos los shampoos tienen perfume y los tiñen para asegurar su aceptabilidad cosmética, y algunos contienen aditivos, tales como tintes y pigmentos aperlados para mejorar su apariencia cosmética. Los perfumes están compuestos a partir de un número de aceites esenciales, extensores y fijadores. Se debe tener cuidado para estudiar los efectos de oxidación, temperatura, luz solar, pH, etc. Al seleccionar un perfume. La multiplicidad de reacciones de perfume con los componentes del shampoo hace difícil predecir si el perfume será satisfactorio sin el análisis de la formulación terminada. Los tintes deben ser del tipo que están certificados y aprobados para el uso en cosméticos bajo las provisiones del acta de cosméticos, drogas y alimento.(30).

EVALUACION DE SHAMPOOS.

Si uno define un Shampoo como "un producto que tiene alguna acción limpiadora y de formación de espuma que deja el cabello suave, lustroso y manejable," entonces una gran proporción de compuestos y químicos conocerían esta definición.

Llega a ser difícil evaluarlos ya que no puede colocarse ningún orden de importancia sobre la formación de espuma, limpieza, lustre, suavidad y docilidad. (45).

Es posible medir un número de propiedades, y las propiedades más importantes están enlistadas y discutidas aquí.

Debería enfatizarse que los excelentes resultados en estas propiedades no aseguran por sí mismas la popularidad de un shampoo. La pregunta de la popularidad del producto puede ser últimamente contestada sólo por el consumidor. No obstante, existen procedimientos de examen útiles para que sirvan como un dispositivo de comparación y protección de un análisis preliminar de posibles formulaciones. En un estudio reciente de 24 shampoos comerciales, los reportes del consumidor emplearon exámenes de laboratorio para hacer su evaluación. El examen de laboratorio incluyeron capacidad de formación de espuma y enjuage, pH, examen animal de irritación de ojos, y proporción del recipiente. Las listas oficiales respondieron preguntas sobre la docilidad del cabello, limpieza, reacción de las manos y al cuero cabelludo y fragancia. Generalmente hablando, los reportes del consumidor marcaron la gran mayoría de las marcas analizadas como aceptable, encontrando pocos de donde escoger entre ellos sobre la base del criterio impuesto, enfatizando así la dificultad de juzgar los productos del cuidado del cabello. (46).

A partir de los escritos publicados, es evidente que ha sido realizado un gran trabajo en la evaluación del shampoo. Longfellow señala la abundancia de las técnicas de evaluación en el laboratorio. Un análisis de los escritos puede proporcionar al formulador las ideas y procedimientos para hacer una específica y pertinente evaluación. Algunas de las áreas importantes de evaluación son como siguen:

1. Propiedades de acción
 - a. Espuma y estabilidad de ésta.
 - b. (1) Efecto de la dureza del agua.
 - (2) Tensión y humedad de la superficie.
 - (3) Contenido y análisis del surfactante.
 - c. Enjuage.
 - d. Acción acondicionadora.
 - (1) Suavidad.
 - (2) Brillo.
 - (3) Acción lubricante.
 - e. Irritación y toxicidad.
 - f. Control de la caspa.
2. Características del producto.
 - a. Fragancia.
 - b. Color.
 - c. Consistencia.
 - d. Empaque.

Otros ingredientes activos.

En la lista de OTC se han aprobado varias formas de alquitrán. En el pasado, estas formas también estuvieron sujetas a la misma formulación que se discutió para el sulfuro de selenio y ZPT. Recientemente se ha promovido como producto cosmético más aceptable que los primeros productos de alquitrán, un extracto de alquitrán solubilizado, en forma de shampoo limpio, "Neutrogena"⁽²¹⁾.

El azufre se ha vendido tradicionalmente como un ingrediente activo en una base de shampoo de crema para lograr estabilidad máxima. No se considera que sea tan efectivo como los ingredientes más nuevos antiseborrea, ZPT y el sulfuro de selenio. Lo mismo vale para el ácido salicílico. Sin embargo, después de una presentación de última hora, el grupo técnico de OTC aprobó la categoría I para la combinación de estos dos ingredientes para el tratamiento de seborrea y dermatitis de seborrea en concentraciones de 1-3% para el ácido salicílico y 2-5% para el azufre.⁽²¹⁾

Evaluación.

Muchos elementos conocidos popularmente como ingredientes anticaspa fueron ubicados en la categoría III (Evidencia insuficiente para el juicio) por Miscellaneous External Drug Review Panel de OTC de FDA, debido a información insuficiente en relación a su eficacia. Específicamente, el grupo concedía la seguridad de los ingredientes, pero no reconocía su eficacia, debido a la falta de evidencia procedente de estudios clínicos bien controlados pero incompletos. Los ingredientes de dicha lista de categoría III se dan a conocer a continuación.⁽²¹⁾.

1. Varias sales de amonio cuaternario que poseen actividad antimicrobiana.
2. alantoina.
3. acetato de hidrocortisona y alcohol de hidrocortisona.
4. alquitrán de pino.
5. mentol, timol, eucaliptol.
6. salicilato de sodio, salicilato de metilo.
7. fenol y fenolato de sodio.
8. complejo de iodo.
9. derivados de ácido undecilánico.
10. captan.
11. cloroxilenol.
12. etohexadiol.

Confirmando aparentemente el juicio de grupo técnico, la literatura revela muchas evaluaciones controladas, incompletas de la piritiona de zinc y sulfuro de selenio, en contraste con la categoría III. La eficacia de los agentes de la categoría I fue sustanciada principalmente por las presentaciones al grupo técnico de OTC directamente (41).

La evaluación de eficacia de productos anticaspa puede obtenerse por técnicas clínicas que clasifican subjetivamente, o por mediciones objetivas como el pesado en balanzas para caspa o conteo de cornecitos o una combinación de los métodos subjetivos y objetivos. Brauer y sus colaboradores evaluaron una crema para cuidar el cabello que contenía 0.5% de ZPT, usando una evaluación incompleta contra un control "positivo". El control positivo constaba del vehículo de la misma crema como el producto de prueba, pero contenía los ingredientes activos sal de dehidroacetato, p-cloro-m-xilenol y alantofina. Los autores proclamaron que el producto de control había demostrado las cualidades antiseborreicas a través de la experiencia de venta en mercado. Sin embargo, la alantofina y el p-cloro-m-xilenol han sido dejados en la categoría III por falta de evidencia suficiente de eficacia, mientras que el dehidroacetato no fue evaluado, lo cual significa que con el tiempo se convertirá en un ingrediente mononógrafo (categoría II) (42).

En su evaluación, cinco dermatólogos probaron un total de 200 sujetos con dermatitis por seborrea (pitiriasis capitis (comezón en la cabeza) caspa). La prueba utilizó 200 sujetos con el producto activo y 67 con el producto de control. La severidad inicial de la condición se clasificó en cinco niveles:

ligera, benigna, moderada, moderadamente severa y severa, quedando un 59% en las categorías de moderada a severa. Los resultados, después de tres semanas, se clasificaron en cuatro niveles: pobre, aceptable, bueno, y excelente. Un 65% del grupo sometido a tratamiento calificaron en bueno y excelente, mientras que el 43% del grupo de control calificaron del mismo modo. No se midió la importancia estadística (43).

En un estudio posterior, Orentreich mejoró este diseño, introduciendo una clasificación numérica de severidad, que permitió una determinación de importancia estadística, de los resultados de la prueba. Evaluó un shampoo de piritiona de zinc (cabeza y hombros) y un shampoo de azufre más ácido salicílico (sebulox) contra un control. Aunque la prueba fue nuevamente un estudio incompleto, una dificultad fue la diferencia entre el control, que se formuló para que fuera visualmente semejante al tratamiento con ZPT, y el tratamiento con azufre y ácido salicílico (44).

Tampoco se hace mención de asignaciones al tratar de sujetos a los tres grupos. Se usaron 200 sujetos que se pusieron shampoo al menos una vez a la semana, durante ocho semanas. La severidad se clasificó de 0 a 4 (dermatitis severa con letirrea en todo el cuerpo cabelludo). Empezando todos los sujetos en grado 2 o peor (el promedio era 2.5-2.6 en todos los grupos).

Después de ocho semanas, el producto de ZPT logró un nivel de 0.0 que estadísticamente tuvo una eficacia mayor que los otros dos tratamientos, mientras que el tratamiento con azufre-ácido salicílico alcanzó un grado de 1.3, lo cual fue muchísimo más efectivo que el control.(54).

Al describir una mejora en un nivel de dos puntos como excelente y la mejora en un punto como buena, Orentreich calculó que el tratamiento con ZPT tenía un efecto excelente en el 71% de los sujetos tratados y un buen efecto en el 24%, en un total de 95% que mejoraron. Por otra parte, el tratamiento con azufre-ácido salicílico logró una puntuación de 2% excelente y 42% buena, en una mejora de 70% de todos los sujetos.

Más recientemente, Kligman y sus colaboradores dieron a conocer una escala de graduación visual de hasta 10 puntos y definieron cada grado en términos de cantidad de escamado que podría desprenderse rascando con un depresor de lengua de madera en muchos puntos del cuero cabelludo. Así, 0-1 indicaba muy poco escamado, 4-5 escamado moderado y 8-10 escamado severo. Los autores están de acuerdo en que se requiere mucha práctica para asegurar la exactitud y posibilidad de reproducir. Por tanto, sólo se usó un observador entrenado para aumentar la solidez de la clasificación. Encontraron que la puntuación más frecuente en una muestra de sujetos no seleccionados era de 2, y que la puntuación mediana fue de 3. Para ver mejor los efectos del tratamiento (las mejoras), los sujetos clínicos se limitaron a un grado de 4 o más elevado. Sin embargo, nunca se incluyeron los grados arriba de 3. Así la escala de 10 puntos se convirtió de una escala de 8, en la práctica.(2) (3).

Kligman y sus colaboradores encontraron que el uso del shampoo con tuvo la caspa en 3-4 días, dependiendo de su severidad. Por tanto, evaluaron el tratamiento al cuarto día después de la última puesta de shampoo para eliminar este efecto físico. Se pusieron el shampoo por cuatro semanas, dos veces por semana. Observando rigurosamente los criterios experimentales, los autores encontraron que el grupo de sujetos podría reducirse a 10 sujetos y que todavía se lo verían diferencias de poca importancia estadística. Además se aplicó el shampoo con un programa de dos veces por semana con las aplicaciones de espuma de un minuto y un enjuague entre una y otra.(2).

Esto contrastó con lo que dispuso Orentreich, que señaló la aplicación de una vez por semana en casa con instrucción de que los sujetos "aplicaran espuma - enjuagaran - recitieran".(60).

En un ejemplo de esta técnica, Leyden y sus colaboradores evaluaron un shampoo de ZPT al 2% y un shampoo de sulfuro de selenio al 2.5% contra un shampoo de control, para niño. Los tratamientos diferentes fueron distintos visualmente. Sin embargo, se hicieron evaluaciones con una base incompleta. Los resultados mostraron una reducción de 5.4 a 2.6 con el shampoo de sulfuro de selenio al 2.5 y una reducción de 5.2 a 3.3 con el tratamiento de ZPT y de 5.2 a 4.9 con el tratamiento de control. Estos resultados fueron importantes estadísticamente. Los varios medios objetivos de evaluación dejan algo que desear. Se propuso que se recogieran las escamas, cepillando o aspirando y luego pesando las escamas recogidas. Aunque el método resultó efectivo en manos de quienes lo propusieron, en manos de otros fue difícil reproducirlo. Kligman y Leyden han mostrado que el conteo de corneocitos es aparentemente un método confiable si se hace debidamente. Su método consiste en aplicar un cilindro de vidrio cómodamente a cada lado del vértice del cuero cabelludo y colocando un mililitro de detergente rebajado en el cilindro. La superficie del cuero cabelludo que queda dentro del tubo se raspa con un teflon romo, un minuto, se aspira el fluido y se repite el proceso. Las muestras aspiradas se amalgaman y las células dispersas se cuentan después de teñir con violeta cristal. Se encontró que la correlación con los resultados clínicos era importante pero débil. Parece que aunque el conteo de corneocitos es un instrumento poderoso para determinar la cantidad de células corneas, esta cantidad no siempre puede asociarse con las escamas grandes visibles. Así los autores encontraron que la aplicación de irritantes a cueros cabelludos normales produjo grandes cantidades de corneocitos, a menudo mayor que en los casos de la peor caspa, aunque la apariencia de las escamas era normal, sin signos notorios de caspa.(2)(3).

Puesto que el conteo de corneocitos es una buena medida de la actividad citostática, puede ser un buen valorador de la efectividad anticaspa en un caso de los agentes que se cree que funcionan por medio de citostasis, como el sulfuro de selenio y piritiona de zinc. Sin embargo, no se sabe si se pueden aplicar a agentes que pueden ser efectivos contra la caspa por otros mecanismos. Así, se ha especulado que el ácido salicílico y el azufre trabajan por un mecanismo queratolítico. Es decir, pueden disregar las escamas y dispersarlas hasta un tamaño en que no se ven. El alquitrán es un agente complejo cuyo mecanismo para controlar la caspa no se ha entendido plenamente. Sin embargo una prueba más reciente sugiere que el alquitrán como el sulfuro de selenio y piritiona de zinc (72).

Es fuertemente citostático.

Por fin, el mayor inconveniente para usar el conteo de corneocitos es el hecho de que debe cortarse el cabello en los puntos en que se van a colocar los cilindros para la recolección. Esto significa que algunos sujetos al respecto, no acepten participar.(72). Sobre todo, parecería que al momento presente, la técnica óptima de evaluación de tratamientos de caspa es una evaluación subjetiva de escama, bien controlada, incompleta, rigurosamente definida, usando una escala numérica para la graduación y de importancia estadística determinante. Habría de recomendarse el programar dichas pruebas en la clínica para los meses de invierno con el último del otoño, porque se ha visto que la cantidad de escama varía en relación con la estación y el otoño e invierno favorecen una mayor frecuencia de escama. Debe tenerse presente que el conteo de corneocitos es la única medición objetiva de la eficacia de caspa, que se reconoce ampliamente. El grupo de OTC, en su discusión de la eficacia pareció indicar que el conteo de corneocitos era el medio favorecido de evaluación. Sin embargo, no parece probable que la monografía final especifique los detalles para los parámetros clínicos, más allá de estudios "bien controlados, incompletos". Con la expresión "bien controlados", el grupo de expertos quiso indicar que el producto de control debe ser el mismo que el producto de tratamiento, pero sin el ingrediente activo. Como se describió más arriba, algunas comparaciones clínicas hacen imposible el uso de un control idéntico de vehículo. En dichos casos, sería prudente discutir el registro clínico con FDA antes de llevar a cabo el estudio. También sería de recomendar que se discutan los pros y contras de la clasificación clínica frente al conteo de corneocitos, tomando en cuenta el tipo de estudio.(71), (72).

FRAGANCIA.

No hay duda de que la fragancia del shampoo es extremadamente importante; claro está que algunos estudios han indicado que es la única cualidad más importante en el momento de obtenerlo. La composición de las fragancias es una actividad muy compleja y fascinante que se discute en detalle en otro capítulo. La fragancia, en lo que concierne a los shampoos, puede ser evaluada en cuatro formas:

1. La fragancia que se huele en el recipiente.
2. La fragancia como la encuentra el usuario durante su uso práctico.
3. La fragancia residual dejada en el cabello después de enjuagarse, secarse y peinarse.(70).

4. La estabilidad de la fragancia en el producto durante el almacenaje y el efecto a largo plazo de la fragancia en otras características del producto, tales como el color.

En cada caso la fragancia puede variar. Es importante analizar la fragancia del shampoo extensamente en todas las anteriores situaciones, si es posible, para asegurar la aceptación. Además, muchos aceites esenciales, siendo productos naturales, pueden diferir de época y de año en año. Es importante controlar la calidad de la fragancia una vez que un perfume deseado es desarrollado (67).

COLOR.

La selección de color del shampoo se ha desarrollado por el incrementado uso de luz, brillo y figuras. Los factores que apoyan esta tendencia son la desaparición de cajas para botella, la disponibilidad de bases surfactantes, la introducción de sistemas estabilizadores del color, y comercializando las técnicas que han hecho al producto y al envase mutuamente soportable. Cualquier coloreado de los shampoos debe ser hecho con colores certificados. Aunque eso es de algun modo restringido, un grado de colores está aún disponible (66).

CONSISTENCIA.

Los shampoos se clasifican en consistencia desde la fluidez hasta las cremas o gelatinas.

El fabricante debe determinar si la consistencia de su producto es o no compatible con su acción particular. Striense dirigió la materia de la búsqueda técnica sobre los productos del consumidor y discutió el efecto de la consistencia del shampoo en el mercado. Los productos espesos pueden tener la ventaja de reducir el esparcimiento o la pérdida durante la aplicación pero puede ser difícil de dispersar a través del cabello (67).

ENVASE.

El producto y el envase son incrementadamente observados como partes mutuamente complementarias de un todo en modernos conceptos de diseño. El envase, en un alto grado, es el producto en su presentación al público. El envase puede determinar cuánto del shampoo es utilizado, dónde es almacenado y cómo puede ser promovido.

Los registros del consumidor observa el uso de los envases irrompibles como altamente deseables. El incrementado uso del cloruro polyvinyl y de las botellas y tubos de plástico de polietileno para los cosméticos, es ahora evidente. La calidad de los envases de plástico se está desarrollando y debería continuar desarrollandose como diseño y desarrollo de la experiencia en el mercado. Existen, sin duda, muchos conceptos interesantes sobre el envase esperando la reducción a la aplicación práctica (64).

CAPITULO III

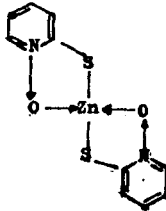
PIRITONA DE ZINC.

Descripción.

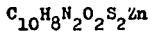
La piritona de zinc, es un complejo quelado de zinc, con 1-óxido-2-piridinatiol, también conocido como 1-hidroxipiridina-2-tiona, 1-óxido-2-mercaptopiridina, 1-hidroxi-1(1H)-piridinona, y piritona (84).

Esta es una lista que se encuentra en el registro del Chemical Abstracts, bajo el nombre y número de bis 1-hidroxi-2 (1H)-piridinonato-0,3 -(T-4) zinc (13463-41-7), y en el CFTA del Diccionario de Ingredientes Cosméticos, bajo el nombre de piritona de zinc.

La fórmula estructural y molecular de la piritona de zinc, es la siguiente:
fórmula estructural



fórmula molecular



Propiedades.

La piritona de zinc, es usada en shampoos como una solución acuosa al 48%.

Estabilidad térmica.

Esta solución acuosa de piritona de zinc, es estable a 100°C (212°F), por lo menos 120 horas, y es, consecuentemente estable a las temperaturas normalmente usadas para formulación de productos para el tratamiento del cabello (84).

Estabilidad del pH.

La piritona de zinc, no se hidroliza entre un pH de 6 a 9.5, después de éste, si se realiza la hidrólisis, y la piritona-

Ionizada (el anión del 1-óxido-2-piridinetiol) es dependiente del pH. A un pH de 12, aproximadamente 4% de la piritiona es convertida a piritiona ionizada.

Bajo un pH de 6, la solubilidad de la piritiona de zinc permanece baja, hasta que un pH aproximado de 3.5 es alcanzado, en este punto, la solubilidad incrementa debido a la formación - de 1-óxido-2-piridinetiol⁽⁸⁴⁾.

Estabilidad a la luz.

La piritiona de zinc, gradualmente se degrada cuando es expuesta a la luz. Debido a esto las formulaciones anticasca requieren un envase opaco u oscuro.

Reactividad química.

Agentes oxidantes, tales como peróxidos o hipohaluros, con -- vierten la piritiona de zinc a disulfuro de piritiona 2, 2-ditiobis-1-óxido de piridina. El disulfuro de piritiona, puede ser aún más oxidado o hidrolizado, degradándose parcialmente a ácido sulfónico. Agentes reductores fuertes, reaccionan con el grupo N-óxido del 1-óxido-2-piridinetiol, dando piridina-2-tiol, o derivados de éste.

1-óxido-2-piridinetiol, es un excelente agente quelante, para iones de metales pesados.

La quelación puede ocurrir, si la piritiona de zinc es agregada a moléculas conteniendo iones metálicos cuyos complejos de piritiona tienen una constante de estabilidad más alta que la de los complejos de zinc.

Por ejemplo: Fe^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} y iones Ag^{1+} , todos estos iones pueden transquelar con el zinc de la piritiona de zinc.⁽⁸⁴⁾

Eficacia clínica.

La efectividad específica de un agente anticasca, depende de muchos factores. Entre ellos, la formulación en la cual esté incorporado.

En otra sección de éste estudio se reporta la eficacia clínica de la piritiona de zinc.⁽⁸⁴⁾

Prueba con piritiona de zinc.

La tabla No.3, nos da el resultado de una prueba realizada comparando los efectos, de un trozo de piel tratada, y una - piel no tratada con un shampoo que contiene 2% de piritiona de zinc.

Pequeñas partes de ésta piel son raspadas, luego talladas - con la solución de piritiona de zinc, y totalmente secadas.⁽⁸⁴⁾

Algunos discos son cortados de ésa parte tratada, y son colocados sobre cajas petri con agar previamente sembradas de microorganismos, luego son incubados.

Una zona de inhibición del crecimiento de microorganismos, - aparece debajo, y alrededor de los discos de la piel que ha sido tratada con el compuesto. La piel no tratada, no produjo inhibición en el crecimiento de los microorganismos. La tabla muestra el tipo de microorganismos que se eligieron - para hacer la prueba.(2).

Prueba con piritiona de zinc.

Zona de inhibición, diámetro (en mm).

Microorganismo	Piel sin tratar	Piel tratada.
Salmonella typhimurium	0	30
Salmonella enteriditis	0	34
Escherichia coli 9637	0	32
Escherichia coli 10536	25	41
Staphylococcus aureus	35	43
Klebsiella pneumoniae	20	33
Pityrosporum ovale	26	42

Tratados con shampoo comercial conteniendo 2% de piritiona de zinc.

Suspensión de la piritiona de zinc.

La piritiona de zinc tiene poca solubilidad, y es comúnmente formulada en lociones de shampoo.

La suspensión de piritiona de zinc, debido a su relativamente alta densidad, es difícil de suspender en un shampoo loción.

La condición es depender de la viscosidad, la cual debe estar arriba de 3500 cps. Si la viscosidad de una loción normal, es deseada, un agente suspensor debe ser usado; los únicos agentes suspensores exitosos que se han encontrado son Vee Gum y bentonita. Vee Gum es preferible, por la escasa uniformidad de la bentonita. Si la formulación contiene un 2% de piritiona de zinc, entonces 1% de Vee Gum parece dar buenos resultados.(2).

TABLA No. 1

Propiedades Físicas

PIRITONA DE ZINC

Peso Molecular (1-6xido-2-piridinatiol de zinc)	317.7
Gravedad Específica	1.782
Punto de fusión (°C)	240
(°F)	464

PIRITONA DE ZINC. DISPERSION AL 48%

Forma	Dispersión acuosa
Color	Blanco
Olor	Suave
Tamaño de partícula (micrones)	90% 5
Densidad (lbs/gal)	10
pH, 10% en H ₂ O	7.5
Ensayo mínimo (%)	48

TABLA No. 2

SOLUBILIDAD DE LA PIRITONA DE ZINC.

Solvente	H ₂ O a 25°C
Agua, pH=7	0.0015
Etanol, 40A	0.01
Isopropanol	0.008
Propilenglicol	0.02
Polietilenglicol	0.2
Polietilenglicol 400	0.2
Aceite mineral	0.0001
Aceite de Oliva	0.0002
Aceite de Castor	0.0001
Miristato de Isopropilo	0.0001

La viscosidad final de la formulación tiene alguna dependencia en la estabilidad de la suspensión de la piritiona de zinc. Aunque menos de lo que se podría esperar; usando *Veegum*, la piritiona de zinc puede ser suspendida en formulaciones que tienen una viscosidad entre 900 y 3000 cps. También es verdad que para viscosidades más bajas, mayor cuidado debe haber en mantener la propia formulación como producto consistente lote a lote.(47).
Técnicas de homogenización pueden servir de ayuda.

Agentes espesantes.

Cualquiera de los más usados agentes espesantes (celulósicos, alcanolamidas, cloruro de sodio) ó combinaciones de ellos, - pueden ser usados con piritiona de zinc. Se han alcanzado los mejores resultados con hidroxipropil de metilcelulosa, ó cloruro de sodio en combinación con una alcanolamida.

pH de la formulación.

En el aspecto básico el pH no debería exceder de 9. Encima de 9.5 empieza la ionización de la piritiona de zinc, lo cual - debe ser evitado.

El pH de la mayoría, de las formulaciones que están siendo lanzadas al mercado, están entre 7 - 8.5.

Se han analizado estos productos, y se ha encontrado que la piritiona de zinc es químicamente estable aún después de 2 - años.(47).

Aspecto del pH ácido.

Valores de pH de 5, son teóricamente posibles debido a que la piritiona de zinc es estable en solución buffer, a éste pH. No se tiene ninguna información de su estabilidad en formulaciones actuales. Sin embargo, debido a que ningún shampoo no alcalino de piritiona de zinc, ha sido lanzado al mercado, no se ha investigado este tipo de formulación.(47).

Procesos de temperatura.

Su efectividad y su capacidad de combinación, ha puesto a la piritiona de zinc como líder de los agentes anticaspa, reconocido en el mundo por más de 15 años, y es uno de los únicos dos agentes anticaspa, más corrientemente usado, y aprobados para usarse en shampoos. Es estable a temperaturas que normalmente se encuentran en la manufactura de shampoos.(47).

Compatibilidad con otros ingredientes.

Existe compatibilidad con otros ingredientes, casi la mayoría de los comúnmente adicionados a shampoos. Con excepción-

De algunos surfactantes catiónicos y anfotéricos.

EDTA, surfactantes anfotéricos y catiónicos, podrían reaccionar con la humedad de la piritiona de zinc, formando un producto insoluble. Esto depende del surfactante que está siendo empleado. Ya que el pH, también dependería de los demás ingredientes.

El agente quelante EDTA, puede remover el Zn, de la piritiona de zinc. Resultando en la formación, una piritiona ionizada, y no se trata de desvirtuar el uso de surfactantes catiónicos y anfotéricos y EDTA. Si se contempla el uso de alguno de ellos, se recomendaría que se les haga determinaciones de estabilidad previamente al desarrollo de la formulación. Para evitar posibles sorpresas más tarde.(3).

Concentraciones de piritiona de zinc.

Se recomienda el uso del 1% al 2% de piritiona de zinc, en shampoos. Con aprobación de la FDA.

Colorantes.

En las formulaciones que vienen dadas en las tablas, se ha usado FD y Cazul. No.1 en combinación con FD y Camarillo No. 5 dando un color azul verdoso; otros colores o combinaciones pueden ser usados dando algunos sombra similares de azul, o completamente colores diferentes, pero debe recordarse que la piritiona de zinc reaccionará con iones férricos presentes como impurezas en los ingredientes de la formulación. La piritiona férrica, imparte un color de gris a gris azulado a las formulaciones. Otros colores oscuros de azul, deberán ser usados con precaución.(22).

Fragancia.

Estas substancias nunca han sido compatibles con la piritiona de zinc. Debido al gran número de componentes en una fragancia, sin embargo, la incompatibilidad, puede ser controlada. La estabilidad final, es conducida con la formulación completa.

Pruebas de estabilidad química.

Tiene una buena historia de compatibilidad química, con otros ingredientes de los shampoos, sin embargo, se recomiendan exámenes de estabilidad, en cada nueva formulación.(22).

Métodos Analíticos.

Los métodos analíticos permisibles para la determinación de la piritiona de zinc, son de dos tipos: método de ensayo para la dispersión y método de ensayo para el uso de la formulación final.(26).

La dispersión de piritiona de zinc al 48%, puede ser tratada por titulación con iodo, oxidando al grupo mercaptano. La muestra es disuelta en HCl concentrado, se diluye a 10 - partes con agua destilada, y se titula inmediatamente con una solución estándar de iodo, usando un indicador de almidón.

La piritiona de zinc, puede ser determinada en más formulaciones, con una titulación potenciométrica, con iodo.

En los pocos casos, cuando éste método no puede ser usado, el método polarográfico es utilizado.(24).

PIRITONA DE ZINC, DISPERSION ACUOSA 48%, GRADO INDUSTRIAL.

MICROBIOSTATO INDUSTRIAL PARA USO EXCLUSIVO INDUSTRIAL Y DE FORMULACION.

ESPECIFICACIONES.

Ingredientes.

Piritiona de zinc-activa (%)	48
(zinc 2-pyridinethiol 1-óxido)	
Inerte (%)	52

Especificaciones.

Piritiona de zinc (%)	48-50
Zinc (%)	9.3-11.3
pH, 5% especificidad activa en pH 7	5.5-9.0

Propiedades Físicas Típicas

Peso molecular (piritiona de zinc)	317.7
Color	blanco
Densidad de masa (lbs/gal)	10

Propiedades Generales.

Piritiona de zinc, 48% dispersión acuosa

- exhibe un crecimiento pronunciado inhibiendo la actividad contra un ancho espectro de la bacteria Gram positiva y Gram negativa.
- inhibe el crecimiento de moho, levadura y de suelo.

REGISTRO EPA.

La piritiona de zinc en dispersión al 48% es registrada con la agencia de protección al medio ambiente para utilizarse en la inhibición del crecimiento bacterial en los fluidos metalarios y el crecimiento de humus en las telas. (Número de Registro EPA - 1258-841).

INSTRUCCIONES PARA USO REGISTRADO.

Agente de refrigeración metal acuoso y soluciones de fluido corriente (Aceite soluble, semi-sintético, sintético).

Añadir una dosis inicial de 75 ppm piritiona de zinc (activo) (1.5 lbs. de piritiona de zinc 43% a 10,000 lbs de solución) a la solución y repita esta dosis para asegurar la mezcla, esto para inhibir el crecimiento bacterial durante 25 días o lo que sea necesario. (44), (42).

Piritiona de zinc al 43% puede ser utilizada como un fluido a las relaciones de agua de 1:10 a 1:100.

Piritiona de zinc al 43% en dispersión debe ser añadida a la reserva conteniendo el fluido después de que es puesto en uso. El fluido debe ser circulado después de la adición para asegurar la mezcla. Los sistemas de fluido contaminado deben ser limpiados brevia a la adición inicial de piritiona de zinc al 43% Dispersión. Desague el sistema; limpie con un limpiador designado para este propósito; enjuague con agua y vuelva a llenar con fluido fresco conteniendo piritiona de zinc al 43% Dispersión de acuerdo a las instrucciones anteriores. (42).

Frecuentes chequeos (al menos una vez a la semana) de la población bacterial en el sistema deben hacerse utilizando procedimientos de cuenta de lámina microbiológica estándar o cualquiera de los dispositivos comerciales. Cuando la cuenta bacterial alcanza los 10 microorganismos por ml, añada piritiona de zinc al 43% Dispersión adicional de acuerdo a las instrucciones anteriores. Si esto no reduce la cuenta bacterial por debajo del valor anterior en 12-24 hrs, el fluido debe ser descartado y reemplazado de limpiar el sistema. Añada piritiona de zinc al 43% en Dispersión al fluido fresco de acuerdo a las instrucciones anteriores.

Cuando se añada fluido fresco y diluido para compensar las pérdidas, añada piritiona de zinc al 43% en Dispersión al fluido de acuerdo a las instrucciones anteriores. (46).

Telas lavadas- para inhibir el crecimiento bacterial y de fungosidad en las telas, añada de 6-18 onzas de fluido de piritiona de zinc al 43% por 1,000 galones de ácido fermentado. Aplique al disco en la operación de fermentación y córralo durante un mínimo de cinco minutos. (42).

INFORMACION DE MANEJO Y ENVIO.

Consultar información y datos de seguridad del material de química para los datos de manejo y toxicidad.

Piritiona de zinc al 43% en Dispersión acuosa está disponible en envases de polietileno de 10 y 60 litros. Punto de envío: Rochester, Nueva York. (59).

MANEJO Y ALMACENAJE.

Piritiona de zinc al 43% en Dispersión es una dispersión acuosa que contiene finas partículas de la piritiona, un agente sustentador y un dispersante. Es razonablemente estable, pero ciertos procedimientos deben seguirse con el fin de obtener mejores resultados. (70).

1. Evite la congelación de la piritiona de zinc ya que esto causaría que la emulsión se rompa. Las partículas de la piritiona se aglomerarán y se colocarán formando un material que tiene una consistencia similar a la de la arena.

En algunos casos (generalmente dependiendo de cuánto tiempo la dispersión ha sido congelada) la piritiona de zinc puede ser redispersada mezclando y vertiendo. (70).

2. Invierta las cajas o agite periódicamente. La piritiona de zinc comenzará a colocarse fuera de la dispersión después de un período aproximado de tres semanas. Por esta razón es aconsejable invertir las cajas y rodarlas cada tres semanas.

3. Agite la caja o vierta la dispersión antes de usarse.

agitando durante cinco minutos previo al uso, ayudará a asegurar se que la dispersión es homogénea, asumiendo que las instrucciones anteriores han sido seguidas.

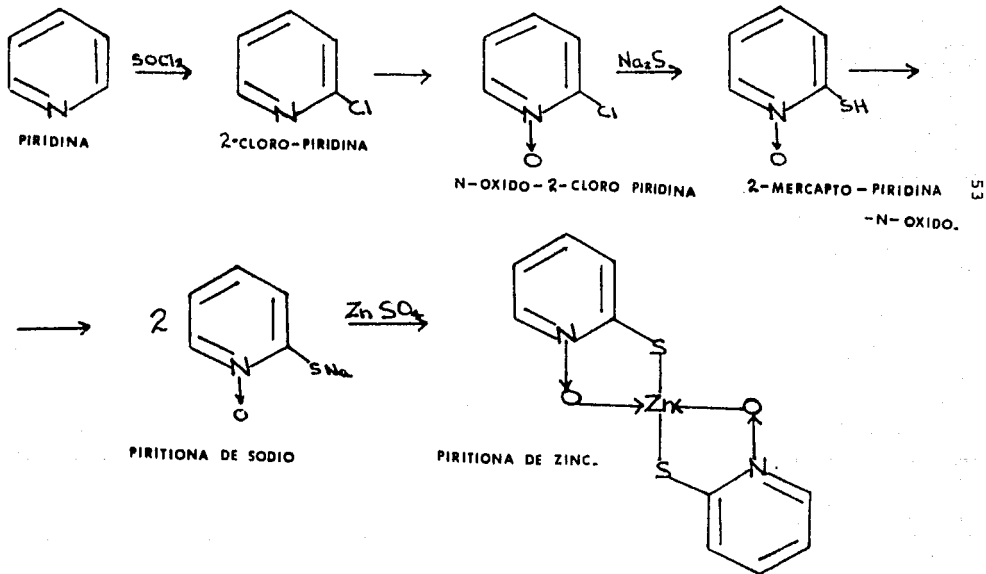
4. No deje la dispersión de piritiona de zinc abierta durante largos períodos de tiempo. La evaporación de la fase de agua puede ocurrir causando que la dispersión se espese y posiblemente se seque. Aún si esto no ocurre, una dispersión que se ha vuelto más concentrada debido a la evaporación, echará fuera los cálculos y resultará en el uso de más producto del que es necesario. Esto podría causar problemas con el producto terminado al que la dispersión está siendo añadida.

5. Siempre que sea posible, las medidas de diseño deben ser ajustadas con lo que todo el contenido de la caja sea utilizado.

Cuando sólo parte de la caja es utilizada, la piritiona de zinc puede secarse y cocerse en los lados. Esto puede resultar en hojuelas de piritiona de zinc secas cayendo dentro de la dispersión residual. En adición a las hojuelas, podría ocurrir la evaporación del agua y asentamiento de la dispersión. (70).

6. Lea y siga todas las instrucciones de la etiqueta. El acatamiento de las sugerencias anteriores deben proporcionar un máximo beneficio de cualquier caja de piritiona de zinc obtenida.(70).

RUTA DE SÍNTESIS DE LA PIRITONA DE ZINC.



Ruta de síntesis de la Piritiona de Zinc.

La materia prima es Piridina, la cual se expone a una cloración en fase de vapor, para obtener 2-Cloropiridina.

Se usa Cloruro de Tionilo.

La 2-Cloropiridina se oxida por medio de un peróxido acuoso, y se obtiene N-óxido-2-cloropiridina.

El tratamiento del N-óxido-2-cloropiridina con sulfhidrato de sodio, nuevamente en medio acuoso, produce la sal de sodio de 2-mercapto-piridina-N-óxido, o piritiona de sodio.

Finalmente reacciona con sulfato de zinc, la cual es filtrada, lavada con agua, y homogeneizada, utilizando agua, el cual es un dispersante y un adelgazador.

Formulación experimental del anticarspa.

A continuación se reporta la formulación que se hizo experimentalmente del shampoo, conteniendo el agente anticarspa, denominado piritiona de zinc.

Se aplicó ampliamente, y se obtuvo un alto rendimiento en eficiencia.

• Texapon	T-42	35	%
• Dehyton	AB-30	8	%
• Poliquarth		4	%
• Comperlen	D-618	5	%
• Zn Omedine		<u>1.5</u>	<u>%</u>
		53.5	%
• Agua		<u>46.5</u>	<u>%</u>
		100.0	%

Procedimiento.

1. Agua caliente a 70 C. Con agitación rápida (1500 rpm), durante la adición de los componentes, hasta el peso No. 3
2. Adicionar Texapon T-42 a 1500 rpm, agitando por 15 minutos.
3. Adicionar Dehyton AB-30 a 1500 rpm, agitando por 10 minutos.
4. Agregar la Piritiona de zinc, a 1500 rpm, agitando por 5 minutos.
5. Reducir la velocidad a 500 rpm, y adicionar Poliquarth, agitando por 5 minutos.
6. Apagar el calor. Adicionando Comperlen D-618 a 700 rpm por 3 minutos.
7. Mientras enfría, se adicionen el colorante y la fragancia. Agitando lentamente hasta el mezclado.
8. Pesarse, y adicionar agua que por evaporación se perdió.

En 1948, se hizo la primera síntesis de la N-hidroxi-2-piridina, siendo el compuesto primario del cual se derivó la piritona de zinc.

150 derivados han sido sintetizados y evaluados desde entonces. Muchos de ellos, han tenido gran desarrollo en medicina, como bactericidas, fungicidas, etc.

La síntesis de la piritona de zinc, fué reportada por primera vez por Shaw y colaboradores en 1950, y la patente fué otorgada a Olin Corporation en 1957.

Su utilidad como agente anticiepa fué descubierta por investigadores de RT Vanderbilt Co. y Procter & Gamble Co. Y las patentes que protegen este uso en composiciones de detergentes fueron dadas en 1966 y 1968. (47).

El primer shampoo anticiepa conteniendo piritona de zinc fué lanzado por Procter y Gamble en 1973, después de obtener una aplicación de nueva droga aprobada por la Food and Drug Administration.

Su éxito ha sido convertirse en el líder de los agentes anticiepa.

A continuación se exponen algunos ejemplos de formulaciones de shampoo, incorporándoseles la dispersión de piritona de zinc el 48%. (47).

Formulación de shampoo loción. 88191

pH 8
Viscosidad (cps) 1200

Componente	g
Agua	43.8
Yee Gum Regular ^a	1.0
Metocel F4 ^b	0.8
Piritiona de zinc 48%	4.2
Monamida CMA	5.0
Maprofix TLS-500	40.0
Trietanolamina	3.0
FD&C Azul No. 1 (0.2%) ^c	1.5
FD&C Amarillo No. 5 (0.1%) ^f	0.5
Fragancia	q.s.

Procedimiento.

1. Agua caliente a 70°C. Con agitación rápida (1500 rpm), durante la adición de los ingredientes, hasta el peso 3.
2. Adicionar Yee Gum y agitar por 15 minutos. Adicionar Metocel y continuar agitando por 15 minutos más.
3. Agregar la Piritiona de zinc y agitar por 5 minutos.
4. Reducir la velocidad a 300 rpm, y adicionar Monamida CMA (Fundida). Agitar por 5 minutos.
5. Apagar el calor.
6. Mientras enfría, adicionar Maprofix TLS-500, la trietanolamina y los colorantes. Agitando lentamente hasta el mezclado.
7. Pesarse antes, y adicionar agua que por evaporación se perdió.
8. Agitar lentamente mientras enfría, a la temperatura ambiente.
9. Adicionar la fragancia.

Formulación de shampoo loción. 88192

pH	7.2
Viscosidad (cps)	2000

Componente	g
Agua	51.9
Vee Gum Regular ^a	1.0
Piritiona de zinc, 48%	4.2
Superamida L9 ^b	4.5.
Maprofix TLS-500 ^c	35.0
FD&C Azul No. 1 (0.2%).	1.5
FD&C Amarillo No. 5 (0.1%).	0.5
Cloruro de Sodio	1.4
Fragancia	q.s.

Procedimiento

1. Agua caliente a 70°C. Empezar agitación rápida (1500 rpm), durante la adición de los ingredientes, hasta el paso 3.
2. Adicionar Vee Gum y agitar por 15 minutos.
3. Agregar la Piritiona de zinc^R y agitar por 5 minutos.
4. Reducir la velocidad a 300 rpm. Adicionar la Superamida L9 (fundida) y agitar por cinco minutos. Apagar el calor.
5. Mientras enfría, adicionar Maprofix TLS-500 y los colorantes. Agitando suavemente hasta el mezclado.
6. Pesar, y adicionar el agua que se perdió por evaporación.
7. Agitar lentamente mientras enfría, a la temperatura ambiente. Adicionar el Cloruro de sodio a (25-40°C) y la fragancia.

Formulación de shampoo loción. B8193

pH	8
Viscosidad (cps)	2200

Componente	%
Agua	65.3
Vee Gum Regular ^a	1.0
Metocel F4Mb	1.1.
Piritiona de zinc, 48 %.	4.2.
Acido cítrico, 50%	0.4
Sipon ESY ^h	18.0
Monamida 150	5.0
Hamosil L-30 ^j	1.0
Lexein X250 ^k	2.0
FD&C Azul No. 1 (0.2%) ^e	1.5
FD&C Amarillo No.5 (0,1%) ^f	0.5
Fragancia	q.s.

Procedimiento

1. Agua caliente a 70°C. Empezar agitando rápidamente (1500rpm) durante la adición de los ingredientes, hasta el paso 3.
2. Adicionar Vee Gum y agitar por 15 minutos. Adicionar Metocel
3. y continuar agitando por 15 minutos más.
3. Agregar la piritiona de zinc, y agitar por 5 minutos.
4. Reducir la velocidad a 300 rpm. Adicionar el ácido cítrico. Agitando hasta que se mezcle. Apagar el calor.
5. Mientras enfría, adicionar otros ingredientes (excepto fragancia) según la lista. Agitar hasta mezclado, después de cada adición. Pesar, y adicionar el agua que se perdió por evaporación. 7. enfriar a 5 amb.
8. Adicionar fragancia.

Química de los shampoos.

Existen varios criterios para definir un shampoo. Harry lo define como "La preparación de un surfactante (sustancia que actúa en la superficie de un sistema), con aditivos que puede ser presentado en forma líquida, sólida o en polvo, y que se usa para la limpieza humana, siendo capaz de remover la grasa y las células muertas del cuero cabelludo, sin afectarlo".(1) (11)

Función del shampoo.

La función del shampoo es comunicarle higiene al cuero cabelludo, sin irritarlo, y sin alterar su salud y sus propiedades físicas.

Clasificación de los shampoos.

La clasificación asignada por la industria cosmética es de acuerdo a sus tipos y formas. (30)

Una clasificación de estos productos por su tipo se basa en sus componentes o las combinaciones de las diferentes sustancias que intervienen en su elaboración:

- . shampoo regular
- . shampoo para bebés
- . shampoo anticaspa

La clasificación de los shampoos de acuerdo a su forma consiste en su presentación, que puede ser:

- . sólida (polvos, pastas, geles, etc.)
- . líquidos transparentes
- . lociones capilares
- . baños de burbujas
- . aerosoles, etc.

Shampoos líquidos.

Los shampoos líquidos transparentes, ocupan el primer lugar en la preferencia del consumidor.

Se elaboraron a partir del jabón, Cook, afirma que "Los jabones líquidos son más populares por su aplicación, su poder espumante y su fácil enjuague". (48).

El shampoo a base de jabón líquido, se obtiene de jabones con sales de potasio debido a su mayor solubilidad. Sin embargo, estos shampoos no producen el efecto deseado en lugares donde se usa el agua dura. Su poder espumante es bajo y tienden a depositar una inactiva capa insoluble de sales de Ca^{++} y Mg^{++} sobre el cabello. Para eliminar la baja cantidad de espuma del shampoo al contacto con el agua dura, se utilizaron quelatos y agentes secuestrantes-

Como polifosfatos, y sales de EDTA.

Los shampoos líquidos también pueden elaborarse con aceites sulfonados, a los que se les pueden adicionar aceites minerales en su formulación. Como el aceite no es fácil de enjuagar, se queda para darle brillo y cuerpo al cabello.

De acuerdo a Wall, Henkin y Long fellow, el shampoo es el mejor agente de limpieza.(9)

Su consumo ha disminuído al consumo del jabón. Los detergentes sintéticos han tenido mayor demanda y, son el primer factor de crecimiento del mercado.

No hay duda de que otros factores contribuyen a este crecimiento como son el aumento de población, el creciente nivel de vida, etc.

El más espectacular incremento de las ventas totales de consumo de productos para el cabello se debe al uso del spray para el pelo, y el mercado de teñido del cabello.(9).

Ambos productos tienen ventas de la misma magnitud que los shampoos. De este modo considerando el estimado de ventas de consumo de productos para el cabello en la década de los 70s, el shampoo constituye solo la tercera parte de los productos para el cabello.

Shampoos especiales.

Shampoo especial

es un término que se refiere a un producto el cual según sus componentes, va a adquirir una propiedad especial.

Los componentes especiales pueden ser huevo, hierbas como las saponinas, lanolina, proteínas, siliconas y compuestos químicos con teniendo Zn, Ca, Mn, S, N, Fe, Ag, ó Cu.

El shampoo sirve como vehículo para poner esos materiales en contacto con el cabello. (31).

Los aditivos para shampoo perfeccionan el producto transmitiéndole una propiedad especial ejemplos de ello son los siguientes:

- . shampoos sin lágrimas para niños
- . shampoos de línea cosmética que llevan color y sabor que hace pareja, en aroma y apariencia
- . shampoos que se fabrican para controlar o eliminar la caspa
- . shampoos que contienen pigmentos que dan un tono o sombreado especial al cabello teñido.

Estos productos esencialmente tienen una responsabilidad legal que se debe cumplir antes de ser introducidos al mercado. (30).

Base química del shampoo.

Detergentes.

Originalmente los shampoos se elaboraban con mezclas de jabones.

(33).

Actualmente se utilizan detergentes sintéticos para optimizar los productos.

El incremento de detergentes sintéticos utilizados como materia prima en las formulaciones del shampoo ha dado como resultado la nueva tecnología cosmética. Existiendo una amplia gama de detergentes cuyas propiedades mejoran una línea de shampoo. Según McCutcheon, su lista anual de detergentes y emulsificantes utilizables para la elaboración de cosméticos y productos sanitarios va en número creciente. (33).

Detergente en la composición del shampoo

Los productos tensoactivos son compuestos químicos orgánicos que poseen uno o varios grupos funcionales hidrófilos o hidrófobos en una relación que les hace solubles en el agua. (33).

Son susceptibles de ser adsorbidos en una interfase, y en este estado manifiestan un conjunto de propiedades físico-químicas, principalmente una actividad superficial, de ahí el nombre de "agentes de superficie" con el que se designan frecuentemente.

En otras palabras son aquellos que tienen la cualidad de modificar la tensión superficial de los líquidos en los cuales se disuelvan y como consecuencia, la tensión interfacial entre el disolvente del tensoactivo y las materias insolubles en él.

El caso más frecuente es de la modificación de la tensión superficial del agua y las grasas, ceras, partículas sólidas suspendibles, superficies sólidas, etc.

Ya que es precisamente el agua el disolvente más abundante y los procesos húmedos los más frecuentes.

La modificación que los productos tensoactivos efectúan en la tensión superficial e interfacial, es la causa que produce los fenómenos de humectación, emulsificación, suspensión y detergencia.

En forma general, se puede decir que los compuestos tensoactivos tienen en su molécula una sección hidrofílica, con afinidad y solubilidad en las grasas u otros líquidos insolubles en agua o simplemente con insolubilidad en ella. Ambas partes de la molécula ejercen fuerzas sobre la interfase, dando como resultado los fenómenos antes mencionados. (33).

En esta línea de productos, los tensoactivos detergentes de mayor uso son los alcoholes grasos sulfatados y las dietanolamidas de ácidos grasos. En los baños de burbujas también son utilizados por sus cualidades, pues producen un baño con gran cantidad de espuma que remueve las impurezas naturales o externas del cuerpo humano, conservando la elasticidad y tersura de la piel. (19).

Los surfactantes también llamados agentes tensoactivos, modifican las condiciones de tensión superficial o interfacial de un sistema, han sido utilizados por el hombre principalmente en la preparación de jabones desde tiempos remotos; sin embargo, debido al desarrollo de la tecnología en los últimos tiempos, su campo de aplicación se ha ampliado notablemente, en la actualidad se utilizan agentes tensoactivos en las industrias textil, del papel, del plástico, del hule, de pinturas, del petróleo, para la agricultura y en general, en todo proceso que requiera controlar o modificar las condiciones de superficie de un sistema determinado. (33).

Las propiedades características de un agente tensoactivo, están determinadas por su especial estructura molecular de un tensoactivo, está en general, formada por dos grupos con características distintas entre sí: uno es polar y manifiesta afinidad por fases polares, y el otro es no polar, compuesto generalmente por una cadena de hidrocarburos, con afinidad por fases no polares. En sistemas que contienen fases con características polares esencialmente distintas, la molécula se adsorbe en las interfases orientándose de acuerdo a la magnitud de las fuerzas de atracción, ejercidas por las moléculas de las fases presentes, sobre los grupos de la molécula del tensoactivo. (19).

Comportamiento Electroquímico.

Las moléculas de los tensoactivos que en solución acuosa se disocian, en mayor o menor proporción, dando origen a una pareja de iones con carga opuesta, se denominan "iónicos".

Los que son no-disociables en agua, se denominan "no-iónicos". Dicha disociación, se puede poner de manifiesto si se somete la solución acuosa a una diferencia de potencial, bajo cuya influencia los iones originales emigran al electrodo cargado opuestamente, donde se descargan y depositan, el anión en el polo positivo y el catión en el polo negativo. (33).

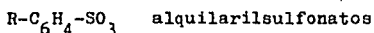
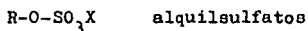
Los productos tensoactivos iónicos, están constituidos por una parte orgánica de alto peso equivalente, y una inorgánica de bajo peso equivalente, que al disociarse se separan produciendo radicales con carga eléctrica, existen tres tipos de surfactantes químicamente: aniónicos, catiónicos y no iónicos. (55).

Tensoactivos aniónicos.

A la clase de tensoactivos aniónicos pertenecen los primeros desarrollados por el hombre, los jabones. (65).

Posteriormente el avance de la tecnología llevo a la investigación y elaboración de otros tensoactivos aniónicos que no adolecen de los defectos de los jabones, especialmente su pobre resistencia a las aguas duras, que disminuye sensiblemente su efectividad cuando se usan con aguas de alta dureza y que desafortunadamente son las más abundantes. (33).

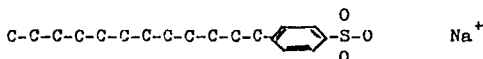
El primer intento de solución a este problema, fué el descubrimiento de los aceites sulfonados todavía en uso, y los jabones de los mismos. Posteriormente fueron descubiertos los más importantes tensoactivos aniónicos, teniendo un espectacular desarrollo en la industria de los detergentes domésticos, industriales y cosméticos. Estos tensoactivos son los alquilsulfatos, y los alquilarilsulfonatos, con fórmulas genéricas:



En donde R representa un radical alquílico, y X un neutralizante alcalino.

Cuando la carga del radical orgánico de alto peso equivalente, que es la parte hidrofóbica de la molécula, es negativa, el compuesto se denomina-tensoactivo aniónico-este ión lipófilo presenta actividad superficial y se va a depositar en el polo positivo.

Ejemplo:

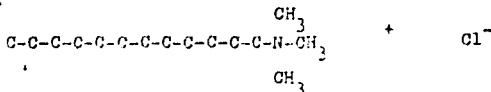


Fórmula esquemática del tensoactivo aniónico dodecibencensulfonato sódico.

Tensoactivos catiónicos.

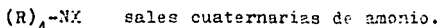
Cuando la carga del radical orgánico de alto peso equivalente es positiva, el compuesto se denomina-tensoactivo catiónico-, este ión va a depositarse en el polo positivo.

Ejemplo:



Fórmula esquemática del tensoactivo catiónico cloruro de lauriltrimetilamonio. (33).

Los tensoactivos catiónicos que se ionizan en solución acuosa para suministrar iones orgánicos cargados positivamente, que originan la actividad superficial, ejemplos: las sales de aminas grasas y las bases de amonio cuaternarias, de fórmula genérica:



En donde (R)₄ representa cuatro radicales orgánicos iguales o diferentes y X, un halógeno:

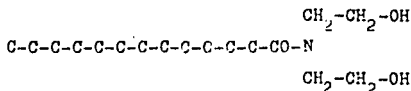
Estos compuestos combinan fácilmente cualidades bactericidas, que los hacen especialmente útiles. Su elevado costo limita las posibilidades de un empleo más extenso. (9).

Tensoactivos no - iónicos.

Aquellos productos tensoactivos que en solución acuosa no se disocian, y como consecuencia de ello, no originan iones, se denominan tensoactivos no-iónicos. (22).

La solubilidad en agua, de los agentes de superficie no-iónicos se debe a la presencia, en sus moléculas, de agrupamientos funcionales con una fuerte afinidad por ella.

Los tensoactivos no-iónicos, como los catiónicos, fueron producto del desarrollo de la síntesis orgánica, y aún cuando su variedad es muy grande, es común afirmar que los más empleados son los ésteres de ácidos grasos, las amidas grasas, así como también los derivados de óxido de etileno.



Fórmula esquemática de un tensoactivo no-iónico, tipo, dietanolamida de ácido graso. (33).

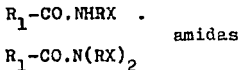
Los ésteres de ácidos grasos, encuentran sus principales campos de aplicación, en las industrias farmacéutica, textil, de cosméticos y alimenticia, en donde son empleados como emulsificantes y acondicionadores. (19).

Las amidas grasas se han usado extensamente en industrias textil y de cosméticos, pero en la primera están siendo substituídas casi en su totalidad por tensoactivos etoxilados, en tanto que en la segunda su empleo va incrementándose en proporción al aumento de uso de shampoos para el cabello, baño de burbujas, etc. Ya que sus cualidades detergentes y espumantes son mejores.

Las fórmulas genéricas de los ésteres y de las amidas tensoactivas son las siguientes:



En donde $R_1CO.O$ es un radical de ácido graso y R_2 , es un radical alquílico de peso molecular intermedio o elevado.

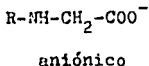
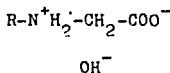
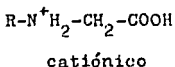


En donde $R_1CO.O$ es un radical de ácido graso y RX es un radical alquílico substituído de bajo peso molecular, los derivados etoxilados u oxietilenados, son en la actualidad los más importantes tensoactivos no iónicos, y están altamente industrializados en los países que disponen de recursos petroquímicos, como México. Estos tensoactivos son derivados del óxido de etileno, sumamente económicos, no se afectan en absoluto por la dureza del agua, ni la presencia de productos aniónicos o catiónicos. Químicamente son casi inertes en sus soluciones, y tienen mucha mayor biodegradabilidad, que los alquilarilsulfonatos. (33).

Tensoactivos anfotéricos.

Existe otro tipo de tensoactivos que se caracterizan por tener las dos cargas en la misma molécula. También son llamados anfólitos, y presentan la propiedad de que la carga de su ión con actividad superficial, se invierte al cambiar el pH de la fase acuosa, por lo que se comportan como catiónicos en medio ácido y como aniónicos en medio alcalino.

Este tipo de tensoactivos también se clasifican como no-iónicos. Ejemplos de ellos son las proteínas alquilbetaínicas, o sulfobetaínicas, los ácidos amino-carboxílicos, aminosulfónicos, amino-sulfúricos y aminofosfóricos. (9).



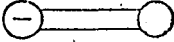
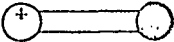
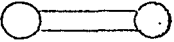
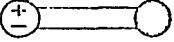
Los alcoholes grasos sulfatados de alta concentración son los recomendables para la preparación de shampoos concentrados, en pasta y shampoos para cabello grasoso. Los alcoholes grasos sulfatados de concentración media se usan en la preparación de shampoos líquidos, siendo el más usual el que tiene como base un alcohol graso etoxilado y sulfatado.(1).

Las sales de sodio son las más adecuadas para la elaboración de shampoos en emulsión o nacarados.

Estos alcoholes grasos sulfatados encuentran su aplicación más importante en la elaboración de shampoos finos de alto poder desengrasante, especialmente para piel delicada como la de bebé, lociones limpiadoras, y shampoo para cabello teñido.

Para desarrollar estos productos se emplean también las dietanolamidas, las cuales son detergentes suaves que inhiben el desengrase total de los tejidos del cabello, moderando aun más la acción de los alcoholes grasos sulfatados, actuando por tanto, como espesantes de la formulación ya que aumentan considerablemente la viscosidad. Otra propiedad importante de estos agentes de limpieza, es el poder de concentración de la espuma, a la que convierten en un índice práctico de la actividad del shampoo o del baño de burbujas, es decir, al desaparecer la espuma puede considerarse que el poder limpiador está agotado.(9).

La selección de las dietanolamidas adecuadas se basa en sus propiedades espesantes y en su solubilidad. La más usual al mismo tiempo que la más económica, es la que logra viscosidades más elevadas con el mínimo de cantidad. En la elaboración de shampoos en crema y shampoos emulsionados y nacarados, se prefieren dietanolamidas menos solubles que contribuyen a lograr el efecto opaco o nacarado deseado. Los surfactantes son compuestos químicos formados por un grupo soluble en agua o hidrófilo y otro soluble en aceite o lipófilo. Estos productos tienen la propiedad de modificar las tensiones superficial e interfacial. Hay dos clases de surfactantes: los que se pueden disociar en iones o tensoactivos iónicos y los no iónicos. Los iónicos pueden ser aniónicos o catiónicos, según que el grupo químico hidrófilo sea negativo o positivo respectivamente. Los surfactantes anfotéricos son también moléculas orgánicas cuyo grupo hidrófilo puede cargarse positiva o negativamente o estar des cargado. Dependiendo del pH del sistema, los surfactantes anfotéricos pueden exhibir propiedades aniónicas, catiónicas. Una de las propiedades más importantes de los surfactantes, es la relación de los grupos hidrófilo y lipófilo, llamada comúnmente balance hidrófilo-lipófilo (HLB). El HLB es una medida de la solubilidad del surfactante en agua y aceite.(33).

<p>ANIONICOS</p>  <p>HIDROFILO LIPOFILO</p>	<p>SULFATOS $R - OSO_3^-$ SULFOHATOS $R - SO_3^-$ FOSFATOS $R - OPO_3^-$ FOSFONATOS $R - PO_3^-$</p>	<p>R ES UN ION POSITIVO COMO Na^+</p>
<p>CATIONICOS</p>  <p>HIDROFILO LIPOFILO</p>	<p>AMINAS</p> $\begin{array}{c} R \\ \\ R - N^+ - R \\ \\ R \end{array}$	<p>Cl^- R ES UN GRUPO SOLU- BLE EN ACEITE</p>
<p>NO-IONICOS</p>  <p>HIDROFILO LIPOFILO</p>	<p>POLIGLICETILENO</p> $R - O - (CH_2 - CH_2 - O)_n - H$	<p>R ES UN GRUPO SOLUBLE EN ACEITE</p>
<p>ANFOTERICOS</p>  <p>HIDROFILO LIPOFILO</p>		

- Clasificación de surfactantes

Aplicaciones Industriales.

En los productos tensoactivos el tamaño o longitud de la molécula es crítico, puesto que debe existir cierto equilibrio entre las propiedades de los grupos hidrófilo y lipófilo en la molécula. (1). Si la cadena es demasiado grande, tendrá mucha afinidad por las sustancias grasas y poca por el agua, y por tanto no será casi hidrosoluble.

Si la cadena es demasiado corta, el compuesto no presentará prácticamente actividad superficial por insuficiencia de propiedades lipófilas. (5).

En general la longitud óptima de la cadena es del mismo orden que la de los ácidos grasos más comunes, que está comprendida entre 12 y 18 átomos de carbono, unas 18-25 unidades angstrom.

En las cadenas alifático-aromáticas es su longitud total, y no el número total de átomos de carbono, lo que entra en consideración asignándole a un anillo bencénico el equivalente a una cadena hidrocarbonada, o parte lipófila de la molécula y el tipo, número y posición de los grupos hidrófilos polares, los productos presentan diferente comportamiento tensoactivo, que determina una utilización distinta y permite establecer varios grupos principales de productos tensoactivos industriales. (10).

Detergentes.

El uso más importante de los productos tensoactivos es su empleo como detergentes o materiales de limpieza.

Este tipo de tensoactivos constituyen la base fundamental de las preparaciones para lavar y se caracterizan por tener una cadena lipófila larga con un grupo terminal hidrófilo. (9), (10), (1).

Toxicidad.

Aunque la toxicidad de los surfactantes no está completamente investigada, los resultados de las pruebas indican que son relativamente no tóxicos.

La administración de dosis aisladas a ratas hembras y machos por vía oral se hizo con dosis de 3 a 14 g.

Cuando es aplicado sin diluir, ó diluido el detergente, la prueba se hace raspando la piel de los conejos albinos y da como resultado una ligera irritación en la piel.

De esta manera los surfactantes están clasificados como irritantes suaves y fuertes bajo la Federal Hazardous Substances.

Se ha observado al personal que trabaja en estrecho contacto con estos productos en su elaboración, por espacio prolongado, y no se encuentran reacciones adversas a ellos. (10).

C A P I T U L O I V

ADSORCION DE LA PIRITONA DE ZINC SOBRE EL PELO Y LA PIEL.

La piritiona de zinc, (1-óxido-2-piridinatiol de zinc), ha sido probada como un agente anticasca efectivo; actualmente se venden en el mercado varios tipos de shampoos medicinales conteniendo este compuesto. Existe información disponible acerca de sus efectos antiseborreicos, antibacterianos y fungicidas, así como evaluaciones de su eficiencia clínica. Hay publicaciones toxicológicas que atestiguan su seguridad en usos prácticos. Sin embargo, la piritiona de zinc, adsorbida por el pelo y la piel, desempeña un papel importante en su acción anticasca, y es poco lo que se sabe acerca de su comportamiento de adsorción sobre el pelo y la piel. (75). Para esta análisis, se preparó una piritiona de zinc, identificada: S a partir de una tiourea etiquetada S e incorporada en una formulación de shampoo. Se determinó entonces la adsorción de la piritiona de zinc sobre el cabello y la piel, como una función del tiempo, pH, concentración y temperatura empleando una técnica de trazadores de radio.

Experiencia.

Materiales. Se sintetizó 1-óxido-2-piridinatiol de zinc, marcada ^{35}S , (abreviada por ^{35}S -ZPT ó ZPT), a partir de tiourea etiquetada ^{35}S , de acuerdo al método de Shaw.

Este producto crudo, fué purificado por recristalización repetitiva a partir de dimetilformamida seguida de secado al vacío. La pureza fué verificada por cromatografía de capa fina de radio, y por mediciones del punto de fusión. Se encontró que el producto era químicamente y radioquímicamente puro, cuya actividad específica fué 0.9lm Ci/mmol. La muestra pura se incorporó dentro de la siguiente formulación de shampoo. (75).

surfactantes aniónicos *	20.0
glicerina	5.0
^{35}S -ZPT	0.1-3.0
perfume	q.s.
agua destilada	100.0

* Lauril sulfato de trietanolamina

Aplicación al cabello humano.

- a) Adsorción: Se sumergió una trenza virgen de cabello humano de 150 mg y 5 cm en 10 ml en una solución de shampoo al 10%, conteniendo ^{35}S -ZPT, de diferentes concentraciones y agitada - por un tiempo dado a una temperatura deseada. La trenza fué enjuagada dos veces con 50 ml de agua destilada durante 15 segundos a 40°C y secada al aire durante toda la noche. La actividad ^{35}S se midió con un contador de centelleo líquido. (75).
- b) Desorción: Una trenza de cabello humano de 150 mg y 5 cm, se sumergió por tres minutos en 10 ml de la solución de shampoo - al 10% con 1% de ^{35}S -ZPT, entonces se enjuagó 2 veces con 50 ml de agua destilada durante 15 segundos a 40°C . La trenza se sometió entonces en forma repetida al agua, con shampoo puro, o crema de enjuague pura, en lugar del shampoo conteniendo ^{35}S -ZPT, bajo condiciones similares a las descritas anteriormente, se determinó también la radioactividad de S.

Aplicación a ratones sin pelo.

Un ratón sin pelo fué bañado con un shampoo puro el día precedente al experimento. El ratón fué anestesiado por exposición a una mezcla de éter y cloroformo, y sumergido en 200 ml de solución de shampoo al 10% conteniendo ^{35}S -ZPT, y agitado por un tiempo - dado a 40°C . Se enjuagó al ratón dos veces con un litro de agua destilada durante 15 segundos a 40°C . El exceso de agua se limpió con papel toalla.

Después de este procedimiento el ratón fué sacrificado. La piel dorsal del animal fué removida inmediatamente y colocada - sobre papel filtro, con el lado epidermal hacia arriba. La piel aislada fué congelada - secada por 15-24 horas a 20°C . La piel tratada se dividió en cuadros de 1 cm X 1 cm con un escalpelo, y se determinó la actividad ^{35}S .

Aplicación a ratas. (75).

Se bañó a una rata, como se describió previamente, antes del experimento. Se aplicaron sobre el área dorsal de la rata anestesiada 4 gramos de shampoo sin diluir, conteniendo 1% de ^{35}S -ZPT (alrededor de 5 cm X 5 cm).

La rata se enjabonó bien durante un minuto y se enjuagó dos veces con dos litros de agua de la llave, durante un minuto a 40°C . El segundo shampoo se aplicó empleando 3 g de shampoo, y el enjuague se repitió tres veces, como se describe anteriormente. Entonces se limpió a la rata con papel toalla y se procedió a sacrificarla. Una vez sacrificada la rata, se removió la piel dorsal del animal inmediatamente, se colocó sobre papel filtro y se congeló-secó, como se describió antes. Se aplicó a la piel - aislada una tira de cinta scotch (1 cm de ancho y 5 cm de longitud), frotada ligeramente para garantizar la adhesión y entonces arrancada rápidamente de la anterior a la posterior. (75). El procedimiento se repitió varias veces. Se determinó la radioactividad

De la ^{35}S removida por la cinta.

Determinación de la radioactividad.

La radioactividad del ^{35}S -ZPT, adsorbida por el cabello y la piel, o removida por la cinta, se determinó después de agitar la muestra en 1 ml de solvente 350 (packard instrument Co.) a $50-60^{\circ}\text{C}$ durante 5 a 24 horas dependiendo de la muestra. después de congelar la muestra se agregaron a ella 10 ml de instagel. (75).

La radioactividad se determinó con un espectrómetro de centelleo líquido. Modelo Aloka LSC-651, se hicieron correcciones por - templado, por medio de una fuente externa normalizada. La cantidad de ^{35}S -ZPT, adsorbida por el pelo o la piel o removida por la cinta, se determinó a partir de la calibración.

Resultados y discusión.

Efecto del tiempo. La figura 1 muestra el efecto del tiempo en la adsorción de ^{35}S -ZPT, a partir de una solución al 10% del - shampoo cuya formulación se muestra en la sección experimental, conteniendo 1% de ^{35}S -ZPT a 40°C . La temperatura de 40°C se escogió como una estimación razonable para aplicaciones prácticas del shampoo. La cantidad adsorbida por la piel del ratón alcanzó la saturación cerca de dos minutos después de la inmersión en la solución. En el caso del cabello humano, la cantidad adsorbida se incrementó con el tiempo; no se pudo llegar a la saturación dentro del tiempo permitido. La curva para el cabello humano, fig 1, sugiere que el ^{35}S -ZPT se difunde dentro de las fibras del cabello. (75).

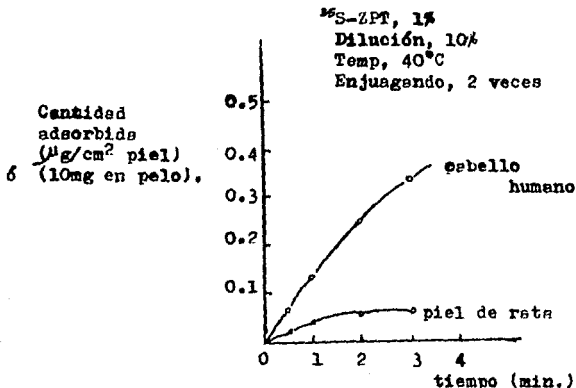


Fig. 1. Efecto del tiempo de adsorción de ^{35}S -ZPT en el cabello humano y piel de rata.

Efecto de la concentración.

La figura 2 muestra el efecto de la concentración del ^{35}S -ZPT en el shampoo, sobre la adsorción en el cabello humano y la piel del ratón sumergidas por tres minutos. El comportamiento de la adsorción para el cabello humano es similar al comportamiento de la piel del ratón. La cantidad adsorbida se incrementa al incrementar la concentración de ^{35}S -ZPT y alcanza la saturación a concentraciones aproximadamente de 1.0% - 1.5%. Este resultado es muy interesante desde el punto de vista práctico. Aunque la concentración de ZPT en una formulación de shampoo sea mayor de 1.0 - 1.5% el exceso de ZPT será lavado sin que haya adsorción sobre la piel o el cabello. (75).

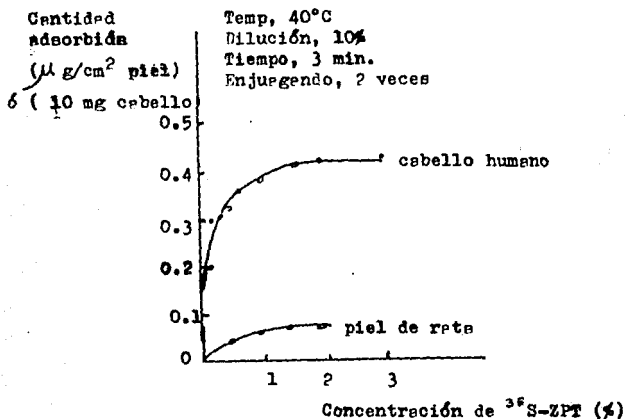


Fig. 2. Efecto de la concentración de ^{35}S -ZPT adsorbida en cabello humano y piel de rata.

Efecto del pH.

La cantidad adsorbida se grafica contra el pH de la solución, en la figura 3. Un decremento en el pH menor de 6.00 ocasiona un gran incremento en la adsorción. En el rango de pH 6.0 - 8.5, la adsorción es independiente del pH. En la región ácido, algo de ZPT disuelto en la forma de 2,mercaptopiridina *N*- óxido, - fué adsorbido más que ZPT sin disolver. (75).

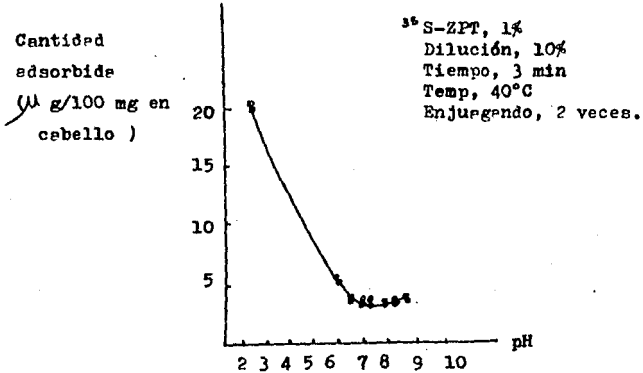


Fig. 3. Efecto del pH contra adsorción de ³⁵S-ZPT en cabello humano, y piel de rata. Efecto de la temperatura.

La figura 4 muestra el efecto de la temperatura de la adsorción de ³⁵S-ZPT dentro del cabello humano, tratado con el shampoo - conteniendo 1% de ³⁵S-ZPT. la cantidad adsorbida se incrementa casi linealmente con aumento de la temperatura de tratamiento. El aumento en ³⁵S-ZPT se debe a la adsorción en altas temperaturas es atribuida principalmente al aumento de solubilidad de ZPT en la solución de shampoo, mejor que la gran hinchazón de fibras de cabello, ya que la temperatura tiene un mínimo efecto sobre la hinchazón del cabello en agua a la temperatura del rango examinado. (75).

Desorción de ZPT adsorbida.

Desde un punto práctico, el uso de ZPT en formulaciones de shampoo, tiene pequeños efectos, si más de la ZPT adsorbida sobre la piel o cabello es fácilmente removida siguiendo una aplicación sencilla de shampoo y/o de un acondicionador. Por esta razón, la conducta de la desorción de ^{35}S -ZPT adsorbida por el pelo humano fué estudiada. La cantidad de ^{35}S -ZPT desorrida por el pelo, disminuyó al 60%, durante el primero o segundo tratamiento y permaneció constante, como muestra la figura 5.

(75).

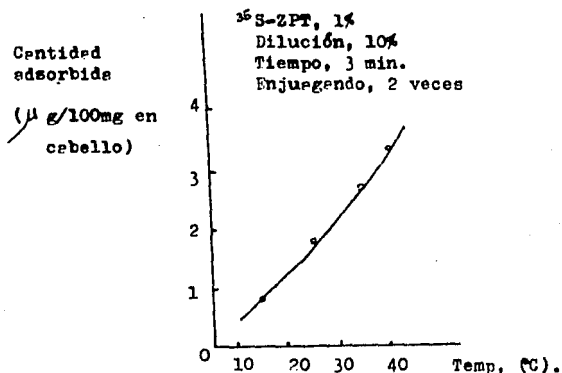


Fig. 4. Efecto de la temperatura contra la adsorción en cabello humano.

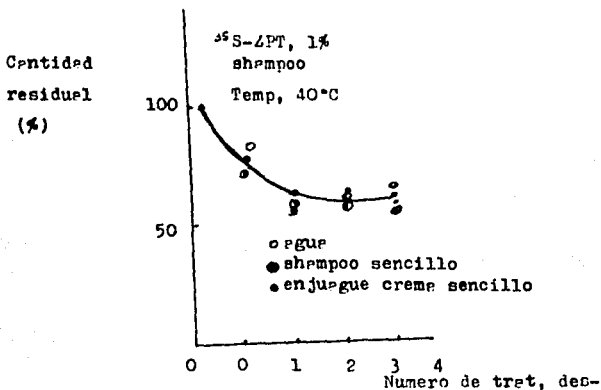
El resultado indica que algo de ZPT fué adsorbida fuertemente por la piel, y que no fué fácil removerla con el tratamiento, ejecutado en este experimento.

De este modo, la acción anticaypa fué mantenida por un período relativamente largo (cerca de diez a quince días), después de la aplicación de un shampoo con oiritiona de zinc.

Efecto de la aplicación repetida. (75).

El uso práctico de un acondicionador es comúnmente usado - después del shampoo, para comunicar suavidad y manejo al cabello, y al mismo tiempo baja la carga eléctrica durante el cepillado. Por esta razón la conducta de la adsorción de ^{35}S -ZPT fué estudiada en ciclos de uso de un shampoo (conteniendo la - de ^{35}S -ZPT) y un acondicionador sencillo. El resultado se muestra en la figura 6 algo de la ^{35}S -ZPT adsorbida, pero la cantidad de ^{35}S -ZPT adsorbida aumenta gradualmente por la aplicación-

Repetida del shampoo conteniendo ^{35}S -ZPT. Esto es muy interesante desde el punto práctico de uso, indicando la importancia de aplicaciones repetidas para la dermatitis seborreica. (75)



después del shampoo. Fig. 5 Desorción de ^{35}S -ZPT en cabello humano.

Evaluación clínica.

El efecto de ZPT concentrada en shampoo con acción anticarpa fué estudiada. La evaluación clínica de shampoos con ZPT contiene niveles de 1%, 1.5% y 2% fué hecha con pacientes con dermatitis seborreica. En el estado inicial el efecto clínico puede que no se aprecie, pero en un estado avanzado fué notado por los pacientes de la prueba. Una diferencia significativa en efectividad puede ser encontrada entre tres niveles del contenido de ZPT. Esto puede dar una relación, en los resultados de la figura 2, donde la cantidad adsorbida de ^{35}S -ZPT es cercana a rangos de concentraciones de 1.0% - 3.0%; en otras palabras, una correlación es vista entre la efectividad y los datos experimentales de adsorción. (75).

Penetración de ZPT en la piel.

Con respecto a la adsorción cutánea en ratas, Okamoto, ha reportado que ZPT no penetra en la piel.

Sin embargo, sea que la ZPT adsorbida esté solo en la superficie externa del estrato córneo o en la dermis, a través de la piel. La profundidad de penetración de la ^{35}S -ZPT adsorbida en la piel de las ratas fué determinada usando la técnica de una-

Cinta adhesiva, la cantidad de ^{35}S -ZPT removida de la piel por cada cinta fué más grande que la primera vez, disminuyendo - rápidamente con cada cinta sucesiva, hasta llegar a cero. Después del cuarto o quinto corte en tiras, no hubo radioactividad de ^{35}S fué detectado en la cinta. (75).

Después de la cinta número diez, no fueron observadas células córneas en la cinta de Jenkins, indicando la remoción completa de estrato córneo. Esto es confirmado, ya que la ZPT del shampoo, es solamente adsorbida en la superficie externa de la piel, entonces ZPT no penetra a través del estrato córneo en la dermis.

Resumen.

La adsorción de ^{35}S -ZPT en el cabello y la piel, fué determinada como una función del tiempo, pH, temperatura, y concentración, usando la técnica del radiotrazador.

El ^{35}S -ZPT incorporado a la formulación del shampoo es adsorbido fuertemente por el cabello y la piel, en su uso práctico, y no es fácilmente removido por una aplicación de shampoo y de acondicionador. La cantidad adsorbida de ^{35}S -ZPT aumenta con el aumento del tiempo, temperatura y concentración, y también por una aplicación repetida del shampoo conteniendo ^{35}S -ZPT.

Una buena correlación ocurre con la efectividad clínica y los datos de la adsorción experimental. (75).

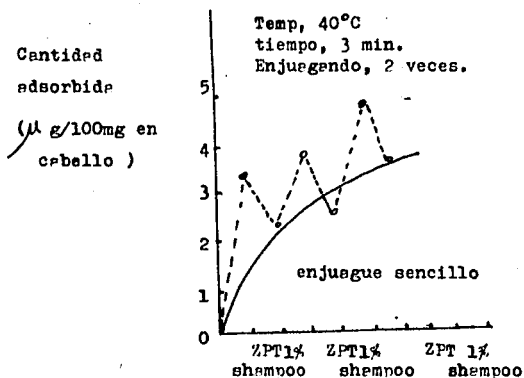


Fig. 6. Efecto de la aplicación repetida contra la adsorción de ^{35}S -ZPT por el cabello humano.

TOXICIDAD AGUDA DE LA PIRITONA DE ZINC EN LAS CELULAS IN VITRO DE LA PIEL HUMANA

T. C. Priestley y J. C. Brown

Departamento de dermatología, Universidad de Edimburgo, la Enfermería real, Edimburgo, Escocia

Resúmen

La piritiona de zinc, introducida en los cultivos de rápida proliferación NCTC 2544, en células epiteliales y fibroplastos normales de la piel humana tuvieron un rápido efecto citotóxico, aún a muy bajas concentraciones (0.1-0.5 g/ml); no había supresión dependiente de dosis de la proliferación de célula y ninguna interferencia aparente con la mitosis. (58).

La piritiona de sodio tuvo un efecto similar. El óxido de zinc y el Sulfato de zinc eran por lo menos 100 veces mejor tolerados que la piritiona de zinc, pero ningún efecto estimulatorio en el crecimiento de la célula fue detectado con bajas concentraciones de cualquier compuesto. Estos resultados sugieren que la acción de la piritiona de zinc contra la caspa es más probable que surja a partir de una toxicidad no específica de las células epidérmicas que por un efecto anti-mitótico o remediando una deficiencia local de zinc. (58).

La piritiona de zinc es el ingrediente activo en varios shampoos utilizados para controlar la caspa. Existe una evidencia convincente de que tales shampoos son efectivos, pero el mecanismo de su acción es desconocido. Dos posibilidades parecen de investigación importante: primero, que la piritiona de zinc tiene un efecto anti-mitótico directo sobre las células epidérmicas, como el Disulfuro de Selenio, otro agente utilizado en los shampoos anti-caspa; y segundo, que el zinc exógeno, aplicado al cuero cabelludo, remedia una deficiencia local de ese elemento, ya que la deficiencia de zinc produce una variedad de anomalías, incluyendo escamadura en el epitelio de queratinización. Por lo tanto, si damos piritiona de zinc y otros dos compuestos de zinc a cultivos de células y fibroplastos de rápida proliferación en piel humana normal, por lo que cualquiera efectos inhibitorios o estimulativos sobre la proliferación, podrían ser identificados y además estudiados. (58).

Métodos

Dos extensiones de fibroblastos de la piel humana, HSP8 y HS F10 en porciones de 7-17, eran aquéllas utilizadas en un trabajo previo; las células epiteliales de piel humana NCTC, fueron obtenidas de los laboratorios de flujo, en Irvine, Escocia.

La piritiona de zinc fue proporcionada en un 48% de suspensión acuosa y la piritiona de sodio en un 40% de solución acuosa.

Para cada experimento de proliferación, fueron fijados hasta 32 cultivos de réplica en frascos de plástico, utilizando alícuotas de aproximadamente 1×10^7 células, (día 0).

Cuatro frascos fueron utilizados para cada concentración de droga, mas dos grupos de cuatro controles. En el día 1, todos los medios fueron reemplazados, y en el día 3, un grupo de control fue utilizado para las cuentas de células.

Los otros frascos recibieron el vehículo, conteniendo la concentración apropiada de droga. Cada droga fue disuelta o dispersada en agua destilada, y los cultivos de control recibieron sólo agua destilada. (58).

En el día 4 todo el vehículo fue reemplazado y en el día 5 las cuentas de células fueron hechas en todos los frascos. El incremento de todas las células en cultivos recibiendo droga fue expresado como un porcentaje del incremento principal en los controles de los días 3-6. Fueron recuperadas cerca de 1.2×10^8 células de los cultivos de control, que representa más de un décimo de incremento en el día 0.

En otros dos experimentos para probar la estimulación de crecimiento por medio de Sulfato de zinc, fueron hechos varios intentos para disminuir la concentración de zinc en el medio de control estándar, ya que éste puede satisfacer los requerimientos de zinc de las células. (58).

Resultados

Los resultados de varios experimentos están superimpuestos en la Fig. 1. Las curvas muestran una declinación aguda en proliferación con 0.1-0.5 g/ml de piritiona de zinc para ambos, fibroblastos y células epiteliales HSP8; un experimento con fibroblastos HSP10 dio un resultado similar. Las inspecciones de cultivos con fase microscópica de contraste sugirieron que las concentraciones de 1.10 y 50 g/ml eran rápidamente letales y en 0.5 g/ml muchas células eran irreversiblemente dañadas dentro de las 2 horas de la adición de la droga. (58).

Sólo el 60% de las células recuperadas en el día 6, después del tratamiento con 0.1 g/ml estaban todavía viables. Las células expuestas a bajas concentraciones de piritiona de zinc parecieron no ser afectadas aparte de los fibroplastos dañados a 0.05 g/ml, lo que no disminuyó la cuenta de células final y la viabilidad fue de un 93%, como en los controles. En estas mitosis de cultivos parecen proceder normalmente, y no se presentó inhibición ni estimulación de proliferación. La piritiona de Sodio no tuvo efecto a 0.1 g/ml, pero era tóxica a 0.5 g/ml y altas concentraciones. La suspensión de sulfato y óxido de zinc no tuvo efecto sobre los fibroplastos HLF5 aún a 10 g/ml, pero se comprobó en proliferación significativamente a 50 g/ml. La piritiona de zinc, con una solubilidad acuosa de 15 ppm. estaría en solución excepto a 50 g/ml. En otros tres experimentos para probar la estimulación de crecimiento por zinc, las bajas concentraciones de sulfato de zinc (0.27-0.7) no tuvieron un efecto perceptible sobre las células NGTC 2544 desarrolladas en un medio estándar, sobre fibroplastos crecidos en un medio conteniendo 10% de suero, donde el crecimiento fue solo del 50% de éste en un medio estándar con 10% de suero completo, o sobre fibroplastos crecidos en un medio conteniendo solo el 3% de todo el suero, donde el crecimiento fue reducido a un 40% de éste en un medio estándar. (58).

Discusión

La piritiona de zinc era originalmente añadido a los champoos anti-caspa por sus propiedades antimicrobiales, pero una etiología microbiana para la caspa es ahora desagradable. El disulfuro de Selenio, otro ingrediente de los champoos para la caspa suprime la mitosis en las células epidérmicas del cuero cabelludo, y parece que la piritiona de zinc puede actuar de la misma forma. Mientras los fibroplastos no son directamente relevantes a la etiología de la caspa, sus respuestas a diferentes drogas se asemejan a aquellas de las células epidérmicas, e.g. el crecimiento de ambos in vitro, es estimulado por la hidrocortisona y la síntesis de DNA es inhibida por el metotrexato; sin embargo, los fibroplastos pueden ser desarrollados y seriamente mantenidos sin dificultad. El efecto de la piritiona de zinc sobre ambos tipos de célula, fue de una densa citotoxicidad, muy diferente de la supresión dosis-relacionada de la proliferación de la célula, causada por el Salicilato de Sodio, por ejemplo, en los mismos fibroplastos, y sin el arresto mitótico visto en el fibroplasto y cultivos NGTC 2544 tratados con griseofulvina. La toxicidad ocurrida en las concentraciones bajo esos microorganismos de inhibición y nuestra omisión a reproducirla con otros dos compuestos de zinc, indicaron que la monosidad de la piritiona era responsable. Esto fue confirmado cuando la piritiona de sodio tuvo un efecto tóxico similar. (58).

La segunda posible acción de la piritiona de zinc era corregir - una deficiencia de zinc en el cuero cabelludo, ya que la deficiencia de zinc puede causar mal funcionamiento de ambos componentes de piel, mesenquimal y epitelial. Los síntomas clínicos de la deficiencia de zinc en la acrodermatitis enteropática están asociados con una reducción en el zinc de plasma de cerca de un 50%. - Los tres compuestos de zinc fallaron en mejorar el crecimiento de la célula. Aún cuando la concentración de zinc del medio fue reducida en un 50% por diálisis, los suplementos del sulfato de zinc no tuvieron efecto. Por lo tanto, sin tales medidas extremas como añadir un agente al medio de cultivo, ha sido imposible duplicar el requerimiento de zinc de la piel en el cultivo de células. Sin embargo, la severidad de la citotoxicidad producida por la piritiona de zinc hace la corrección de una deficiencia de zinc hipotética parece menos probable en la caspa. (58).

La explicación debe ser que la exposición a los shampoos es - tan breve, y la afinidad de la piritiona de zinc con la piel tan baja, que la absorción es omitida. Algunos elementos de los shampoos o de la piel en si, pueden bloquear la absorción por la piel o reducir la citotoxicidad de la piritiona de zinc.

El resultado de este trabajo, por lo tanto, es que ninguna acción antimitótica específica de la piritiona de zinc ha recibido apoyo de las pruebas en las células de la piel in vitro. En su lugar, los datos mostraron que la piritiona de zinc podría actuar - reduciendo el número o volumen de las células epidérmicas del cuero cabelludo por una toxicidad no específica, tal vez relacionada a la alta actividad del compuesto contra las bacterias celulares, pero esto sólo ocurriría si penetrara de la córnea del estrato. Una posibilidad diferente, no probada, es que la piritiona de zinc puede suprimir la caspa reaccionando a través de su mohocidad - sulfúrica con las proteínas de queratina de las capas epidérmicas muertas: esta reacción en sí misma, bloquean además, la penetración dentro de la epidermis y protegen las células vivas del daño. (58).

Toxicología.

En ratas machos se aplica la prueba oral aguda de 24 horas LD50, y es 200mg/kg de piritiona de zinc.

En forma concentrada, es irritante de la piel, y extremadamente irritante en los ojos de los ratones. (56).

La piritiona de zinc, no es ningún sensibilizador alérgico. Exámenes de toxicología adicionales de piritiona de zinc como dispersión al 48%, han sido conducidos en diferentes especies de animales, incluyendo monos y por varias rutas de administración.

Precauciones de manejo.

La dispersión al 48%, puede causar irritaciones de piel y ojos, cuando su uso ha sido prolongado o repetido. En polvo, (dispersión seca), puede causar irritación de las membranas mucosas y de la tracción respiratoria. (74).

Esta sustancia deberfa ser manejada con las precauciones correspondientes a su tancias químicas industriales:

- a) Evitar inhalación, ingestión o contacto prolongado con piel y ojos.
- b) Usar lentes protectores y guantes.
- c) Si el contacto con la piel ocurre, lavar muy bien con jabón y agua.
- d) En caso de haber contacto con el ojo, lavarlo muy cuidadosamente, pasando agua cada 15 minutos, y acudir al médico.
- e) Evitar el contacto con materiales comestibles.
- f) No reusar contenedores vacíos. Destruyfrlos mediante el enterramiento en una zona apropiada, o por incineración.
- g) Permanecer alejado del humo y vapores que se desprenden.
- h) Si se derrama, no vaciar la sustancia hacia el drenaje, ó la tuberfa pública de agua.

LOS EFECTOS DE UN SHAMPOO CONTENIENDO PIRITIONE DE ZINC EN EL CONTROL DE LA CASPA

H. Marks, A.D. Pearse y A.P. Walker

Resumen

Treinta y dos sujetos que sufrían de caspa, participaron en un estudio en el que la mitad de la cabeza era lavada con un shampoo conteniendo 1% de piritione de zinc (ZPT) y la otra mitad era lavada con el mismo shampoo sin ZPT. A cuatro grupos, - de ocho sujetos cada uno, se les aplicó el shampoo una, tres, - seis o nueve veces. Las clasificaciones clínicas de la caspa de cada mitad de la cabeza fueron hechas 4 días después de la última aplicación en cada grupo, cuando los ejemplos de la biopsia del cuero cabelludo eran también tomadas de cada mitad de la - cabeza. Las medidas del índice de clasificación, (LI), densidad epidérmica principal (MET), y evaluación de los números de PAS y microorganismos positivos, fueron hechas en las muestras de la biopsia. (47).

Hubo una reducción progresiva de la caspa en los lados de la cabeza tratadas con el shampoo ZPT, las diferencias relativas a las áreas placebo-tratadas eran estadísticamente significativas después de tres, seis y nueve aplicaciones. No hubieron diferencias significativas en LI entre los grupos de tratamiento y el MET mostró una variación de acuerdo al tratamiento y al número de aplicaciones. Hubo una reducción significativa en el número de microorganismos PAS-positivos sobre las áreas tratadas con ZPT. (47).

Varios estudios han demostrado que los shampoos conteniendo ZPT son agentes efectivos para el tratamiento de la caspa. Aunque fué originalmente formulado por sus propiedades antimicrobiales, ha sido también sugerido que el ZPT puede actuar como un agente citostático cuando se utiliza en el tratamiento - de la caspa. El trabajo descrito aquí intenta proporcionar además, un conocimiento profundo sobre el mecanismo de acción del ZPT en la caspa. (47).

Métodos:

Ciento siete sujetos voluntarios que han respondido a los anuncios o advertencias de las víctimas de la caspa, fueron - examinados por observadores entrenados y experimentados para evaluar la cantidad y severidad de la caspa. Se les pidió a los voluntarios que no lavaran su cabeza durante 4 días antes del examen. Los voluntarios que habían sufrido siempre de dermati - tis seborreica o psoriasis, o quienes se estaban arriesgando

Con el tratamiento por la condición del cuero cabelludo, o quienes pensaban teñirse o hacerse permanente en el pelo, fueron excluidos de la prueba, así como las mujeres embarazadas o las madres enfermeras. Fueron seleccionados sesenta voluntarios, procediendo con un shampoo suave e instruidos para usarlo exclusivamente dos veces a la semana durante dos semanas, excepto en los últimos cuatro días. Un día antes de que comenzara la prueba, treinta y dos sujetos fueron seleccionados sobre la base de la severidad de la caspa, dándosele preferentemente a aquellos que tenían una marca de caspa en toda la cabeza mayor o igual a 32. La caspa era evaluada separadamente en una escala de 0-4 sobre los cuatro cuadrantes del cuero cabelludo para la descripción del cuadrante afectado y en una escala 1-5 para la severidad de la caspa en cada cuadrante. Para cada cuadrante la marca para el área era multiplicada por la marca de la severidad y estas dos marcas por los dos cuadrantes sobre un lado y eran añadidos juntos. (47).

La máxima marca posible para un lado del cuero cabelludo era de $4 \times 5 \times 2 = 40$.

El panel consistía de cuatro grupos de ocho pacientes con caspa. Cada grupo recibió un número diferente de tratamientos con shampoo (uno, tres, seis o nueve) antes de su última evaluación de la caspa. Los sujetos fueron asignados por lo que dieciséis recibieron un shampoo comercial conteniendo ZPT en el lado derecho de la cabeza durante todo el período apropiado de tratamiento, con el mismo shampoo de placebo siendo aplicado en el lado alterno. Los otros dieciséis recibieron shampoo con ZPT en el lado izquierdo y shampoo de placebo en el derecho. Los treinta y dos sujetos fueron casualmente distribuidos con lo que las marcas iniciales de caspa, el número de cada sexo, y las edades de los individuos en cada grupo fueron, lo más posible, nivelados entre listas de tratamiento y tratamiento. Ambos tratamientos y nivelaciones llevados a cabo con doble pretexto. (47).

La aplicación del shampoo se llevó a cabo en el día 0 (treinta y dos sujetos), los días 4 y 7 (veinticuatro sujetos), los días 11, 14 y 18 (dieciséis sujetos) y los días 21, 25 y 28 (ocho sujetos). La aplicación del shampoo fue realizada por neuqueros profesionales y los participantes no se lavaban en casa durante el transcurso del estudio. La organización de las evaluaciones de la aplicación del shampoo fueron llevadas a cabo por el personal de Life Science Research. (47).

Cada tratamiento en la mitad de la cabeza consistía de dos aplicaciones por separado de 5 ó 10 ml de shampoo, la cantidad total variaba entre los sujetos de acuerdo al largo y densidad del cabello. Para cada individuo la cantidad de shampoo permaneció constante para todos los tratamientos, e iguales cantidades fueron aplicadas a cada lado de la cabeza. (47).

Cada aplicación de shampoo era seguida por un cuidadoso enjuague del area, con un spray de agua tibia, y después de la segunda aplicación, el exceso de agua era quitada con una toalla. El procedimiento era entonces repetido usando el producto alternativo del otro lado de la cabeza, quitando el exceso de agua con una segunda toalla. (47).

En cada grupo la caspa era evaluada 4 días después de la aplicación final. Para todos los sujetos, la remoción de la muestra de biopsia terminaba su participación en el estudio. Ningunas muestras de biopsia eran tomadas antes de comenzar el tratamiento de shampoo. (47).

Tratamiento de las muestras de Biopsia

Cada especimen fue ordenado por exceso de grasa y dividido en dos.

La mitad fue incubado a 37°C en un vehiculo mínimo esencial conteniendo 1 μCi de Timidina por cm^3 de vehiculo. Después de 4 horas de incubación, cada especimen fue fijado en un 10% de formalin durante 24 horas y procesado en parafina.

5 μm en secciones fueron preparadas y después cubiertas con una emulsión fotográfica de Ilford K2, expuesta en la obscuridad a 4°C durante 14 días, desarrolladas, fijadas y decoloradas con hematoxilina y eosina, antes de contar las células marcadas supra-basal y basal y expresando éstas como un porcentaje del número total de células basales (índice de evaluación).

Todos los procedimientos y las evaluaciones clínicas y de laboratorio fueron realizadas de una manera "a ciegas". (47).

Resultados

La figura 1 es un punto múltiplo del curso de las diversas medidas evaluadas en este estudio contra el tiempo. (47).

Muestras de Biopsia

Los resultados están mostrados en la tabla 2. Un análisis del plan de variación fue utilizado para examinar las diferencias significativas entre los dos tratamientos, medidos en cuatro tiempos en un subgrupo de ocho individuos cada vez. Este procedimiento saca la influencia de la variación sujeto a sujeto. No se encontraron diferencias significativas estadísticamente, indicando que no había un efecto de tratamiento significativo en el índice de evaluación. (47).

Principal Densidad Epidérmica

Los resultados fueron sujetos a análisis de procedimiento de variación como se utilizó para los índices de evaluación. Este análisis indicó que habían efectos de tratamiento y lavado e.g. Met varió con el tratamiento (ZPT/placebo), y también con el número de lavadas (en ambos grupos ZPT/placebo)

Anotaciones microbiológicas

Los resultados son mostrados en la tabla 4. Asumiendo que el tratamiento ZPT no hubiera causado un grado peor, la diferencia en los grados PAS era significativa para ZPT después de tres y seis aplicaciones. (47).

Discusión

Los resultados muestran que el shampoo conteniendo ZPT fue clínicamente efectivo en la reducción de la caspa, comparada con el tratamiento con el shampoo de placebo. Los tratamientos profesionales de shampoo son más cuidadosos que las aplicaciones particulares de shampoo. Esto tendería a disminuir las diferencias entre los tratamientos de placebo y ZPT, dando más confianza a las diferencias significativas observadas estadísticamente en este estudio.

El índice de evaluación (LI) refleja la proporción de células en la epidermis, las cuales están en la síntesis de DNA de la división de células. En tales irregularidades como la esoriasis y las condiciones eczematosas incluyendo la dermatitis seborréica, la proporción de renovación epidérmica, tiene deficiencias pero permanece una estimación simple y re-expuesta. Los valores LI para la piel determinadas en nuestro laboratorio permanecen en la proporción 5-8%. (47).

en la piel afectada por psoriasis, dermatitis seborreica y muchas otras condiciones eczematosas, regularmente encontramos valores LI de 15-30%. En este estudio, los valores principales LI en los sujetos expuestos al shampoo con ZPT tuvieron una proporción de 4.4 a 14.9 y 6.3 a 13.7 en el estudio del placebo, con ninguna diferencia significativa entre los tratamientos o con relación al número de tratamientos. (47).

Durante el curso del experimento, los resultados indicaron una reducción en LI. Al final del estudio, los grados clínicos de la caspa indicaron que el shampoo conteniendo ZPT era considerablemente más efectivo en la reducción de la caspa que el shampoo de placebo, aún cuando no habían diferencias significativas entre los índices de evaluación después de nueve aplicaciones de shampoo. Sin embargo parecía que toda la reducción en LI observada no podía ser causante del resultado clínico, ya que el grupo del placebo no mostró cambio en el grado de la caspa. MET mide la densidad de la epidermis viable total desde la base hasta la superficie de la capa de células granulares. Cuando se mide en términos absolutos, como en este estudio, es una expresión de medida de existencia de células epidérmicas, medida de la célula epidérmica, y o edema intercelular (espongiosis). En condiciones eczematosas, todos estos factores pueden cambiar, y MET sólo refleja todo el progreso del trastorno en vez de la medida de la existencia de células epidérmicas. (49), (51). Virtualmente todas inflamatorias de la piel están asociadas con una proporción incrementada de producción de células epidérmicas. La proporción de la producción de células epidérmicas disminuye durante la resolución de dichas condiciones sin hacer caso de si la acción del compuesto utilizado en el tratamiento tiene una acción citostática o no. Es difícil estar completamente seguros de que un compuesto que mejora una dermatosis inflamatoria, está o no actuando a través de un mecanismo citostático. Sin embargo, cuando el efecto clínico terapéutico, el LI y otras medidas disminuyen paralelamente, como en este estudio, es mucho más probable que la disminución observada en proporción con la producción de células, sea un fenómeno secundario. Una disminución inmediata a un valor LI normal o anormal sería sugestivo de un efecto citostático primario. La naturaleza gradual de la declinación en la proporción de la producción de células epidérmicas observada aquí está más a favor de que esta disminución sea un fenómeno secundario. (47), (51).

Sería notado que no existe una buena relación entre la evaluación clínica y la producción de células epidérmicas. El objetivo de la tasación microbiológica era obtener una evaluación semi-cuantitativa del número de micro-organismos existentes sobre la superficie del cuero cabelludo y en los folículos. (47).

Nosotros esperaríamos grados individuales de 0-1 de la piel normal, y de 1-3 del cuero cabelludo afectado por la caspa o la dermatitis seborréica. El shampoo ZPT redujo los organismos *P.* a un grado significativo relativo al shampoo de placebo: no había una diferencia significativa en efecto sobre los organismos Gram-positivos.

Creemos que los descubrimientos reportados aquí demuestran que el mejoramiento en el grado clínico de la caspa se correlaciona mejor con la reducción en el número de microorganismos fermentados en la piel del cuero cabelludo, que con los parámetros de la proliferación de las células epidérmicas escogidas, y estamos de acuerdo con Shuster (1984) que existe muy poca evidencia de que el ZPT tiene un efecto citostático cuando es utilizado en shampoos en el tratamiento de la caspa. (47), (51).

Eficacia Anti-caspa del ZPT

La comparación de las marcas principales de la caspa (tabla 1) muestra una reducción progresiva en los grados de la caspa para los lados de la cabeza tratadas con un shampoo conteniendo ZPT. En contraste, los grados de la caspa para los lados de la cabeza tratadas con un shampoo de placebo (sin ZPT) permanecían relativamente constantes. La diferencia entre los shampoos era significativa después de tres tratamientos de shampoo, y altamente significativa después de seis y nueve tratamientos de shampoo. (47).

CAPITULO V

METODOS ABREVIADOS PARA LA EVALUACION DE AGENTES ANTICASPA

Sinopsis.

A continuación se describen dos programas con los que puede evaluarse la eficacia de agentes anticaspas, en grupos de 10 personas. El primer programa consiste en la aplicación de shampoo dos veces por semana, durante tres semanas, con una graduación o calificación clínica y un conteo de corneocitos (cuantificación de las células que se descaman) una vez por semana y otro una semana después del tratamiento. En el segundo se aplica el agente diariamente durante 5 días de la semana por un período de 3 semanas. Los conteos de corneocitos y la graduación clínica se efectúan a los 4, 8 y 12 días después de la última aplicación. (72). La técnica del conteo de corneocitos puede aplicarse a los dos programas para evaluar los agentes citostáticos con sujetos sin caspa. (72).

Introducción.

La evaluación de preparaciones anticaspas ha estado imbedida por la falta de métodos normalizados y especialmente por la falta de métodos confiables. Los métodos comunes de apreciación son la visualización burda. Es altamente sorprendente el hecho de que diferentes observadores no concuerden cuando evalúan el mismo agente. (72).

Recientemente describimos un procedimiento objetivo para cuantificar las células corneocitos descamadas y demostramos su utilidad para la evaluación de agentes anticaspas. Este procedimiento, el conteo de corneocitos, emplea un detergente no iónico para muestrear una área definida del cuero cabelludo. El detergente dispersa las células corneocitos colectadas y permite que sean contadas en un hemocytómetro. El conteo de corneocitos agrega objetividad a la evaluación de agentes anticaspas, pero no sustituye a una evaluación clínica cuidadosa. En la caspa hay un mayor desprendimiento de células y una mayor cantidad de escamas visibles. El conteo de corneocitos mide la cantidad de células mientras que la graduación clínica mide la cantidad de escamas.

Hemos demostrado previamente que la aplicación de agentes anticaspas efectivos dos veces por semana durante un mes da por resultado un decremento significativo en los conteos y en la graduación clínica. En este reporte describiremos dos modificaciones, principalmente, la aplicación diaria de shampoo durante 10 días y la aplicación 2 veces por semana durante 3 semanas. Además, también pueden estudiarse los agentes que ejercen efectos citostáticos en sujetos libres de caspa, midiendo el efecto en el conteo de corneocitos y empujando los dos programas. (72).

Graduación clínica.

El sistema de graduación clínica, basado en una escala de 0 a 10, fué descrito con anterioridad. La cantidad de escabación se estima cepillando el cuero cabelludo en diferentes áreas con una hoja de dientes de madera. Los sujetos no deben haber usado un agente activo durante un mes. La graduación del pretratamiento se hace cuatro días después de un shampoo ligero. Los equipos para prueba están formados por 10 sujetos con caspa en grado 5 o mayor (el grado 4 representa caspa ligera y el 5 moderada). (72).

Conteo de corneocitos.

Este procedimiento se ha descrito con anterioridad. Se coloca 1 ml de Triton X-100 amortiguado al 0.1% en una capa de vidrio de 3.3 cm² que a su vez se coloca sobre una área del cuero cabelludo en la que se ha eliminado el pelo. La superficie se frota un minuto con una varilla de teflón y se aspira el fluido lavado, se repite el procedimiento y se mezclan las dos muestras. La suspensión de células se arita mecánicamente y las células se cuentan en un hemocitómetro Fuchs-Rosenthal. El conteo se hace en un sólo lugar pues ya hemos demostrado que los conteos no varían de una a otra área. (72).

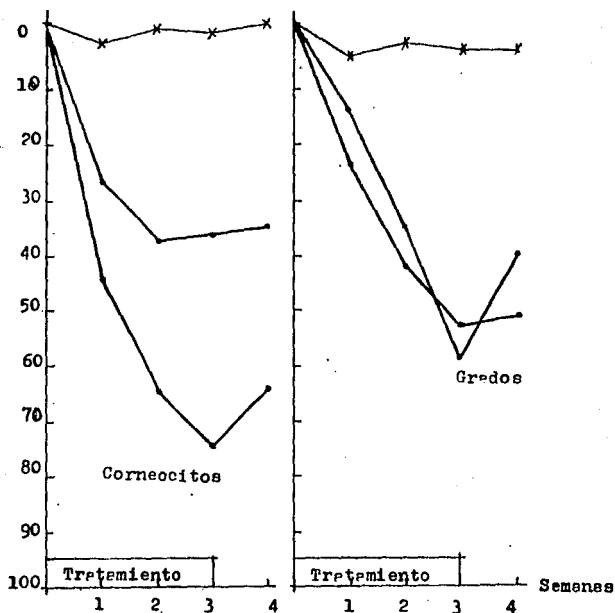
Estadísticas.

Como los conteos de corneocitos tienen una distribución normal logarítmica, los valores se transforman en logaritmos y se expresan como el conteo medio geométrico por centímetro cuadrado. Las graduaciones medias se calcularon aritmeticamente. La significación estadística para la reducción del conteo de corneocitos se mide por la prueba "T" de los estudiantes. Shampoo dos veces por semana-programa de tres semanas.

El protocolo se delinea en la tabla I.

Se emplean dos pretratamientos de shampoo ligero para conseguir los niveles de referencia. Entonces se aplica a los sujetos el shampoo 6 veces, dos por semana, las graduaciones y los conteos se hacen en los días 0, 7, 14, 21, siempre 4 días después del último shampoo. Se reanudan los shampoos ligeros en los días 22 y 24 con una evaluación final el día 28. En la figura 1 y tabla II se muestran los resultados obtenidos con tres agentes. El shampoo ligero no produce cambios en la graduación clínica o en el conteo de corneocitos se observa una reducción evidente en los conteos y graduaciones en una semana con la aplicación de sulfuro de selenio (Se₈) al 2.5% y piritiona de zinc (ZPT) al 2%. (72).

Porcentaje
de reducción



Representación gráfica de los datos de la tabla 1, expresada como porcentajes de reducciones del nivel original.

Efectividad de ambos shampoos.

Gredos y conteo del decremento significativo después de 1 semana de usar el shampoo:

- (x) control
- (°) 2% ZPT
- (•) 2.5% SeS.

Con ZPT el conteo de corneocitos cae de la media geométrica de 1074000 células/cm² a 677 000 células /cm² al final de tres semanas. Y permanece una reducción significativa una semana después del tratamiento (695 000 células/cm²). El sulfuro de selenio produce una reducción aún mayor para la tercera semana (el conteo cayó de 1 205 000 a 340 000 células /cm²). El conteo de corneocitos una semana después del tratamiento fue 444 000 células/cm². Ambos agentes producen un marcado decremento en las graduaciones clínicas. Con ZPT la graduación clínica empezó a incrementarse una semana después del tratamiento, mientras que con el SeS no hubo evidencia de recaída. (72).

Comentario.

Este ensayo se aproxima a la manera en la cual un paciente debe usar normalmente el producto. Vemos en él un procedimiento disponible para determinar la eficacia de formulaciones terminadas.

Programa de shampoo intensivo.

El producto se detalla en la tabla III. Se aplica shampoo al cuero cabelludo 10 veces en un período de 12 días (5 días por semana durante 2 semanas). Los conteos de corneocitos y las graduaciones se hacen en el día 0 y entonces 4, 8 y 12 días después del último shampoo. No se aplica shampoo al cuero cabelludo durante estos 12 días posteriores al período. Cuatro días después del último shampoo (tabla IV), ambos 1% de ZPT y 2.5% de SeS producen reducciones altamente significativas en los conteos y graduaciones. (72).

Sin embargo, 8 días después del último shampoo los conteos de corneocitos y las graduaciones clínicas en aquellos sujetos tratados con ZPT había retornado a los niveles de pretratamiento, mientras que el SeS aún era altamente efectivo. En el caso del shampoo con 2.5 de sulfuro de selenio, los conteos y graduaciones eran aún significativamente menores a los doce días después del último shampoo.

Comentario.

Con este procedimiento intensivo la efectividad puede evaluarse en 18 días (en el 4^o día después del tratamiento). Una prueba completa dura un mes (12 días después del tratamiento). Estos dos programas se adaptan bien para comparaciones de efectividad, especialmente con respecto a la persistencia de la acción. Sirve como una prueba rápida para cernir nuevos agentes y evaluar cambios en las formulaciones, cualquiera que sea el vehículo o la concentración de los ingredientes activos. (72).

Cuando el procedimiento se acorta a solo 5 shampoos diarios, ni el ZPT ni el SeS fueron efectivos.

La aplicación intensiva del shampoo también puede revelar posibilidades de producir irritación. En ese caso el conteo de corneocitos aumentará en lugar de disminuir. (72).

Evaluación de los efectos citostáticos en sujetos sin caspa.

La mayoría, pero posiblemente no todos, los agentes que producen beneficios en la caspa producen un efecto citostático; ellos reducen la velocidad con que la epidermis produce células corneocitos. Debe ser posible, entonces, demostrar un decremento en la proliferación de la epidermis en sujetos sin caspa, empleando como único elemento de medición el conteo de corneocitos.

Evaluamos los shampoos ZPT y SeS en sujetos sin caspa, cuyas graduaciones clínicas fueron de 3 y menores, con el programa de tratamiento 2 veces por semana. Doce sujetos emplearon un shampoo ligero, 13 usaron ZPT al 2%; y 12 usaron SeS al 2.5%. En el programa de aplicación intensiva de shampoo, se dividieron 32 sujetos en tres grupos y evaluados respectivamente con un shampoo ligero; ZPT al 1%, o SeS al 2.5%. Con el programa de aplicación 2 veces por semana, ambos el ZPT y SeS disminuyeron significativamente la producción de células corneocitos (tabla II y IV). El ZPT al 2% produjo una reducción significativa en una semana del conteo de corneocitos que aún era aparente una semana después del tratamiento. (tabla II). El SeS produjo una reducción aún mayor, reducción del conteo de corneocitos de 779 300 a 319 400 células/cm² en tres semanas y a 348 300 células/cm² una semana después del tratamiento. (tabla II).

En el programa de shampoo intensivo, 4 días después de 10 shampoos con ZPT al 1% hubo una reducción significativa en el conteo de corneocitos (de 650 300 a 249 800). A los 8 días el conteo medio había regresado al nivel original. Por otra parte el SeS al 2.5% produjo un decremento en el conteo de corneocitos, que permaneció significativamente menor a los 8 y 12 días después del shampoo (tabla IV). (72).

Comentario.

Se obtuvo el mismo patrón de reducción de corneocitos, con ZPT y SeS, en sujetos con caspa y sin caspa. Ya que los sujetos con grados menores de 5 son alrededor de 5 veces más numerosos que los sujetos con caspa de moderada a severa, es ventajoso emplear estos métodos en la evaluación de agente que ejercen su efecto a través de la actividad citostática. (72).

Discusión.

Nuestro objetivo ha sido idear ensayos simples y fáciles de trabajar para la evaluación de agentes anticaspa. Los agentes que verdaderamente afectan a la caspa deben hacer algo más que simplemente eliminar las escamas. Con cualquier surfactante, la aplicación diaria de shampoo o cualquier otro día, eliminará las escamas tan pronto como se formen; la condición únicamente se hace invisible. Los agentes que afectan el proceso básico, deben también suprimir la producción de células corneocitos o evitar que se formen grandes escamas con ellas. En sujetos con caspa empleamos tanto el método subjetivo de la graduación clínica como el método objetivo del conteo de corneocitos. El programa de dos veces por semana durante 3 semanas fué utilizado para la evaluación de formulaciones finales, mientras que el programa de shampoo intensivo tal vez se adapta mejor a la evaluación de cambios en las formulaciones. Los agentes citostáticos pueden evaluarse con ambos programas en sujetos sin caspa. (72).

A la fecha, nuestras investigaciones se han concentrado en dos agentes probados y comprobados, ZPT y SeS, que ahora funcionan como puntos de referencia para comparar la eficacia de otros agentes. Sin embargo, aún dentro de estas normas, puede haber variaciones significativas con diferentes formulaciones, por ejemplo, con una formulación de ZPT (producto D, 1% de ZPT) se comprobó la misma eficacia que para el ZPT al 2% (producto B). Obviamente el vehículo juega un importante papel en la efectividad del producto final. Las dos formulaciones de SeS al 2.5% fueron equivalentes. Hemos tenido también otras experiencias en las que varias otras formulaciones de estos agentes tuvieron diferencias tanto en la eficacia clínica como en la facilidad para suprimir la producción de células corneocitos. Es posible que haya agentes que no trabajen por medio de la supresión de células corneocitos, sino que evitan la unión de células que forman copos visibles. El alquitrán de hulla puede ser uno de ellos. Con tales agentes los conteos de corneocitos pueden permanecer inalterables, mientras que la graduación clínica decrezca.

Por el momento, nos falta experiencia adecuada con agentes de uso común en shampoos anticaspa, como alquitranes, ácido salicílico y sales cuaternarias de amoniaco.

Ahora se están investigando esas formulaciones. (72).

GRUPO A COADYUVANTES DETERMINANTES

Características hereditarias.	Estados seborrécicos.	Circulación sanguínea deficiente.
Productos hormonales. Q	Inhibitorios o sustitutos de la secreción sebácea. Q	Rubefacientes químicos Ejercicios especiales. Q.T.P.
Adelgazamiento de la piel cabelluda.	Caspa.	T.P. SOLUCIONES TEORICO-PRACTICAS.
Estimulantes cutáneos Ejercicios Especiales. Q.T.P.	Anticaspas. Q	Q. SOLUCIONES QUIMICAS.

GRUPO B COADYUVANTES NO DETERMINANTES

Sistema nervioso alterado.	Actitud psicológica negativa.	Alimentación inadecuada.
Fortificación del sistema. Q.T.P	Actitud psicológica correcta. T.P	Orientación sobre alimentación. T.P
Falta de ejercicio físico	Falta de ejercicios especiales para la piel cabelluda.	Erosionantes naturales.
Conveniencia de la ejercitación física. T.P.	Enseñanza de los mismos. T.P.	Orientaciones (al respecto). Q.T.P.
Uso de shampoos o jabones alcalinos.	Equívoca frecuencia de lavado.	Abuso de los procesos químicos de embellecimiento.
Regularización del pH. Q.T.P.	Adecuar la misma. T.P.	Consejos en el empleo de los mismos. Q.T.P.
Aplicación directa de rayos actínicos.	Fragilidad capilar.	Pequeñas infecciones por hongos o bacterias.
Estimulantes inocuos. Q	Reacondicionados. Q	Fungicidas o bactericidas atóxicos. Q

Evaluación de la eficiencia de formulaciones anticaspa.

La efectividad de shampoos anticaspa y agentes limpiadores puede ser evaluada confiablemente en períodos de 1 mes en grupos pequeños de 10 personas. Los requisitos importantes son que los sujetos tengan caspa moderadamente severa y que las evaluaciones se hagan a intervalos fijos después de haber lavado el cuero cabelludo. (20).

Los modelos empleados son dos:

a) uno subjetivo en el que la cantidad de escamas se mide en una escala graduada de 0 a 10.

b) Y uno objetivo, en el que se miden en un hemocitómetro la cantidad de células córneas que se producen. Se proporcionan datos para dos shampoos eficientes y ampliamente usados, así como para control sin medicamentos. Estos son referencias valiosas para la evaluación de otros productos en una escala de mérito comparativo.

Introducción.

Médicamente la caspa es una condición trivial; socialmente, es un problema formidable para millones que gastan millones en busca de alivio. Se presentan numerosos productos para el cabello. Estos abarcan un espectro que va de los valiosos a los inútiles. (20).

La venta de los productos ineficientes, no necesariamente refleja un detrimento para la parte comercial.

Ningún shampoo puede ser completamente ineficiente; el simple lavado frecuente, mantiene limpia la superficie. (80).

Muchas personas obsesionadas con la limpieza, confundirán una insignificante descamación psicológica, con enfermedad.

Un simple lavado una o dos veces por semana, satisfecerá a aquellos individuos pseudo-enfermos de caspa, la razón principal por la que productos buenos y malos inundan el mercado, es la falta de una metodología confiable para evaluar su efectividad.

Es necesario normalizar los procedimientos y sobre todo cuantificar la magnitud de los efectos.

Se ha propuesto el raspaje de las escamas removidas por un cepillado a través de limpieza por vacío. El método no es fácilmente reproducible; a veces se muestrean sólo una parte de las escamas presentes. Botwinick encontró una correlación con la severidad clínica. La confiabilidad de los resultados depende del método bajo el cual se conduce la prueba. Especialmente del criterio con el cual se seleccionan a los sujetos. (80).

No debe sorprender que diferentes resultados, no concuerden con productos muy similares.

La prueba in vitro de la actividad antimicrobiana, es muy importante para la selección de compuestos potencialmente efectivos, el resultado final se apoye en la ejecución clínica. Se ha investigado la naturaleza de la caspa durante los últimos seis años.

Aunque muchos aspectos son aún un enigma, se han encontrado los suficientes para establecer técnicas normalizadas para evaluar la efectividad.

La descripción de estos procedimientos y las observaciones en las cuales se fundamentan, se presentan a continuación con los resultados obtenidos experimentalmente. (80).

Método.

Los sujetos seleccionados fueron hombres jóvenes, prisioneros, voluntarios.

Clasificación clínica.

La caspa se clasificó en una escala de 0 a 10, para un observador.

Así como existen catadores de vino, perfumes y otros especialistas, para este trabajo es indispensable un experto en caspa. (21).

El primer exámen se hizo antes de un shampoo suave.

El cuero cabelludo fué raspado en varios puntos con un depresor de lenguas de madera; dependiendo del estrato córneo removido, los sujetos se clasificaron como sigue:

- 0-1 muy poca descamación
- 2-3- descamación ligera
- 4-5 descamación moderada
- 6-7 descamación severa
- 8-10 descamación muy severa.

En la práctica, una clasificación de 0-1 no requiere tratamiento, pero puede ser eliminada después de un tratamiento altamente efectivo.

Nunca se llegó al rango de 9-10, aunque se incluye para tomar en cuenta manifestaciones potenciales; por ejemplo, cuando a los sujetos con alta incidencia se les aplicó el lavado 2 veces a la semana, la descamación se hace espectacular.

En este marco de referencia la clasificación de 4-5 designa caspa moderadamente severa, fácilmente reconocible por cualquier observador neófito. El grado 6 es caspa severa; (21).

Dos grados mayores son difíciles de encontrar entre la población general.

El grado 4, significa caspa ligera; por debajo de este nivel, la clasificación clínica se hace poco confiable, ya que en este rango los sujetos no tienen caspa.

Sólo un experto, puede hacer apreciaciones en el rango 0-3, y no con mucha precisión. (46).

Conteo de corneocitos.

Originalmente se desarrolló este procedimiento para recuperar cuantitativamente bacterias de la superficie de la piel.

Este método es aplicable al estrato córneo, que es removible fácilmente en capas, dando lugar a los corneocitos.

Cuando hay incremento de la producción de células corneocitos, se puede mostrar por una migración de células basales radioetiquetadas en la superficie; el contador de corneocitos proporciona un medio para determinar la cantidad de células corneocitos por centímetro cuadrado, producidas en un tiempo dado. (46).

En breve, se rasuró un lugar a cada lado del vértice, para que pudiera ajustarse a la superficie, un cilindro de vidrio de 3.8 cm². Se colocó 1 ml de pulimento 0.1% trinitron X-100⁰ en la tasa; y la superficie fué friccionada con una barra con punta de teflón por un minuto. Se aspiró el fluido para lavado y el procedimiento se repitió. (30).

Las dos muestras fueron mancomunadas. Después de una dilución apropiada, comúnmente 1:10 pero con diluciones menores después de un tratamiento efectivo, se adicionan 2 gotas de cristal de violeta al 2%, la solución de células se agitó mecánicamente, y se contaron las células dispersas en un hemocitómetro Fuchs Rosenthal. (34).

Shampoo.

Este siempre consiste en dos aplicaciones de un minuto, con un enjuague intermedio.

Prevalencias de la caspa.

La incidencia de caspa en la población sana no se conoce con precisión. Los resultados de los diferentes reconocimientos son altamente dependientes del criterio empleado. Cohen examinó 500 mujeres jóvenes y clasificó al 15% con caspa grado 2. Bourne y Jacobs evaluaron a 2720 soldados y clasificó al 2.5% con caspa gruesa. Roia y Venderwick, consideraron que el 70%

de la población tiene algún grado de caspa. Obviamente estos investigadores no emplearon el mismo sistema de clasificación.

Procedimiento.

Durante un período de tres años, 1000 hombres adultos, se clasificaron como anteriormente se indica, 4 días después de un shampoo no medicinal. (46).

Resultados.

La frecuencia de distribución se muestra en el histograma de la Fig. No. 1. (46), (30), (20).

La calificación más frecuente es 2; la media fué tres.

El 18% se clasificó como grado 5, (caspa moderadamente severa) ó mayor. La clasificación 4 (caspa ligera), incluye otro 18%. Sólo el 4.5% presentó caspa severa (grados 6 y 7). Considerando el grado 4 como caspa ligera, la mayor proporción de sujetos cae dentro del grupo sin caspa.

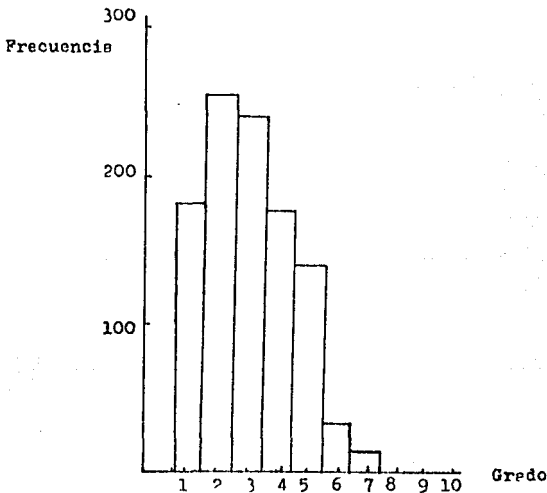


Fig. 1. Histograma que muestra la frecuencia de varios grados de descamación en un grupo de hombres adultos.

Por estudios de eficacia clínica no se aceptan sujetos con grado menor de 5, en la selección se rechazan 4 de cada 5 candidatos. De acuerdo con Van Abbe y Deans, es sorprendentemente difícil reclutar un grupo para muestreo. (46).

Variaciones estacionales.

Durante el verano, se ha observado menor incidencia de caspa en el hombre, aún se está investigando. Las ventas de productos antifúngicos decrecen en esta estación, aunque esto bien puede interpretarse de diferentes maneras. (30), (20).

Procedimiento.

El mismo grupo de 1000 individuos se clasificó por grados en la descamación, y por cada mes del año.

Se analizaron los cambios en las frecuencias, para encontrar desviaciones de lo esperado, y observar si se encuentran presentes los efectos estacionales.

Resultados.

Una variación estacional estadísticamente significativa es aceptable cuando ($p = 0.01$). La ilustración de la fig. 2 muestra la distribución de varios grados de descamación, en relación a las 4 estaciones del año.

Este ritmo estacional es muy evidente con respecto a la frecuencia de grado 1; el primavera, por ejemplo, cerca de 30% son de esta clasificación. Mientras que en invierno, la frecuencia es sólo del 10%. (47).

La contribución a χ^2 mostró que la desviación estacional podría atribuirse principalmente a un incremento en los grados 1 y 2 en la primavera y el verano, mientras que en el otoño los grados 6 y mayores fueron más altos que en cualquier otra estación.

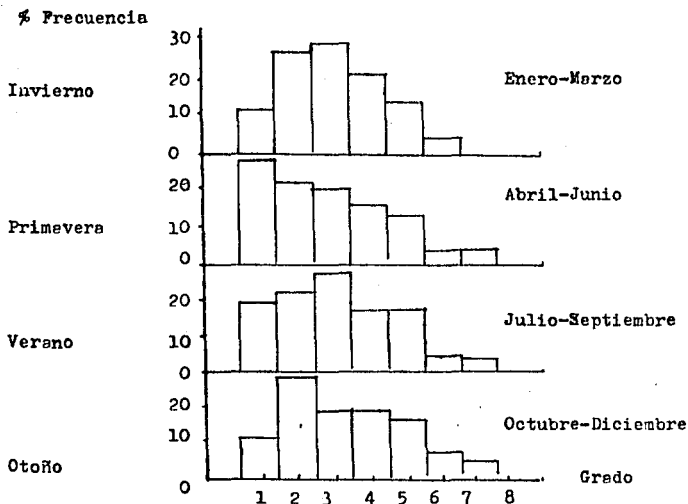


Fig. 2. Distribución de grados de descamación en relación a las cuatro estaciones.

Los cambios estacionales muestran que en el verano la descamación es mayor.

Se hace más difícil remover las capas de estrato córneo en este período del año.

Este es un análisis retrospectivo, y se presentan más sujetos en el grupo de invierno que en el de verano. (47).

Distribución de la caspa.

Se cree comúnmente que la caspa es un proceso de áreas selectivas. La práctica consiste, entonces en dividir el cuero cabelludo en segmentos, cada uno de los cuales se gradúa separadamente. Van Abbe evaluó originalmente 25 segmentos imaginarios. (46).

Grentreich y sus colegas probablemente están más cerca de la norma, clasificando nueve secciones separadas.

Se han empleado varios dispositivos como cápsulas cercadas, como patrones para dividir el cuero cabelludo en regiones de igual tamaño.

En este estudio, sin embargo, se hace una estimación global antes de raspar la superficie en varios puntos con una hoja dentada.

En las áreas selectivas, se hacen por duplicado conteos de conecitos, en sitios simétricos sobre lados opuestos del cuero cabelludo. La no concordancia significa una distribución diferente. (46), (30), (20).

Procedimiento.

4 días después de un shampoo ligero, se hicieron conteos de conecitos en 148 sujetos, sobre los lados izquierdo y derecho del vértice, a 5 cm de la línea central. En otro grupo se hicieron 92 conteos 7 días después del shampoo.

Resultados.

4 días después del shampoo había un alto grado de correlación entre las muestras duplicadas procedentes de ambos lados ($r=0.847$, 95% límites de confiabilidad 0.80, 0.89) (Fig.3). Esta fuerte correlación se incrementó en el grupo de 7 días. ($r=0.904$, 95% límites de confiabilidad 0.85, 0.93). La variación entre ambos lados fue despreciable, existiera o no la descamación. Esto demuestra la validez del método. (46), (30).

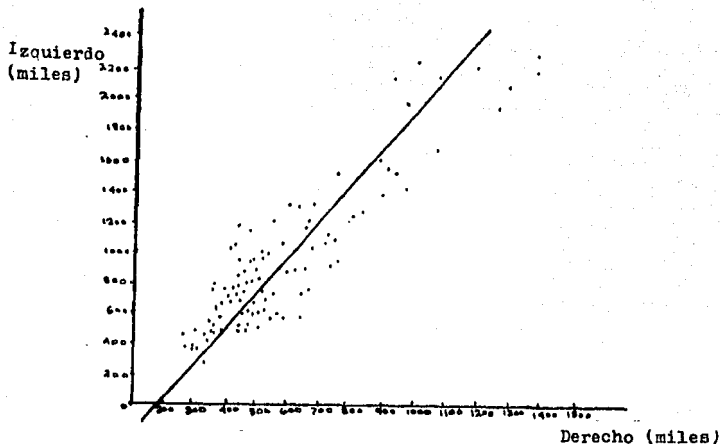


Fig. 3. Conteo por duplicado de corneocitos, en sujetos con caspa y sin caspa.

Los resultados indican que la caspa es uniforme, difusa, más que un proceso selectivo. De acuerdo con todas las observaciones clínicas.

Se puede pensar en dos criterios para el proceso selectivo.

La evaluación depende de ellos:

el primero surge de la distribución de corneocitos a través del estrato, y que se ve influenciada por el estilo de peinado, el cepillado, etc. El segundo, que implica la prevalescencia de la caspa y su origen. (46); (30), (20).

Relación entre la clasificación clínica y el conteo de corneocitos.

La clasificación clínica y el conteo de corneocitos deberían de tener un alto grado de correlación, a mayor producción de células corneocitos, mayor visibilidad de las escamas. (46).

El contador de corneocitos tiene un alto grado de exactitud en el conteo de células, mientras que el ojo humano determina con especial agudeza el tamaño de las escamas.

La aplicación de irritantes como leuril sulfato de sodio y keroseno al cuero cabelludo normal, proporciona una buena ilustración de como el conteo puede ser extremadamente alto y todavía no hay un signo grueso de caspa. Después de 5 días ocurre un breve desprendimiento de escamas, el cuero cabelludo vuelve a la normalidad en 10 días. A pesar de la apariencia normal los conteos fueron muy altos, con frecuencia mayores que en los casos más severos de caspa ($2 \times 10^6 \text{cm}^2$). Es claro que la velocidad de producción de células corneocitos fué ampliamente acelerada por el proceso de irritación, pero esto no podía ser descubierto por el ojo porque la descamación fué en forma de escamas muy finas.

La visibilidad de las escamas depende principalmente de su tamaño, mientras que el conteo de corneocitos refleja principalmente su velocidad de producción. (46), (30).

En grados de caspa severa, el shampoo anticaspa es efectivo, sin alterar el estrato córneo, y sus células, éstas desaparecen, y las escamas se ven dispersando en tamaños más pequeños.

El efecto de la piritiona de zinc, es más prolongado, aunque anteriormente los alquitranes actuaban de modo similar. (46), (30).

Análisis completo: se comparó un shampoo que contiene 2% de piritiona de zinc, en dos grupos de 10 hombres cada uno.

Los resultados se muestran en la tabla I, con la base detergente los conteos de corneocitos disminuyeron, y las graduaciones clínicas en sólo 0.7.

Esta diferencia no fué significativa ($p = 0.05$), los decrementos altamente significativos ocurrieron con los materiales activos. La graduación principal disminuyó de 5.6 a 1.9 y el conteo cayó en casi un cuarto de millón de células, diferencias altamente significativas.

La efectividad era ya aparente a los 14 días. (46).

Tabla I₁₀₆

Comparacion del Shampoo con Pyrithiona de Zinc al 2.0% y la Base Detergente

Material	Contador Comeocito			Grados clinicos		
	DIA 0	DIA 14	DIA 28	DIA 0	DIA 14	DIA 28
Base Detergente	1256 000	1148 000	1174 000	5.4	4.9	4.7
Pyrithiona de Zinc	968 000	678 000	732 000	5.6	3.1	1.9

Tabla II

Eficacia de la Pyrithiona de Zinc comparada con el Sulfuro de Selenio con el contador de comeocitos

Shampoo	Sujetos	antes del tratamiento (/cm ²)	despues (/cm ²)
Sulfuro de Selenio	16	1 056 000	214 200
Pyrithiona de Zinc	24	904 000	622 700
ZPT Base Detergente	18	1 169 000	1 041 000

Teorías y mitos sobre la caspa.

Estudios científicos realizados en los últimos años han demostrado que la caspa no es una enfermedad, sino un proceso no inflamatorio, que produce la descamación de la capa superficial del cuero cabelludo, sin traer alteraciones estructurales o de comportamiento.

Se le ha llamado "la enfermedad social", pues la mayor molestia y problema que causa es de orden estrictamente estético.

Sin embargo, hay una serie de teorías y mitos sobre la caspa que es conveniente aclarar, como los siguientes:

1. Contagio. Es uno de los mitos más comunes. Se sabe ya que la caspa no puede ser contagiada dado que no es una enfermedad.
2. Malos hábitos de higiene. Estos la hacen más visible pero no son la causa de su origen. Esto se pudo comprobar a nivel mundial, pues los prisioneros de los campos de concentración no registraron incidencias de caspa.
3. Hongos. Por mucho tiempo se pensó que el hongo "Pytyrosporum Ovale" era el causante de la caspa. Análisis clínicos demuestran hoy, que estos hongos se presentan en mayor cantidad en los cueros cabelludos con caspa, pero que no son su origen.

También existen varias teorías sobre el origen de la caspa, que no han podido ser probadas, debido a que las investigaciones clínicas, han demostrado que muchas veces la caspa se produce independientemente de los factores que fundamentan dichas teorías.

Entre ellas, las más importantes son:

1. Teoría periférica. Se basa en las condiciones del cuero cabelludo grasoso, con sequedad o insuficiencia en la circulación sanguínea.
2. Teoría metabólica. Considera que la caspa se debe al mal funcionamiento del hígado, debido a dietas mal balanceadas o dificultades en la digestión.
3. Teoría ambiental. De como origen, los factores climatológicos o condiciones del medio ambiente como el "smog".
4. Teoría sicogenética. Relaciona la caspa con el stress, la ansiedad y la tensión, factores que alteran determinadas funciones del organismo. (59).

CONCLUSIONES.

- 1.- El desarrollo de agentes químicos anticaspa, a partir de piridinas, se efectúa con resultados sorprendentes. La experiencia práctica, permite sintetizarlos químicamente y obtener en forma rápida la formulación experimental ó rutinaria, para cada agente en particular.
- 2.- El desarrollo del producto anticaspa, conteniendo piritiona de zinc, se efectuó mediante los procedimientos de formulación y evaluación escritos en este trabajo. Los resultados fueron satisfactorios, tanto en costo del producto como en eficiencia.
- 3.- La ventaja primordial del compuesto, piritiona de zinc, sobre los otros productos comerciales usados, es la notable eficiencia, otras ventajas son:
 - a) eliminar seborrea del cuero cabelludo
 - b) detener por completo la caspa
 - c) reducir la toxicidadTomando en consideración que los agentes anticaspa están en uso continuo, de acuerdo al trabajo teórico y experimental conocido a la fecha, el más indicado para aplicarse en la piritiona de zinc, del cual se han presentado en este trabajo las características principales del compuesto.
- 4.- La aplicación de estos productos en el futuro, es confiable, gracias a la investigación y a una tecnología especializada para su desarrollo. Esto hace pensar en las mejores posibilidades de éxito, tanto en el aspecto técnico, como en el económico.
- 5.- Si se analiza el panorama general en México, el producto es aplicable. Estos productos son de importación. Por lo que sería muy conveniente que México ya cuente con la tecnología y el equipo, experimental para la síntesis de estos compuestos. Lo que seguramente representará un beneficio para la industria y la economía nacional.

G L O S A R I O

- Absorción.** En química, la penetración de un gas o un líquido en el interior de otro líquido o un sólido.
En bioquímica, la penetración de sustancias disueltas, como nutrientes, en el interior de los tejidos vivos.
- Caspa.** Acumulación de escamas de piel muerta en el cuero cabelludo. Puede estar asociada con sequedad de la piel o ser parte de un problema común de la piel: la dermatitis seborreica.
- Corneocitos.** Son las células que se desprenden como una excesiva descamación del estrato córneo, de la piel del cuero cabelludo.
- Cosmético.** Preparaciones que se elaboran utilizando productos naturales, químicos o biológicos con apego a normas científicas, destinados a fines estéticos y/o protección exterior del cuerpo humano.
- Dermis.** Capa de tejido conector, debajo de la epidermis, que contiene los vasos sanguíneos, los nervios, las glándulas y los folículos pilosos.
- Dermatitis.** Inflamación de la piel enrojecimiento, sensación de calor, prurito y en los casos más severos, aparición de pápulas ó ampollas. Puede deberse al contacto con sustancias irritantes o como resultado de una sensibilidad alérgica.
- Epidermis.** Capa exterior de la piel, no contiene vasos sanguíneos y está formada por varias capas de células.
- Estrato córneo.** Es la capa externa de la epidermis.
- Emulsión.** Una emulsión es una mezcla íntima y estable de agua y aceite. Más rigurosamente, una emulsión es un sistema heterogéneo constituido, por lo menos, por un líquido no miscible disperso íntimamente en otro en forma de gotas, cuyos diámetros son en general mayores que 0.1 micras. La estabilidad de dicho sistema puede alterarse por medio de agentes activos de superficie, sólidos finamente divididos, etc. La fase formada por las gotas aisladas se llama fase dispersa o interna. La fase que forma la matriz en donde las gotas están suspendidas se llama fase continua o externa.

Folículo piloso. Canal profundo y estrecho, tipo tubo, desde donde crece el cabello. Las aberturas de los canales en la superficie de la zona son los poros.

Grasas de la piel. Mezcla de materiales dentro de la piel, que se derivan de las glándulas sebáceas y en parte, del metabolismo de las células epidérmicas.

Inflamación. La reacción de cualquier tejido viviente ante una herida, enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y prurito. La inflamación de la piel se llama dermatitis.

Jabón. Un agente limpiador hecho de grasa animal o vegetal, más un álcali y agua.

Lubricante. Una sustancia resbalosa que se usa para reducir la fricción entre dos objetos afin de que esos objetos se puedan mover más fácilmente uno sobre el otro.

Músculos erectores del pelo. Están en casi todos los folículos pilosos del cuerpo; se encuentran firmemente adheridos al folículo, hacia su parte media y base, por un extremo, y por el otro se insertan y sujetan en las capas superficiales de la piel. Su contracción hace que los pelos se pongan erectos o se ericen. Son músculos involuntarios que están bajo el control del sistema nervioso autónomo. Los músculos erectores activan las glándulas sebáceas, lo que por otro lado explica la relación existente entre las alteraciones nerviosas y algunos estados seboreicos.

Papila pilosa o dérmica. Es una protuberancia de la piel que está situada hacia el tejido subcutáneo, precisamente en el fondo del canal folicular. Tiene forma rugosa y está ricamente provista de nervios y vasos sanguíneos; es el órgano donde se origina el pelo.

Queratina. Es una proteína flexible, durable y resistente, formada por células de la piel, la contienen el cabello y las uñas a través de un proceso llamado queratinización. El cabello, las uñas y la capa externa de la epidermis están compuestas de diferentes tipos de queratina.

Saponificación. Una reacción de la grasa animal o vegetal que la transforma en un álcali y agua. El jabón y la glicerina son los productos de una reacción de saponificación.

Psoriasis. Enfermedad de la piel que se manifiesta por manchas y descamación.

Pitiriasis. Dermatitis en que cae la piel formando escamas menudas.

Hebra pilosa. Comúnmente llamada cabello, formada por cadenas de moléculas de queratina unidas entre sí por ligaduras azufradas llamadas puentes disulfídicos, los cuales son sumamente sensibles.

Tricorrexis. O fragilidad capilar es la que sufre una hebra pilosa cuando se daña, por agentes internos o externos a ella.

Tensión superficial. Es una propiedad de los líquidos que los distingue de los gases. En el seno de un líquido, las moléculas se atraen entre sí. Estas fuerzas de atracción, que son una combinación de las fuerzas electrostáticas, están en equilibrio, en la superficie del líquido, estas fuerzas no están balanceadas, ya que no hay moléculas de líquido en la parte superior. La resultante es una fuerza perpendicular a la superficie del líquido, por la acción de esta fuerza tiende a contraerse.

Tensión interfacial. Cuando dos líquidos no miscibles se ponen en contacto aparece una interfase. Las fuerzas de atracción que actúan en las moléculas de la interfase de los líquidos no están balanceadas, con el consiguiente desarrollo de una tensión interfacial.

Viscosidad. Un término utilizado para describir las características de fluidez de un producto.

Zinc Omadine. Nombre adoptado por la piritiona de zinc.

Zinc Omadine MDS-CRFA. Nombre adoptado por la piritiona de magnesio.

B I B L I O G R A F I A

- (1) Allred, R. C., Setzkorn, E. A., et Huddleston, R. L.,
A study of detergent biodegradability as shown by various
Analytical techniques. J. Amer. Oil. Chem. Soc., 41, 13,
1964.
- (2) A. M. Klignan, J. Soc. Cosmet. Chem. 26, 573-580 (1975).
- (3) A. M. Klignan, R. R. Marples, L. R. Jantis, K. J. McGin-
ley, Appraisal of efficacy of antidandruff formulations.
J. Soc. Cosmet. Chem., 25, 73-91 (1974).
- (4) A. M. Klignan, K. J. McGinley, and J.J. Leyden. The natu-
re of dandruff. J. Soc. Cosmet. Chem., in press.
- (5) Bensbach, P.L. The how and why of emulsions. The Oil J.
(Sept. 7, 1970).
- (6) Bernard, W. S., and White, H. J., Textile Res. J. 24,
695, 1954.
- (7) Brauer, E. W., Opdyke, D. L., and Burnett, C. M., Jour-
nal Invest. Dermatol. 47, 174, 1966.
- (8) Belg. Patent 1, 452, 987, Aug. 8, 1966.
- (9) Brebion, G., Cabridenc, R., et Jullig, T., Détermination
de l'aptitude des surfactifs à la biodégradation.
IV Congrès Int. Subst. Tensio-actives, Bruxelles, Sept.
1964.
- (10) Bertram M. S., and A. Harris Stone. The Chemistry of So-
ap. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N. J. 1968.
- (11) Bogan, R. H. Biochemical degradation products a new di-
mension in stream pollution. Sev. a Ind. Wastes. 30, 208,
1958.

- (12) Brotherton, J., Brit. J. Dermatol. 80, 749, 1968.
- (13) Brit. J. and B. J. Occupational dermatoses in workers in the manufacture of shampoos. J. Dermatol. 1968.
- (14) Coppel, C. P. Separating oil field emulsions. SPE Nov. 1966.
- (15) Chement, H., and Vigier, R. Bull. Soc. Chim. 180, 1954.
- (16) Elliot Shaw, Jack Bernstein, Kathryn L. and W. A. Lotts. Analogs of aspergillic acid. IV. substituted 2-Bromopyridine-N-oxides and their conversion to cyclic thiohydroxamic acids. Contribution from The Souibb Institute for medical research. V.72, p4362-64, 1950.
- (17) E. Molinari. Trattato di Chim. Gen. Appl. all'Ind., V II. Chim Organ. p-757, Ed. V. Hoepli, Milan, 1930.
- (18) Eckenfelder, W. W., et Oconnor, D. J. Biological waste treatment. Pergamon press. Federal German Bundestag, "Act concerning degradability of detergents in washing and cleansing media", Bundesgesetzblatt, Part I, No. 49, p667-706, Dec. 12, 1962.
- (19) E. W. Brauer, D. L. Opdyke and Burnett C. M. Journal Invest. Dermatol. 47, 174-5 (1966).
- (20) Eyre R. W., Burton C. S., Callaway J. Dandruff and seborreic dermatitis. North Carolina, Medical Journal, V 45, N 12, p789-790, 1984.
- (21) FDA OTC Review Panel on miscellaneous external drug products, Draft final report on dandruff, Seborrhea dermatitis and Psoriasis Drug products, Nov. 3, 1980.
- (22) Fisher, J., and Kraft, G. Z. Anal. Chemistry. 152-156, (1966).

- (23) Fumikatsu Tokiwa, D. Sc., and Smoji Horin, M. Sc., Kao soap Co. Tokyo, Japan.
- (24) Ford G. P., Ferr P. M., Ive P. A., Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. Department of Dermatology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon tyne, U. K. J. Dermatol. Nov. 1984.
- (25) Ford G. P., Ferr P. M., Ive P. A., Shuster S. Seborrhoeic Dermatitis, Dandruff and pityrosporum yeasts. Department of Dermatology. Royal Victoria Hosp. Newcastle upon tyne. Med. J. England.
- (26) Gerstein, T., Soc. Cosmet. Chem. 23, 99. 1972.
- (27) G. A. Hyde and M.M. Auerbach, Cosmet. Toil. 94 (4), 57, April (1979).
- (30) H. E. Jess. Anti-dandruff preparations: formulation and evaluation considerations. Cosmetics and Toiletries. 96, Julio 1981.
- (31) Household products research laboratories, Kao Soap Co. Ltd. Tokyo, Japan.
- (32) Huddleston, R. L., et Allred, R. C. The microbial oxidation of sulfonated alkylbenzenes. Dev. Ind. Microb., 4, 24, 1963.
- (33) Huddleston, R.L., et Allred, R. C. The effect of structure on biodegradation of non ionic surfactants. IV Congres Int. Subst. Tensio-actives, Bruxelles, Sept. 1964.
- (34) Imokawa g. Okamoto K. The inhibitory effect of zinc pyrithione on the epidermal proliferation of animal skins. Department of dermatology and toxicology, Kao Toshisi Research Laboratories, Ichikai-Machi Hasa-Gun, Japan. 62 (6), p471-5, 1982.

- (35) Imhoff, K., et Fair, G. M. Sewage Treatment. John Wiley, 1956.
- (36) Isaac, P. C. Waste Treatment. Pergamon press, 1960.
- (37) J. D. Nelson and G. A. Hyde, Cosmetics and Toiletries. 96 (3), 88, March, 1981.
- (38) J. R. Hart, Cosmetics and Toiletries. 95 (12), 53, Dec. 1980.
- (39) J.J. Leyden and A. M. Kligman, Cosmetics and Toiletries. 94 (3), 23-8, March, 1979.
- (40) J.J. Leyden, K. J. McGinley and A. M. Kligman, J. Soc. Cosm. Chem. 26, 573-580 (1975).
- (41) Jenkins, H. L., and Tresise, J. A., J. Soc. Cosmet. Chem. 20, 451, 1969.
- (42) Kaon W. T., Herdy W. S. Groom M. H., The effect and mode of action of zync pyrithione on cell growth in vivo studies. Food Chem.Toxicology. Journal Code, Ja, 1985.
- (43) Kollof, R. H. Anal. Chem. 33, 373 (1961).
- (44) Lancet. Scales in the balance- dandruff reconsidered. V 2, N8457, p703-704, 1985.
- (45) Longwell, J., and Maniece, V. D., Analyst, Lond., 80, 167, 1955.
- (46) McGinley K. J., Marples R. R., and Flewig G. A method for visualizing and quantitating the desquamating portion of the human stratum corneum. J. Invest. Dermatol. 53, 107, (1969).
- (47) Marks R. Pearse A. D. , Welker A. The effects of a shampoo containing zync pyrithione on the control of dandruff. Univ Wales, Coll med. Dept med, Heat pk Cerdiff Cf4 , Procter & Gamble LTD, Newcastle, England. British Journal of dermatology. V112, N4, p415-422, 1985.
- (48) Matagrín A. Manual du savonnier., p7, 2^a Ed, Gauthier Villers, Paris, 1946.

- (49) Merret T. G. Epithelial or dendruff allergen studies. Clin. Allergy. J. 429-35, Journal Code. 1985.
- (50) N. Orentreich, J. Soc. Cosm. Chem. 23, 189-194 (1972).
- (51) Okamoto, K., Ito T., Hasegawa A., and Utsukubo G., Eisei Kagaku. The epidemiology of the seborrheic dermatitis. 13, 323, 1967.
- (52) Oliver R. The dendruff story. Centr. Afr. Journal med. (Zimbabwe), 28 (1), p22-3, Jan 1982.
- (53) Olansky S. Whole coat tar shampoo: a therapeutic hair repair system. 25, 1 p99-104, Jan 1980.
- (54) Opdyke D. L., Burnett C. M., and Brauer E. W. In vitro blastogenic response of lymphocytes in pityriasis capitis and dermatitis seborrheica (using PHA-mitosen, Pityrosporum ovale and bacteria). Pd. Cosmet. Toxicol. 5, 321, 1967.
- (55) Osipow, L. I. Surface Chemistry theory and applications. R. E. Krieger Publishing Co. (1962).
- (56) Payne C. Dandruff may be catching. St Johns Hosp. Dis Skin. Clinical and experimental dermatology, London, V9, N2, p212-215, 1984.
- (57) Prevost E. The rise and fall of fluorescent tinea capitis. Pediatr. Dermatol. 1(2) p127-33, Oct 1983.
- (58) Prestley G. G., Brown J. C., Acute toxicity of zinc pyrithione to human skin cells in vitro. Acta Derm. Venereol Stockh, 60 (?), p145-48, 1980.
- (59) Perron, J., Dandruff studies. Ctr. Med. Chirurg. Bligny. Briis Sous Forges. Gazette Medicale. France. V93, N6, p57-58, 1986.
- (60) Quimby, O. T., and McCune, H. W., Anal. Chem, 29, 36, 1957.
- (61) Quinlan, H. P., and De Sese, M. A. Anal. Chem, 27, 1955.

- (62) R. R. Pisco, *Cosmetics Toiletries*. 95 (5), 77, May 1980.
- (63) R. W. Venderwyk and F. C. Roia, *J. Soc. Cosm. Chem.* 15, 761 1964.
P. Finkelstein and K. Loden, *ibid.*, 19, 669 (1968).
- (64) Reemaekers, R. *Anal. Chem.*, 39, 254 (1957).
- (65) Repaport M. A randomized, controlled clinical trial of four anti-dandruff shampoos. *J. Int. Med. Res.* 9 (2) p152-6, 1981.
- (66) Rosen, M. J. and Goldsmith, H. A., Systematic analysis of surface active agents. *Chem. Analysis*. V12, p485.
- (67) Sawyer, C. N., Hogan, H. R. et Simpson, I. R. - Biochemical behavior of synthetic detergents. *I/EC*, 48, 236, 1959.
- (68) Slack, J. G., *Analyst, Lond.*, 84, 193, 1959.
- (69) Shaw, E., Bernstein, J. B., Losee, K., and Lott, W. A. *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4362, 1950.
- (70) Sheth R. A., Desai C. C., Dandruff: assessment and management. *Med. Res. Clin. Maker Bhavan No.3, Bombay, India.* *Int. J. Dermatol. USA.* 22 (9), p511-4, Nov 1983.
- (71) Sheth R. A., A comparison of miconazole nitrate and selenium disulfide as anti-dandruff agents. *Med. Res. Clin. Bombay, India.* *Int. J. Dermatol. USA.* 22(2), p123-5, Mar 1983.
- (72) Shorter methods for evaluating anti-dandruff agents. *J.J. leyden, K. J. McGinley* 94 (3) 23-8, March, 1979.
- (73) Shuster, S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agent. *J. Dermatol.* 131 (2) p35-42 Aug 1984.

- (74) Toxicological Information on Zinc Omeadine. Chemical Bulletin. Olin Corp.
- (75) T. Okkumura, S. Hayashi, F. Iokiwa, and S. Horin, Absorption of Zinc pyrrithione on to hair and skin. Cosmet. Perf. 90, 101-104 (1975).
- (76) Uhlin P., Sauterby J., Einarsson A., Antigenic Allergenic composition of noodle elation Dandruff extract. Pharmazie Diagnost. Sweden. V39, No. 1125-131, 1984.
- (77) U. S. Patent 3, 940, 482, Feb. 24, 1976.
- (78) U. S. Patent 3, 136, 733, Feb. 2, 1965.
- (79) U. S. Patent 3, 419, 033, Nov. 19, 1968.
- (80) Venture, G. Dandruff studies. FON A de Rothschild, Serv. Dermatol. France. Revue du Praticien., V35, 116, 895-897 1985.
- (81) Villense, J. Investigations of the symptomatology and the significance of immediate skin tests reactivity in atopic dermatitis. Utrecht State University, Small an. Clinic. Res. Vet. Sci. England. 34 (3), p261-5, May 1983.
- (82) Winek, G. L., and Buchler, E. V., Toxicol. Appl. Pharmacol. 9, 206, 1966.
- (83) Wolf, J. Z. Mikr. Anel. Forsch. 46, 170, 1939.
- (84) Zinc and Sodium Compounds of Omeadine, Tech. Bull., Olin Corp.