

50524  
72



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**" FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA "**

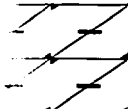
***"Preformulación y Formulación de una  
laca para uñas antimicótica"***

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO**  
P R E S E N T A N  
MIRANDA ROJAS VIRGILIO  
ORELLANA SOTELO AMERICA AZUCENA



N A M  
FES  
ARAGOZA



HUJANO EJE  
LISTA REFLEXION

México, D.F.

Enero de 2003

A

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## Jurado Asignado

**Presidente:** Q.F.B. Francisca Robles López  
**Vocal:** Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez  
**Secretaria:** Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval López  
**1er. Suplente:** Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez  
**2do. Suplente:** Q.F.B. Leticia Huerta Flores

*Director de Tesis: Q.F.B. Francisca Robles López*  
*Asesor del Tesis: Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval López*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", quien nos apoyó a la realización de esta tesis, el cual es el resultado de un esfuerzo constante y tenaz; que nos dio las herramientas en conocimientos, materiales y equipo para este trabajo.

Agradecemos a la Q.F.B. Francisca Robles López, directora del proyecto, quien nos brindó un apoyo incondicional, asesorándonos y llevándonos a concluirlo. También agradecemos a: Q.F.B. Cirenía Sandoval López; Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez, Q.F.B. Leticia Huerta Flores y Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez, quienes nos dieron sus consejos en la revisión de la tesis, aportándonos sus conocimientos en el área; ostentamos nuestro agradecimiento a la Q.F.B. Ma. de los Ángeles Vidal Millán por ayudarnos en la Calorimetría de Barrido Diferencial. A todos ustedes gracias.

Agradecemos a las empresas: Nutrer, en especial a la Q.F.B. Yesenia Olmos Meza; y a Laboratorios Farmacéuticos Americanos, en especial al Lic. Bruno Román, por apoyarnos con materias primas para el desarrollo de este trabajo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# CONTENIDO

Página

## INTRODUCCIÓN

<b>I</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	1
<b>A.</b>	<b>LA UÑA</b> .....	1
	1. Estructura de la Uña.....	1
	2. Crecimiento de la Uña.....	4
	3. Histología, Ultraestructura y Composición .....	5
	4. Patología de las Uñas .....	6
	a) Carencia de Uñas .....	7
	b) Muda de Uñas .....	7
	c) Onicolisis .....	7
	d) Fragilidad .....	7
	e) Estrías .....	8
	f) Coiloniquia .....	8
	g) Quebradizas .....	8
	h) Cambios de color .....	8
	i) Leuconiquia .....	9
	j) Picaduras .....	9
	k) Infecciones fúngicas.....	9
<b>B.</b>	<b>ONICOMICOSIS</b> .....	9
	1. Onicomicosis por Dermatofitos .....	10
	a) Tipo I. Onicomicosis sub-ungueal distal-lateral .....	11
	b) Tipo II. Onicomicosis blanca superficial .....	12

c)	Tipo III. Onicomicosis sub-ungueal Proximal.....	13
d)	Tipo IV. Onicomicosis distrófica total .....	15
2.	Onicomicosis por Candida .....	16
a)	Tipo I. Candidosis ungueal y periungueal.....	17
b)	Tipo II. Paroniquia.....	18
c)	Tipo III. Onicomicosis blanca superficial .....	19
d)	Tipo IV. Oniquia Primaria .....	19
3.	Onicomicosis por Oportunistas .....	20
4.	Grupos de incidencia .....	20
5.	Tipos de tratamientos en Onicomicosis .....	23
6.	Agentes Antifúngicos .....	25
a)	Polienos .....	28
b)	Miscelánea de agentes sistémicos .....	29
c)	Miscelánea de agentes tópicos no específicos .....	31
d)	Azoles .....	33
1)	Clotrimazol .....	33
(a)	Propiedades fisicoquímicas.....	33
(b)	Actividad antimicrobiana.....	39
(c)	Sitio de acción.....	41
(d)	Desarrollo de resistencia.....	42
(e)	Estudios farmacocinéticos .....	43
(f)	Estudios toxicológicos .....	45
2)	Ketoconazol .....	46
(a)	Actividad antimicrobiana.....	51
(b)	Sitio de acción.....	53
(c)	Administración y dosis .....	55
(d)	Estudios farmacocinéticos .....	55
(e)	Estudios toxicológicos.....	57

C.	LACAS DE UÑAS .....	59
1.	Requerimientos de una laca de uñas .....	59
2.	Ingredientes de laca de uñas .....	60
a)	Formadores de películas .....	61
b)	Resinas .....	62
c)	Plastificantes .....	63
d)	Disolventes .....	66
e)	Diluyentes .....	68
D.	PREFORMULACIÓN .....	71
1.	Estudios de preformulación .....	72
a)	Características macros y microscópicas del fármaco .....	73
b)	Tamaño de partícula .....	73
c)	Solubilidad .....	73
d)	Estabilidad .....	74
E.	FORMULACIÓN .....	75
1.	Selección de la formulación .....	77
2.	Pruebas de ciclado .....	77
F.	ESTABILIDAD .....	81
1.	Pruebas de estabilidad acelerada .....	83
G.	EVALUACIÓN PARA LAS LACAS DE UÑAS .....	83
H.	VALIDACION .....	84

<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>85</b>
<b>III. OBJETIVO.....</b>	<b>87</b>
<b>A. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>87</b>
<b>B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>87</b>
<b>IV. HIPOTESIS.....</b>	<b>88</b>
<b>V. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.....</b>	<b>89</b>
<b>VI. METODOLOGIA.....</b>	<b>91</b>
<b>A. INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>92</b>
<b>B. PREFORMULACIÓN.....</b>	<b>92</b>
1. Características macros y microscópicas del fármaco.....	92
2. Pruebas de solubilidad.....	93
3. Punto de fusión.....	93
4. Pruebas de estabilidad del principio activo.....	93
a) Valoración del principio activo.....	94
b) Hidrólisis ácida.....	94
b) Hidrólisis básica.....	94
c) Oxidación.....	95
d) Reducción.....	95
f) Luz blanca.....	95
g) Oscuridad.....	95
h) 4°C.....	96
i) 20°C.....	96
j) 40°C.....	96
k) Compatibilidad fármaco-excipientes.....	96



5.	Elección de la formulación.....	97
6.	Estabilidad acelerada .....	98
	a) Contenido del principio activo.....	98
	b) Viscosidad .....	98
	c) Suavidad de flujo.....	98
	d) Brillo .....	99
	e) Color.....	99
	f) Dureza .....	99
	g) Tiempo de secado.....	99
	h) Aplicación.....	100
	i) Adhesión.....	100
7.	Validación del método analítico .....	101
	a) Precisión del sistema .....	101
	b) Linealidad del sistema.....	102
	c) Exactitud y Repetibilidad del método.....	102
	d) Linealidad del método .....	103
	e) Precisión del método .....	103
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>
<b>A.</b>	<b>ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN .....</b>	<b>105</b>
	1. Caracterización del principio activo .....	105
	2. Degradación del principio activo.....	107
	3. Compatibilidad fármaco-excipiente.....	109
<b>B.</b>	<b>FORMULACIÓN.....</b>	<b>114</b>
	1. Estabilidad acelerada de lotes piloto.....	115
<b>C.</b>	<b>VALIDACION .....</b>	<b>118</b>
	1. Precisión del sistema.....	118

2.	Linealidad del sistema.....	118
3.	Precisión del método.....	119
4.	Linealidad del método.....	119
5.	Exactitud y Repetibilidad del método .....	120
6.	Especificidad .....	120
<b>VIII.</b>	<b>DISCUSION Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>121</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>127</b>
<b>X.</b>	<b>PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>128</b>
<b>XI.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>130</b>
	<b>ANEXO DE CÁLCULOS.</b>	
	<b>A. VALORACION DEL KETOCONAZOL.....</b>	<b>130</b>
	1. Titulación no acuosa de Ketoconazol .....	130
	a) Valoración del ácido perclórico .....	130
	b) Valoración de muestras de Ketoconazol .....	130
	c) Porcentaje de Ketoconazol en muestras.....	132
	<b>B. VALORACION DEL CLOTRIMAZOL.....</b>	<b>134</b>
	1. Valoración del ácido perclórico.....	134
	2. Valoración del Clotrimazol .....	134
	3. Determinación de pureza del Clotrimazol .....	134
	<b>C. VALIDACION.....</b>	<b>138</b>
	1. Precisión del sistema .....	138
	2. Linealidad del sistema .....	139
	3. Precisión del método.....	141

4. Linealidad del método .....	142
5. Exactitud y Repetibilidad del método.....	144
<b>XIII. BIBLIOGRAFÍA Y/O REFERENCIAS.....</b>	<b>145</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La onicomycosis y las enfermedades fúngicas cutáneas afectan a millones de personas en México, esta condición de vida no afecta la productividad del paciente, siendo por esto que se retrasa el tratamiento. Hoy día hay que ver la onicomycosis como un problema de salud y no estético.

El presente proyecto se empeñó en desarrollar un medicamento de bajo costo, de fácil aplicación y que evite efectos secundarios. Se utilizó dos principios activos: Clotrimazol y Ketoconazol, azoles antifúngicos de empleo constante, descartándose al Ketoconazol por su inestabilidad y rápida degradación, resultados arrojados en la preformulación; sin embargo, el Clotrimazol se mantuvo estable y sin degradación aparente, teniendo finalmente una formulación de laca antifúngica al 4% de Clotrimazol.

Esta formulación mantuvo características satisfactorias comprobándolo por controles de calidad específicos para las lacas. El principio activo se cuantificó por titulación no acuosa; de igual forma, para su validación.

Finalmente, se obtuvo una laca para uñas antimicótica con un principio activo eficaz.

## **I. MARCO TEÓRICO**

### **A. LA UÑA**

La uña se define como una lámina protectora de la pulpa de los dedos formada por varias capas de queratina. También se conocen como órganos de protección situados en el extremo distal de los dedos y los ortejos sobre la última falange. El órgano ungueal está formado por células en diferente grado de queratinización. Las uñas recubren las superficies dorsales del extremo de los dedos de pies y manos, formando así parte del sistema integumentario <sup>1</sup>.

#### **1. Estructura de la uña**

La uña, es una lámina plana y convexa que recubre y da protección a la pulpa de los dedos. Esta lámina formada por varias capas de queratina, reposa sobre el lecho epidérmico y tiene 4 bordes: 2 bordes laterales que se insertan en los surcos laterales donde se encuentran los repliegues epidérmicos. -El borde distal que acaba en el borde libre de la uña y la línea amarilla formada por la sustancia cornea plantar que marca el principio del borde libre; y en el borde proximal, debajo del repliegue de la epidermis encontramos la matriz proliferante zona de origen y producción de la uña.

Esta zona es fácilmente diferenciable por su color rosa más blanquecino debido a su mayor grosor y lleva el nombre de lúnula.

El repliegue cutáneo denominado ungueal posee dos caras: una dorsal y otra ventral. Las capas corneas de ambas caras forman una expansión llamada cutícula y tiene como función proteger la uña.

Cada uña consiste en cuerpo, borde libre y raíz. El cuerpo ungueal es la porción visible de la uña, su borde libre es la parte que se proyecta más allá del extremo distal de los dedos, y la raíz ungueal es la porción de la uña que esta oculta en sentido proximal al surco ungueal. La mayor parte del cuerpo de la uña es de color rosado a causa de los vasos sanguíneos subyacentes. El área semi-lunar blanquizca del extremo proximal de las uñas es la lúnula, que debe su coloración a que no deja ver los vasos sanguíneos subyacentes.

El pliegue de piel que se extiende a lo largo de los bordes proximal y laterales de la uña es el pliegue ungueal, y la epidermis subyacente a la uña, el lecho ungueal. Se conoce como surco ungueal al que hay entre el pliegue mencionado y el cuerpo de la uña.

El eponiquio o cutícula es una banda angosta de epidermis que se extiende a lo largo del borde proximal a la uña, se adhiere a él y consiste en células del estrato córneo. El área engrosada del estrato córneo que se observa por debajo del borde libre de la uña es el hiponiquio. El epitelio de la porción proximal del lecho ungueal se denomina matriz ungueal, y su función es del crecimiento de las uñas. Fig. 1

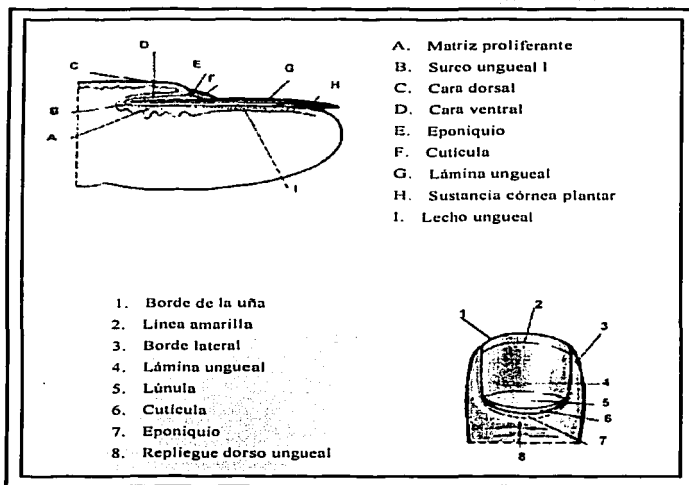


Fig. 1 Estructura de las uñas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. Crecimiento de la uña

El crecimiento de la uña es longitudinal, es decir que las células nacen de la matriz proliferativa y desaparecen cuando nos cortamos las uñas.

Las uñas de los dedos de la mano crecen aproximadamente de 0,1mm al día. Este crecimiento correspondería a la edad adulta ya que en la infancia es algo mayor 0,15mm al día, y en la tercera edad disminuye un poco 0,06mm al día.

Las Uñas de los dedos de los pies crecen entre un tercio y un cuarto más lentamente. Con lo que recuperar una uña de los dedos tarda entre cinco y seis meses y una de los pies entre 15 y 18 meses.

Durante la infancia las uñas son flexibles, transparentes, de superficie lisa y convexa. En los adultos, la uña es más dura y resistente apreciándose siempre la presencia de lúnula.

En la senectud, la uña pierde brillo, se vuelve opaca, grisácea, frágil, y la lúnula tiende a desaparecer.



Una uña sana tiene una forma ovalada es lisa y con un color parcialmente rosado.

### 3. Histología, Ultraestructura y Composición de la Uña

La epidermis del lecho de la uña es similar a la de la piel, pero no tiene *stratum lucidum* o *stratum granulosum* ni folículos pilosos o glándulas sudoríparas. La epidermis de la matriz es gruesa y se transforma en la sustancia de la lámina que se forma por cambios similares a los de la queratinización en la epidermis superficial. El aspecto de la lúnula probablemente se deba a una combinación de una queratinización incompleta en la lámina de la uña y a un debilitamiento del tejido conectivo en el lecho de la uña.

La constituyen 3 capas:

- La *capa superficial* formada por la desvitalización de células que provienen de la matriz proliferante. Estas células pierden su núcleo y acumulan material proteico fibroso como queratinas que forman la trama fibrosa y otros

materiales interfibrosos amorfos. Tiene un alto contenido de azufre, principalmente en forma de cisteína, que constituye aproximadamente el 9-12% del peso de la uña.

- La *capa intermedia* es la más gruesa, y tiene el mismo origen que la capa superficial pero con células vivas muy unidas entre ellas y una densidad menor de fibras queratinizadas.
- La *capa profunda* finalmente, son solo dos capas de células que provienen del lecho epidérmico.

La uña contiene aproximadamente un 7-12% de humedad y un 0.15-0.76% de grasa en adultos, y un 1.38% en bebés. El calcio constituye aproximadamente el 0.02-0.04% el peso, y no contribuye a su dureza.

#### **4. Patología de las uñas**

Las anomalías de estructura y aspecto de las uñas son de muchos tipos y pueden tener muchas causas. Genética, Infecciosa o Ambiental. Aquí se exponen brevemente las anomalías con el propósito de facilitar el conocimiento del grado en que cada una de ellas es atribuible a causas traumáticas o infecciones locales diferenciadas de enfermedades subyacentes.

a) **Carencia de uñas.** La falta de uñas congénita, es rara, y parece estar asociada a otras alteraciones hereditarias. En el síndrome de uña-rótula, la anoniquia del pulgar o defecto de menos de la mitad de la longitud normal, está asociada a la reducción del tamaño o ausencia de las rotulas de la rodilla y otras anomalías del esqueleto.

b) **Muda de uñas.** Las uñas pueden perderse por desprendimiento en la base o por separación del lecho de la uña. La muda puede seguir a enfermedades graves o traumas, o puede ser causada por fármacos. La pérdida más grave con cicatrices sigue a veces a lesiones, circulación defectuosa, liquen plano, epidermolisis ampollosa o erupciones debidas a fármaco.

c) **Onicolisis.** Bastante común es la separación de la uña de su lecho, *onicolisis*. Puede ser resultado de lesión externa, infección fúngica, dermatitis o erupciones debidas a fármacos, o puede estar asociada con psoriasis, defectos de circulación periférica, hipo-hipertiroidismo u otros trastornos.

d) **Fragilidad.** Son comunes las uñas frágiles. Se desconoce la causa exacta, aunque a veces se pueden asociar con deterioros de la circulación periférica, como en la enfermedad de Raynaud, anemia con deficiencia de hierro, defectos congénitos, alopecia difusa o infecciones. Ciertamente, los factores ambientales son

importantes. Las uñas se mantienen flexibles por su contenido de humedad y, especialmente, las uñas finas y largas son sensibles a ambientes muy secos.

e) **Estrías.** Las estrías longitudinales son comunes en uñas sanas, y se hacen más patentes con la edad, así como un líquen plano, enfermedad de Darier y defectuosa circulación periférica. Un trastorno no común es la distrofia media, en que la lámina de la uña tiene una hendidura longitudinal, justamente fuera del centro. Las estrías transversales regulares se pueden presentar como un desarrollo anormal. Depresiones graves, conocidas como líneas de Beau, indican un período de insuficiencia grave sistémica, tales como sarampión, paperas, neumonía o trombosis coronaria, que interfiere el crecimiento de la uña.

f) **Coiloniquia.** En la coiloniquia o « uña cuchara », las uñas son finas, blandas y con depresión en el centro. Generalmente, pero no siempre, el trastorno es el resultado de deficiencias de hierro asociadas a anemias.

g) **Quebradizas.** Es común en mujeres el cuarteamiento horizontal de la uña, de modo que algunos trozos se desprenden, y las causas principales probablemente son las repetidas inmersiones en agua.

h) **Cambios de color.** Las uñas presentan cambios de color por una amplia variedad de razones. Las causas externas incluyen tintes capilares y otros,

nicotina y medicamentos tales como mercurio y ácido pícrico. La formación anormal o un crecimiento muy lento de la uña puede producir cambios de color.

i) **Leuconiquia.** La Leuconiquia es el blanqueamiento completo o parcial de la lámina de la uña. La leuconiquia parcial es muy común y se presenta en forma de puntos o estrías transversales blancos.

j) **Picaduras.** El picado de las uñas se encuentra en dermatitis e infecciones fúngicas (onicomicosis), asociado con alopecia areata y más comúnmente, en la psoriasis.

k) **Infecciones por hongos.** Las uñas son susceptibles a la invasión de diferentes microorganismos, principalmente por entidades fúngicas, los cuales minan la salud de la uña. Estas infecciones se conocen como Onicomiosis <sup>2</sup>.

## **B. ONICOMICOSIS**

Las onicomiosis son las enfermedades de las uñas ocasionadas por hongos. El primer caso fue descrito en 1860 en uno de los hermanos Mahon, quien enfermó de la uña al depilar a un paciente de favus.

Se considera las onicopatías más frecuentes y constituyen la tercera parte de las micosis cutáneas. Entre todas las enfermedades de la piel ocupan cifras de 2 a 13 por ciento; su incidencia es mayor en ancianos. De 1977 a 1987 se recibieron en Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua, 2576 pacientes con diagnóstico clínico de onicomycosis, el que se confirmó micológicamente en 60% (733 casos); en la mitad de ellos se aisló el agente causal. Fueron ocasionadas por dermatofitos en 54%, por *Candida* en 45% y por hongos oportunistas en 1%; entre los dos primeros grupos se encontraron casos mixtos en 4%<sup>3</sup>.

La infección micótica en las uñas es causada por tres grupos de hongos: dermatofitos, otros mohos y levaduras.

### **1. Onicomycosis por Dermatofitos**

La tiña de las uñas o *Tinea unguium* es un padecimientos de áreas urbanas, donde se usa calzado. Esta micosis se presenta en personas susceptibles; es de transmisión exógena y favorecida por traumatismos; constituyen 10% de las dermatofitosis. Todos los dermatofitos son capaces de producirla, pero cada área geográfica tiene sus propias especies. Entre los hongos de distribución mundial se

tienen: *Trychophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum* y *Trychophyton tonsurans*.

En México se presentan con la siguiente distribución porcentual: *Trychophyton rubrum*, 87%, *Trychophyton tonsurans*, 5.5%, *Trychophyton mentagrophytes*, 3%, *Microsporum canis*, 3% y *E. floccosum*, 1.5%. Antes de la última década, *Trychophyton rubrum* era 10% menos frecuente, y *Trychophyton tonsurans* y *Trychophyton mentagrophytes* eran dos veces más. Como en otras altitudes, la parasitación por *Microsporum* y *Epidermophyton* es rara. Con cierta frecuencia se observa, causado por *Trychophyton rubrum*, el llamado síndrome de una mano y los dos pies, que se manifiesta por onicomiosis y tiña de una mano y los dos pies.

La clasificación de la onicomiosis; propuesta por Zañas y modificada por Heno y Baran, depende del modo de penetración del hongo. Se clasifican en Tipo I, Tipo II, Tipo III y Tipo IV.

a) **Tipo I. Onicomiosis sub-ungueal distal-lateral.** Este tipo de onicomiosis es la más frecuente y afecta al mismo tiempo uno o varios dedos del pie o mano. El hongo penetra en la queratina blanda del hiponiquio o borde lateral de la uña, posteriormente invade la cama ungueal y la lámina ungueal por una red

de túneles excavados en la queratina dura, que se conocen como retículo transversal de Alkiewicks; no se invade la matriz, ya que el hongo no invade tejidos vivos. Las uñas se tornan opacas, friables y erosionadas. Los bordes dan la impresión de duplicarse, toman un color amarillento, café o grisáceo. Puede haber engrosamiento o paquioniquia, despegamiento u onicolisis, y es rara la onixis o invasión del plato. La invasión es lenta y progresiva y la evolución es crónica.

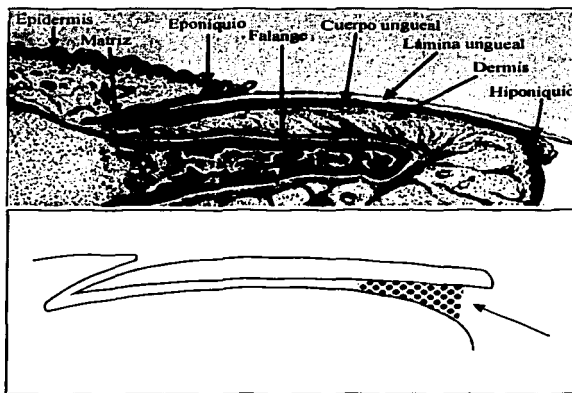


Fig. 2 Onicomycosis Sub-ungueal Disto-Lateral

b) **Tipo II. Onicomycosis blanca superficial (Leuconiquia tricofítica).** El hongo invade la uña penetrando directamente por la parte superior

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



de la lámina ungueal. La enfermedad puede detenerse en algún estadio o pasar rápidamente por todos ellos, y llegar a la forma distrófica total. El ataque se extiende en la superficie. Predomina en el primer dedo. Se caracteriza por pequeñas zonas de color blanco porcelana con superficie rugosa. Es causada sobre todo por *Trychophyton mentagrophytes*, pero puede ser causada en niños por *Trychophyton rubrum*. Fig. 3

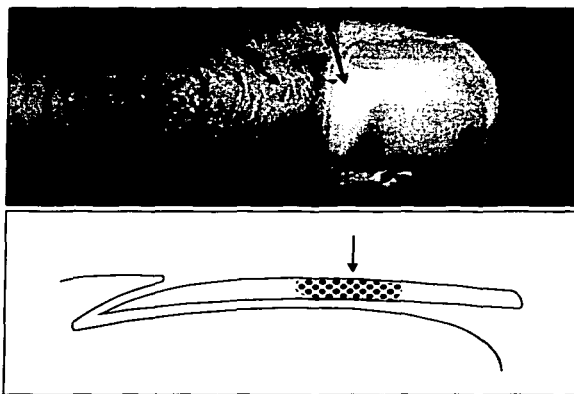


Fig. 3 Onicomycosis blanca superficial

c) **Tipo III. Onicomycosis Sub-ungueal Proximal.** Se distinguen dos formas: el hongo bajo-ungueal proximal del leuconiquico, donde el hongo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

penetra en la uña por el pliegue posterior invadiendo la superficie más baja de la lámina ungueal empezando por la lúnula; afecta el eponiquio y la parte proximal de plato. La onicomiosis sub-ungueal proximal secundario al parenquimica crónico, el agente del patogénico infecta el pliegue posterior o el pliegue lateral. En general el ataque sigue la contracorriente del crecimiento ungueal. El hongo irrita el lecho y se estimula la producción de queratina suave; ésta y los detritus son un medio fértil para el crecimiento fúngico y bacteriano. En la parte distal, los dermatofitos mueren en la queratina dura por falta de nutrientes. Fig. 4

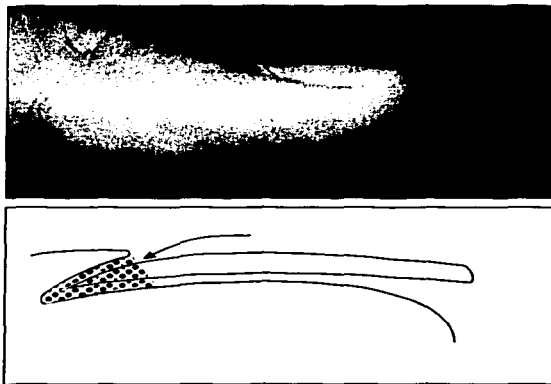


Fig. 4 Onicomiosis Sub-ungueal Proximal

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

d) **Tipo IV. Onicomicosis distrófica total.** Se divide en dos categorías Onicomiodistrofia total secundaria y Onicomiodistrofia total primitiva o granuloma candidosica.

Se encuentran previamente la onicomiodistrofias total en su forma secundaria, que es la etapa terminal de las onicomicosis ya descritas. Las uñas se rompen y desmoronan; teniendo un aspecto de madera carcomida; dejan un lecho engrosado que también puede destruirse. La hoja se fragmenta, llegando a pudrirse, permitiendo una desaparición progresiva. Fig. 5



Fig. 5 Foto clínica de paciente con Onicomicosis distrófica total secundaria

La Onicomiodistrofia total primitiva o Granuloma Candidosica. Esta onicomiodistrofia total puede ser igualmente primitiva, que corresponde a un Granuloma Candidosica de la candidosis mucosa-cutáneo crónica. Las uñas se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

hacen opacas, no friables, y en la lámina ungueal se forman rayas longitudinales blancas, también hay engrosa de la uña. Fig. 6

Aunque hay dudas, parece haber dos mecanismos de destrucción de la uña, uno por penetración de corneocitos, y otro por separación mecánica de las laminas ungueales.



Fig. 6. Paciente con Granuloma Candidasico

## 2. Onicomycosis por Candida

Entre las diferentes localizaciones de las candidosis, la localización ungueal ocupa el 35%. Si bien se considera que *Candida albicans* es el agente etiológico en 70%, en esta serie se encuentran en 99% de los 337 casos estudiados. En otros

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

estudios se han aislado, en los pies, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

Esta micosis es una enfermedad por hongos oportunistas y es favorecida por múltiples factores locales, generales, yatrogénicos e inmunológicos. Entre los factores locales están humedad, oclusión, maceración, hiperhidrosis, manos frías y factores químicos o mecánicos, como manicure y pedicure, muy usuales en nuestro medio. También es un padecimiento relacionado a la ocupación, como en amas de casa, cocineras y enfermeras. De hecho la candidosis ungueal en "destapadoras" de fresa fue uno de los primeros trabajos mexicanos sobre micosis ocupacionales, que fuera publicado por Vega Núñez y Lavalle en 1967.

Entre los factores generales se señalan las endocrinopatías, especialmente la diabetes mellitus, y entre los factores yatrogénicos, el uso de corticosteroides, antibióticos de amplio espectro y antimicóticos. La candidosis mucocutánea crónica es de orden inmunológico.

a) **Tipo I. Candidosis ungueal y periungueal.** Los cambios ungueales suelen ser secundarios a la inflamación de la matriz, ocasionada por *Candida* o por bacterias. La mano derecha está más expuesta, sobre todo el dedo índice y medio, que están más sujetos a traumatismo y a la *Candida* de los

reservorios intestinal o vulvar. En el pulgar es más grave si hay el hábito de chuparse el dedo. Fig. 7



Fig. 7. Candidosis ungueal granulomatosa (paciente diabético)

b) **Tipo II. Paroniquia (Distrofia ungueal, O. Subungueal proximal y Onicosis).** La distrofia es un proceso secundario al daño de la matriz, pues este hongo no posee enzimas proteolíticas y no desorganiza la sustancia ungueal; pero si esta es muy defectuosa, puede permitir la penetración de *Candida*. La forma subungueal proximal es secundaria a paroniquia; se pueden afectar los bordes laterales o toda la uña; la onicosis es por invasión del surco distal y hay presencia de aire bajo el plato ungueal. La paroniquia se inicia con dolor y eritema; después hay un levantamiento muy eritematoso y brillante, y puede haber exudado seroso y purulento. Las uñas se reducen de tamaño, presentan pliegues transversales y toman un color amarillo-café, verde o negro. Puede haber dolor, más intenso si hay infección bacteriana siendo frecuentes las recaídas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La onicomicosis subungueal proximal se confunde con ceuconiquia. En la onicolisis hay despegamiento de la lámina e hiperqueratosis subungueal; la uña toma un color gris amarillento y así se complica con *Pseudomonas*, color verde. Fig. 8



Fig. 8 Onicosis candidósica pigmentada

c) **Tipo III. Onicomicosis blanca superficial.** La forma blanca superficial sólo se ve en niños, y puede curarse espontáneamente.

d) **Tipo IV. Oniquia Primaria.** Se ve en la candidosis mucocutánea crónica. La uña es opaca con estrías; se desmorona fácilmente. Puede haber hiperqueratosis total, y tomar la uña un color café; a veces hay edema periungueal que da a los dedos un aspecto de palillo de tambor.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3. Onicomicosis por oportunistas

Predominan en personas de más de 60 años de edad, pero también se observa en jóvenes. Afectan, sobre todo, al primer dedo y son favorecidas por onicogriposis, dedos sobrepuestos, enfermedad vascular periférica y contacto con ciertas plantas. Los agentes causales son muy numerosos. Se han observado casos por *Fusarium*, *Scopulariopsis* y *Aspergillus*, todos ellos capaces de producir cromooniquia, el primero de color blanco o negro, el segundo, café o blanco y el último, blanco, café o verde. El color verde también puede ser dado en las uñas por *Pseudomonas*, debido a la piocianina y fluoresceína que este germen produce. Fig. 9



Fig. 9. Infección de *Aspergillus* en uñas del pie.

### 4. Grupos de incidencia en afecciones por Onicomicosis

Este padecimiento afecta a uno y otro sexo por igual, con franco predominio de los 20 a los 40 años de edad (48%), si bien se presenta desde los 2 años de edad

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



hasta los 90. La incidencia de pacientes geriátricos fue de 4.3%, probablemente por la poca importancia que en nuestro medio se da a esta onicopatía. Es rara en la infancia, tal vez debido al rápido crecimiento de las uñas.

Se le considera un padecimiento frecuente en deportistas, sobre todo en quienes practican la natación. Se observó esta onicomiosis, en 77% entre empleados, estudiantes y amas de casa. La incidencia es baja en campesinos, debido al uso de sandalias o a la falta de calzado. Son factores favorecedores: calor, sudor, uso de calzado estrecho o de plástico, enfermedad vascular periférica y depresión de la inmunidad. Se ha relacionado con la mala higiene y con la costumbre de no secarse adecuadamente los pies. En la actualidad es muy probable su relación con el uso de zapatos para tenis<sup>4</sup>.

Por otra parte, la diabetes mellitus (DM) es un síndrome metabólico que se caracteriza por hiperglucemia generada debido a defectos en la secreción o la acción de la insulina. Por lo menos 30% de las personas con diabetes tienen algún tipo de afectación cutánea, y se reconoce susceptibilidad hacia las infecciones fúngicas, como la mucormicosis y la candidiasis. Pero la onicomiosis plantea un grave problema en el paciente diabético quien ve afectada la sensibilidad de sus pies. De la misma manera como un calzado ajustado puede causar necrosis por presión de la piel, el engrosamiento de las capa ungueales debido a la onicomiosis provoca necrosis por presión. La uña con filo, quebradizas e infectadas, pueden lesionar la

piel adyacente, lo cual muchas veces los pacientes no notan debido a la disminución de su sensibilidad.

En un estudio de onicopatías en enfermos geriátricos se encontraron onicomicosis en 65.31%; en nuestra casuística observamos 74 casos después de los 60 años de edad (14%). Las onicomicosis por oportunistas se han documentado fundamentalmente en la vejez; los pacientes que ahora comunicamos se encontraron en el grupo de menores de 60 años de edad.

Un problema actual son también las onicomicosis en el paciente con infección en VIH-SIDA; se ha señalado una frecuencia hasta de 40% y en México se ha calculado en 28%. Su presencia se relaciona con caída CD4 y hemos observado también el incremento en onicomicosis blanca superficial y proximal blanca subungueal<sup>5</sup>.

Las onicomicosis se consideran raras en niños y por lo general se presentan en la edad prepuberal, en años atrás encontramos una frecuencia del 8%; ahora la encontramos en 4%. En la mayoría de los casos la fuente de infección fueron los padres.

## **5. Tipos de tratamiento en Onicomycosis**

En el tratamiento de la onicomycosis se han establecido tres tipos de terapia: terapia tópica, intervención quirúrgica o medicación sistémica antifúngica sola o en combinación.

El tratamiento tópico de la onicomycosis es la más utilizada, especialmente cuando es utilizada en combinación con un tratamiento sistémico o terapia quirúrgica. El tratamiento tópico ayuda a contener las infecciones fúngicas de la uña, también llegan a curar la infección. Las preparaciones antifúngicas, se utilizan para el manejo de la onicomycosis, en las cuales se incluyen las soluciones desecantes, desinfectantes, queratolíticas y colorantes vitales.

El paciente aplica la preparación dos o tres veces al día, o una o dos veces a la semana, y es revaluado cada tres o cuatro semanas. La duración de la monoterapia tópica para la onicomycosis es prolongada de seis a doce meses.

La extirpación de la uña o método quirúrgico ayuda al manejo de la onicomycosis tópico-sistémico. Después de quitar la uña infectada el curso de la terapia antifúngica se reduce en tiempo, la duración de la remisión se incrementa, y la oportunidad para prevenir la recurrencia de la infección se ve reforzada. Este

tratamiento de extirpación es muy utilizado en las onicomicosis causadas por saprofitos.

La extracción de la uña puede ser quirúrgica o no quirúrgica. El método no quirúrgico, también llamado "maceración química de la uña", es donde la lámina ungueal de la uña es macerada y subsecuentemente elevada y destacada de la cama de la uña después de un tratamiento oclusivo <sup>6</sup>.

La terapia antifúngica oral, una de las más utilizadas, induce varios tipos de reacciones adversas dependiendo del agente antifúngico utilizado. Los sistemas afectados en esta terapia son el gastrointestinal y la piel, llegando a producir náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones en piel tales como: urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme, prurito, fiebre, diarrea y comezón; otros síntomas son mareos y agotamiento acompañado de sueño. En casos graves se llegan a producir shock anafiláctico, trombocitopenia, neuropatía periférica reversible, pérdida del sentido gustativo y daños hepáticos tales como necrosis del hepatocito <sup>7</sup>.

## 6. Agentes Antifúngicos

Al principio de este siglo los compuestos utilizados para el tratamiento de las infecciones fúngicas superficiales no tenían un espectro de acción específica y llegaban a tener una mínima efectividad. A través de los años se han descubierto varios tipos de agentes antifúngicos entre los cuales están polienos, los agentes antifúngicos sistémicos, los agentes antifúngicos tópicos no sistémicos, azoles, alilaminas y morfolinos. Tabla I

Tabla I. Clasificación de los agentes antifúngicos

POLIENOS	MISCELANEA	AZOLES	ALILAMINAS	MORFOLINOS
<p><i>Sistémicos</i></p> <p>Anfotericina B Nistatina</p>	<p>Flucitosina Griseofulvina Ioduro de potasio</p>	<p><i>Imidazoles</i> Miconazol Ketoconazol Triazoles Itraconazol Fluconazol</p>	<p>Terbinafina</p>	<p>Amorolfina</p>
<p><i>Tópicos</i></p> <p>Anfotericina B Nistatina Natamicina</p>	<p><i>Específicos</i></p> <p>Ciclopirox olamina Haloprogin Tolnaftato Ciloquinol</p> <p><i>No Específicos</i></p> <p>Pomada Whitfield Pintura Castellani Violeta de genciana Compuestos de ácido undecilénico Permanganato de potasio Tiosulfato de sodio Piritioma zinc Progilen glicol</p>	<p><i>Imidazoles</i> Bifonazol Butoconazol Clotrimazol Econazol Fenticonazol Ketoconazol Miconazol Oxiconazol Sulconazol Tioconazol</p> <p><i>Triazol</i> Terconazol</p>	<p>Naftifina Terbinafina</p>	<p>Amorolfina</p>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El adelanto de los agentes antifúngicos en la práctica médica común ha hecho importante definir su sitio de acción (Fig.10), eficacia, toxicidad, e interacciones con otras drogas. La diversidad de los de agentes tópicos ha complicado el proceso de la selección para el médico y para el paciente también.

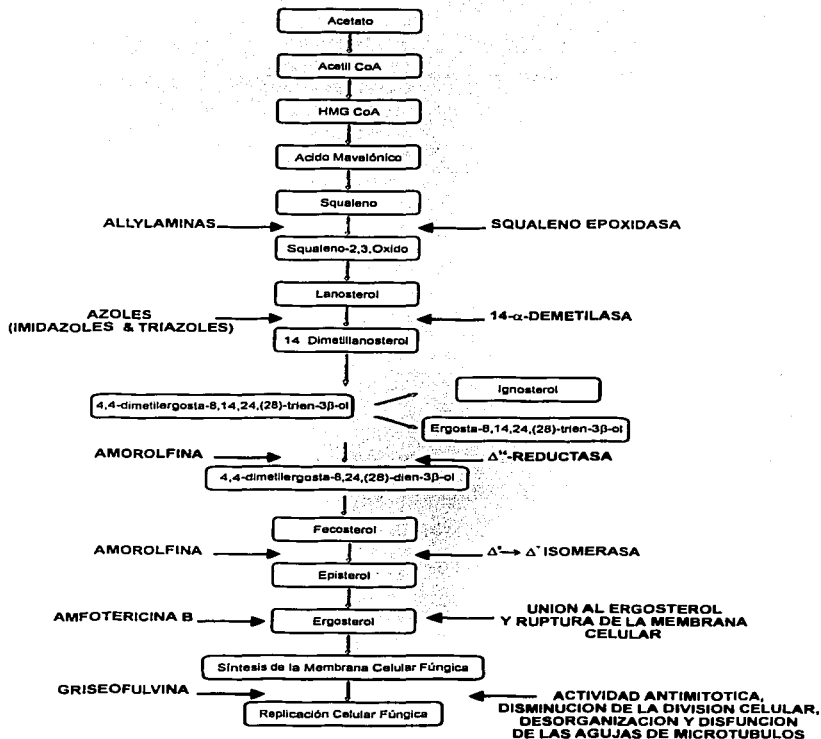


Fig. 10 Sitio de Acción de los Agentes Antifúngicos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

a) **Polienos.** Los polienos están caracterizados por un anillo macrólido de átomos de carbono cerrado por un éster o lactona interno. Aproximadamente 87 diferentes polienos se han reportado. Se encuentran tres polienos clínicamente significativos: Nistatina, Amfotericina B y Natamicina.

La *Natamicina* es utilizada como un agente tópico en keratitis fúngica, blefaritis y conjuntivitis.

La *Nistatina* es un antibiótico tetraeno, producido por *Streptomyces noursei* y *Streptomyces albidus*, con un mecanismo de acción similar que la Amfotericina B. La dosis usual es de 500,000 a 1, 000,000 unidades tres o cuatro veces al día.

La *Amfotericina B* fue uno de los fármacos sistémicos antifúngicos comerciales desde 1960. La fermentación de *Streptomyces nodosus* produce a la Amfotericina A y B. El fármaco es prácticamente insoluble en agua y tiene pobre absorción oral. Por consiguiente, para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, el fármaco es administrado por vía intravenosa. Los efectos adversos de la Amfotericina B incluyen fiebre, frío, náuseas, vómito, dolor de cabeza, dispnea, hipotensión, y tromboflebitis en el sitio de administración. Incluye anomalías de laboratorio como son: anemia, hipocalemia e hipomagnesemia. El exceso de dosis total de 4 gm causa acumulación y por tanto daño permanente renal. En formas tópicas ha sido



utilizada para tratamientos cutáneos y para candidiasis mucocutánea; no teniendo actividad significativa contra dermatofitos <sup>8</sup>.

**b) Miscelánea de Agentes Antifúngicos Sistémicos.**

1) La *Flucitosina* es una pirimidina fluorada que es generalmente bien absorbida. Aproximadamente 4% de ésta se une a las proteínas plasmáticas. Este fármaco es ampliamente distribuido a través del cuerpo incluyendo fluido cerebroespinal y la orina, debido a que es altamente soluble en agua, de bajo peso molecular (129 kd) y por la unión a las proteínas. Sus efectos adversos son: náuseas, vómito, diarrea, dolor de cabeza, somnolencia, mareos, comezón, eritema y prurito, causa disfunción hepática y supresión de medula en hueso (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

2) La *Griseofulvina* fue aislada como un producto metabólico del *Penicillium grises-fulvum* por Dierckx en 1939. La Griseofulvina es ligeramente soluble en agua y pobremente absorbida en el tracto gastrointestinal. La absorción depende de varios factores incluyendo una dieta alta en grasas, del régimen de dosificación, tamaño de partícula, y velocidad de disolución. La Griseofulvina inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y la mitosis celular por detener la división en la metafase. Este fármaco interfiere con la función de los microtúbulos, también

causa cambios morfogénéticos en la célula fúngi y posiblemente antagoniza la síntesis de la quitina en la pared celular fúngi. Sus efectos adversos comunes son: dolor de cabeza y síntomas gastrointestinales. Las contraindicaciones incluyen fallas hepatocelulares, hipersensibilidad a la griseofulvina. La Griseofulvina llega a causar teratogenicidad en animales y no es recomendado su uso durante el embarazo.

3) *Ioduro de Potasio* es utilizado en el tratamiento de linfangítica cutánea una forma de sporotrichosis. Es usualmente inefectivo en otros tipos de sporotrichosis. El modo de acción es mediado a través de las propiedades antifúngicas de la molécula del yodo; la solución de yodo a una concentración de 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  que mata a las levaduras de *S. schenckii* en 10 minutos. La solución saturada de ioduro de potasio se administra empezando con 3 mL (10 gotas) tres veces al día. La dosis es ligeramente incrementada de 1 mL/día a 9 o 15 mL, tolerado, tres veces al día. Sus efectos adversos son: entumecimiento de lengua, síntomas de frío con somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea, hinchamiento de parotidas, erupción acneiforme, psoriasis pustular, eritema multiforme y dermatitis herpética.

4) El *Haloprogin* es un éster fenólico halogenado desarrollado por Seki en 1963, tiene una actividad contra dermatofitos, infecciones por *Candida*, pitiriasis versicolor y eritrasma. El Haloprogin se utiliza al 1% en crema o solución y tiene un rango parecido de eficacia al miconazol 2%. Sus efectos adversos incluyen

irritación, pruritos y raramente formación de vesículas o dermatitis de contacto alérgica.

5) El *Tolnaftato* es un derivado sintético de tiocarbamato producido en 1962. Su espectro de acción incluye dermatofitos. Su modo de acción implica la inhibición del escaleno epoxidasa.

6) El *Ciloquinol* (iodoclohidroxiquina) en forma oral es utilizado en la diarrea de viajero. Con una posible asociación con neurotoxicidad, en particular, neuropatía mieloóptica subcutánea en especial con altas dosis en períodos prolongados. El Ciloquinol tópico tiene propiedades antibacteriales y es rápidamente absorbido debido a su solubilidad lipofílica y es lentamente excretado. Tíñe de amarillo la ropa, causa irritación de piel o dermatitis de contacto.

**c) Miscelánea de Agentes Antifúngicos Tópicos no Específicos.**

1) *Pomada de Whitfield* contiene 12% de ácido benzoico y 6% de ácido salicílico. En algunas formulaciones la relación de ácido benzoico/ácido salicílico es de 2:1. Es un compuesto fungistático, utilizado en el tratamiento superficial de infecciones fúngicas, tiene una actividad no específica, actuando como queratolítico

causando descamación de la epidermis queratinizada que contiene al organismo fúngico.

2) La *pintura Castellani* (carbón-fucsina) tiene acción antifúngica y antibacterial. Ha sido utilizada en el tratamiento de eczema seborreico y pie de atleta interdigital.

3) *Violeta de Genciana* ha sido utilizada para el tratamiento de candidiasis cutánea y mucocutánea. Tiene propiedades antifúngicas y antibacteriales. Este producto tiñe la ropa y causa irritación en piel.

4) *Compuestos de Ácido Undecilénico*, contiene ácido undecilénico y zinc, calcio o sales de sodio. Este compuesto es fungistático con acción astringente. Se encuentra como aerosoles, polvo, crema o soluciones.

5) *Permanganato de Potasio*, tiene una actividad antifúngica. En una dilución de 1:5000 y es utilizado en candidiasis inflamatoria en áreas intertriginosas.

6) *Tiosulfato de Sodio, Sulfito de selenio* al 2.5%, es utilizado en el tratamiento de tinea versicolor, dermatitis seborreica.

7) *Soluciones de ácido propilen glicol-urea-ácido láctico*, es benéfico en la onicomiosis. El propilen glicol es un agente queratolítico con actividad antimicótica. La mezcla es activa contra dermatofitos, hongos, levaduras, mohos y bacterias. El propilen glicol es también efectivo en la *tinea versicolor*<sup>8</sup>.

d) **Azoles.**

1) **Clotrimazol.** Es un derivado sintético de imidazol, se utilizó primeramente en el tratamiento vaginal y en infecciones en piel de levaduras y dermatofitos. *In vitro*, es muy activo contra *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. y *Malassezia furfur* (*Pityrosporon orbiculare*). En suma, tiene una gran actividad contra bacterias Gram-positivo, y a altas concentraciones tiene actividad contra *Tricomonas* spp.

(a). **Propiedades fisicoquímicas.**

Nombre común: Clotrimazol

Nombres químicos: 1-[(2-Chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazole

1-(o-chloro-alpha...alpha.-diphenylbenzyl)imidazole  
benzhydryl]imidazole

1-[(o-chlorophenyl)diphenylmethyl]imidazole

diphenyl-(2-chlorophenyl)-1-imidazolylmethane

1-(*o*-chlorotriyl)imidazole

Fórmula condensada:  $C_{22}H_{17}ClN_2$

Peso Molecular: 344.84.

Porcentaje: C 76.63%, H 4.97%, Cl 10.28%, N 8.12%.

Apariencia: Polvo cristalino de color blanco <sup>9</sup>.

Intervalo de fusión: 147-149°C.

[23593-75-1].

Clotrimazol contiene no menos de 98.0 por ciento y no más de 102.0 por ciento de  $C_{22}H_{17}ClN_2$ , calculado en su base a su referencia seca.

**Envasado y empaçado-** Preservarse en envases bien cerrados.

**Estándar de Referencia** USP<11>-USP Clotrimazol RS. USP (*o*-Clorofenil)difenilmetanol RS. USP Imidazol RS

**Identificación-**

A: Absorción Infrarroja <197M>.

B: Respuesta en Prueba de Cromatografía de Capa Fina <201>, la solución contiene alrededor de 20 mg por mL, de Clotrimazol en cloroformo es utilizado en la solución de prueba, y el sistema del solvente consiste en una mezcla de xylene, *n*-propyl alcohol e hidróxido de amonio (180:20:1).

**Pérdida por secado**<731>- Secar al vacío a 105°C por 2 horas: y la pérdida por secado no debe ser más del 0.5% del peso.

**Residuo de ignición <281>**: no más del 0.1%.

**Metales pesados, Método II <231>**: 0.001%.

**Límite de imidazoles**— Disolver 500 mg, precisamente pesados, en 5.0  $\mu\text{L}$  de cloroformo. Aplicar 5  $\mu\text{L}$  de esta solución y 5 mL de la solución estándar USP Imidazol RS en cloroformo conteniendo 500  $\mu\text{g}$  por mL, convenientemente en un plato de cromatografía de capa fina, cubrir con 0.25mm de mezcla de sílica gel en la placa para la cromatografía. Dejar que la placa seque y desarrollar el cromatograma en un sistema consistente de una mezcla de metanol y cloroformo (3:2) hasta que el frente del solvente se mueva hasta tres cuartas partes de la longitud de la placa. Quitar la placa de la cámara de elusión, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire por 5 minutos, colocar en una cámara que contenga 100 g de yodo en una capa poco profunda y dejarla para revelar por 60 minutos. Quitar la placa de la cámara y observar el cromatograma: cualquier mancha café obtenida de la solución de prueba, el  $R_f$  obtenido corresponde a la mancha principal de la solución estándar, esta no es más grande en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida de la solución estándar (0.5% de imidazol)

**Límite de (*o*-clorofenil)difenil metanol**— Solución de fosfato potásico dibásico, de fase móvil, solución de resolución y sistema cromatográfico —la preparación se encuentra en la valoración—

*Preparación del estándar*— Transferir alrededor de 12.5 mg de (*o*-clorofenil)difenil metanol USP RS, precisamente pesado, en un matraz volumétrico de 25 mL, añadir 6.25 mL de solución de fosfato de potasio dibásico, diluir con metanol hasta el aforo, y mezclar (solución stock). Transferir 5.0 mL de la solución stock a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con la fase móvil hasta el aforo y mezclar.

*Preparación de la prueba*— Utilizar la solución de ensayo stock utilizada para la preparación de la valoración.

*Procedimiento*— Separadamente inyectar volúmenes iguales (alrededor de mL) de la preparación estándar y la preparación de la prueba en la cromatografía, registrar el cromatograma, y medir la respuesta del mayor de los picos. Calcular el porcentaje de (*o*-clorofenil)difenil metanol en la muestra por:

$$1000(C/W) (r_u/r_s)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de USP (*o*-clorofenil)difenil metanol RS en la preparación del estándar, W es el peso, en mg de Clotrimazol tomado,  $r_u$  y  $r_s$ , son las respuestas para el (*o*-clorofenil)difenilmetanol obtenido de la preparación de la prueba y la preparación estándar, respectivamente; no más de 0.5% encontrado.

#### **Valoración-**

*Solución de fosfato de potasio dibásico*— Disolver 4.35 g de fosfato de potasio dibásico en agua y llevar a 1000 mL de solución.



*Fase móvil*– Mezclar metanol y fosfato de potasio dibásico (3:1), filtrar a través de una membrana filtrante de 0.2  $\mu\text{m}$  de poro fino y desgasar. La relación de volúmenes pueden cambiar para obtener la resolución requerida.

*Solución Estándar Interno*– Transferir 33 mg de propionato de testosterona en un matraz volumétrico de 200 mL, añadir 125 mL de metanol y disolverlo, añadir 50 mL de fosfato de potasio dibásico, llevar al aforo con metanol, y mezclar (solución estándar stock). Transferir 10.0 mL de esta solución stock estándar a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 4.0 mL del estándar interno, diluir con la fase móvil al aforo y mezclar.

*Solución de Resolución*– Transferir 3.0 mL de la solución estándar stock usado para preparar la solución estándar de la prueba de (*o*-clorofenil)difenil metanol en un matraz volumétrico de 25.0 mL, diluir con la fase móvil al aforo y mezclar.

*Preparación de la valoración*– Transferir alrededor de 100 mg de Clotrimazol, precisamente pesado, en un matraz volumétrico de 10.0mL, añadir 2.5 mL de la solución de fosfato de potasio dibásico, diluir con metanol al aforo y mezclar (solución stock de valoración). Transferir 1.0 mL de esta solución stock valoración a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 4.0 mL de la solución del estándar interno, diluir con la fase móvil y mezclar.

*Sistema cromatográfico*— La cromatografía líquida está equipada con un detector de 254 nm y una columna 4.6 mmx25 cm que contiene 10 µm empacada L1. La velocidad de flujo es de alrededor de 1.5 mL por minuto. La solución de resolución cromatográfica y de la preparación estándar y leer los picos de respuestas como un procedimiento directo, la resolución, R, entre el Clotrimazol y (o-clorofenil)difenil metanol de picos no es menor que 1.9 y la desviación relativa del estándar, para reemplazar las inyecciones de la preparación estándar no es mayor de 2.0%. El tiempo relativo de retención es alrededor de 0.7 para (o-clorofenil)difenil metanol, 1.0 para Clotrimazol y 1.5 para propionato de testosterona.

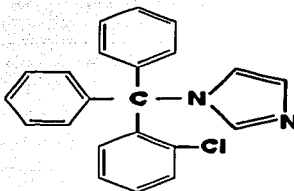
*Procedimiento*— Separadamente inyectar volúmenes iguales (alrededor de 20 µL) de la preparación estándar y la preparación de valoración dentro del cromatógrafo, leer los cromatogramas, y medir las respuestas para los picos mayores. Calcular la cantidad, en mg, de Clotrimazol (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>) en la porción de Clotrimazol tomado para preparar la preparación de valoración por la fórmula:

$$1000 C (R_u/R_s)$$

en donde C es la concentración, en mg/mL, de Clotrimazol USP RS en la preparación estándar, y R<sub>u</sub> y R<sub>s</sub> son las relaciones de los picos de respuestas de el pico de Clotrimazol y el pico de propionato de testosterona obtenida de la preparación de valoración y de la preparación estándar, respectivamente <sup>10</sup>.

El Clotrimazol es una base débil, ligeramente soluble en agua, benceno, tolueno; soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo. En DMF hidroliza rápidamente en soluciones ácidas calientes LD50 en ratas y ratones machos (mg/Kg): 923, 708 oralmente<sup>9</sup>.

(b). **Actividad Antimicrobiana.** El Clotrimazol (Fig. 11) es un nuevo agente antifúngico sintetizado por Bayer AG en una investigación sistemática de una serie de compuestos de imidazoles. Su estructura es similar a otros agentes nuevos como el miconazol.



1-[(2-Chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazole

Fig. 11 Fórmula Estructural del Clotrimazol

*In vitro*, a 2 µg/mL o menores concentraciones el Clotrimazol inhibe a dermatofitos tales como *Trichophyton interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouini* y *M. canis*. Con *Candida* spp. su inhibición se da en concentraciones de 2 µg/mL y

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

los llega a matar a concentraciones superiores de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . En general, se necesita altas concentraciones (frecuentemente alrededor de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) de Clotrimazol para inhibir o matar a *T. glabrata* que para *Candida*.

El Clotrimazol, en concentraciones de 1 hasta 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , es activo contra *Aspergillus* ssp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Medurella mycetomi*, y *Mucor mucedo*. Estudios de Clotrimazol en laboratorio, mostraron una gran actividad *in vitro* contra diversos microorganismos dermatofíticos y otros hongos responsables de micosis sistémicas. La mayoría de las *Candidas* tienen una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y alrededor de una concentración mínima cidal (MCC) de 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . (Tabla II).<sup>11</sup>

**Tabla II. Susceptibilidad *in vitro* de microorganismos, aislados clínicamente, con Clotrimazol**

SENSIBILIDAD EN LEVADURAS		CONCENTRACION DE CLOTRIMAZOL ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	EXAMINADA		<0.1	0.1 - 0.5	0.5 - 2	2 - 10	>10
<i>C. albicans</i>	108	MIC MCC	48 0	54 32	4 70	2 3	0 3
<i>C. non-albicans</i>	116	MIC MCC	68	36	12	0	0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	MIC MCC		2	3 3	2	
<i>Torulopsis glabrata</i>	3	MIC MCC		1	1 2	1	1
<i>Geotrichum candidum</i>	3	MIC MCC	1	2 3			
SENSIBILIDAD DE DERMATOFITOS							
<i>Epidermophyton floccosum</i>	5	MIC MCC		4	1 5		
<i>Microsporium audouini</i>	4	MIC MCC		4	4		
<i>Microsporium canis</i>	4	MIC MCC		2 1	2 3		
<i>Microsporium gypseum</i>	2	MIC MCC			2	2	
<i>Trychophyton sulphureum</i>	4	MIC MCC		2	2 2	2	
<i>Trychophyton verrucosum</i>	2	MIC MCC		2 2			
<i>Trychophyton violaceum</i>	3	MIC MCC		2	1 3		

(c). **Sitio de Acción.** El sitio de acción del Clotrimazol, igual que el miconazol y los agentes polienos, es en la membrana celular donde se une preferencialmente. En contraste, los polienos antifúngicos, la acción del Clotrimazol se ha mostrado ser menos dependiente en el contenido de esterol de la membrana celular. El mecanismo de acción implica una interacción con la capa de

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

fosfolípidos de la membrana celular causando alteraciones en la permeabilidad de la membrana. El cambio de permeabilidad tiene como resultado la pérdida de precursores, metabolitos, e iones, inhibiendo así la síntesis macromolecular. La pérdida de potasio intracelular llega a causar acidificación del interior de la célula y la eventual activación de enzimas autolíticas.

El Clotrimazol es un agente derivado de los imidazoles, en concentraciones logradas durante el uso sistémico, el efecto mayor de imidazoles y triazoles en los hongos es la inhibición del estero 14-un-demetilasa, un citocromo del sistema microsomal de la enzima P-450. Los imidazoles y triazoles dañan la biosíntesis de ergosterol de la membrana citoplásmica y llevan a la acumulación del 14-un-metilesterol<sup>15</sup>. Estos metilesteroles pueden romper el embalaje íntimo de cadenas del acil de fosfolípidos, mientras van dañando las funciones de ciertos sistemas de la enzima membrana-limitadora como ATPasa y enzimas del sistema transportador de electrones, e inhibiendo crecimiento de los microorganismos.

Algunos azoles, como el Clotrimazol, aumentan directamente la permeabilidad de la membrana, pero probablemente se obtienen sólo las concentraciones requeridas con el uso tópico.<sup>12</sup>

(d). **Desarrollo de Resistencia.** Se ha observado limitada resistencia al Clotrimazol, Waitz y compañeros reportaron que se desarrollo una resistencia de *C.*

*albicans*, que ocurrió por periodos de incubaciones prolongadas, que fueron utilizadas para un método usual de pasadas a través de gradientes de concentración de Clotrimazol. <sup>13</sup>

(e). **Estudios Farmacocinéticos. Administración tópica.** La absorción sistémica del Clotrimazol en piel intacta fue esencialmente insignificante, cuando se aplico crema o solución al 1%. Menos del 0.5% del total de Clotrimazol aplicado en crema fue excretado en la orina dentro de los siguientes cinco días; el total de fármaco recobrado fue menos cuando se utilizo la solución. En individuos con piel normal, la concentración más alta aplicada tópicamente, permaneció en la epidermis particularmente en el estrato corneo, con menos presencia en la dermis, y una pequeña penetración subcutánea, seis horas después de la aplicación de la solución de Clotrimazol al 1%, la concentración en el estrato corneo excedió o tuvo un rango de MIC para inhibir a los dermatofitos. <sup>14</sup>

*Absorción.* Siguiendo la administración oral, los niveles del fármaco micológicamente activo en plasma son bajos, debido a la baja absorción o por la función del hígado en su rápida aclaración. La absorción de Clotrimazol es de menos de 0.5% después de la aplicación a la piel intacta; de la vagina, es 3 a 10%. las concentraciones fungicidas permanecen en la vagina tres días después de la aplicación del principio activo. La cantidad mínima absorbida se metaboliza en el

hígado y se excreta en la bilis. En los adultos, la dosis oral de 200 mg por día dará lugar a las concentraciones del plasma de 0.2 a 0.35 mg/mL.

El Clotrimazol en la piel puede causar eritema, edema, descamación, prurito, y urticaria. Cuando se aplica a la vagina, aproximadamente 1.6% de los pacientes se quejan de una sensación de ardor apacible y, raramente, de calambres abdominales, aumento ligero en la frecuencia urinaria, o el salpullido superficial. De vez en cuando, el compañero sexual puede experimentar irritación del uretral. Por la ruta oral, el Clotrimazol puede causar irritación gastrointestinal.

*Metabolismo.* Aunque la acumulación total del fármaco (de los metabolitos micológicamente inactivos más que el fármaco activo inalterado) ocurre con la administración continua. Ciertamente, los niveles plasmáticos del fármaco inalterado se determinaron a seis horas después de una dosis de 1.5 g (administrada cada seis horas) se da el descenso progresivo sobre un período de ocho días. Así, aunque no es claro, este descenso es debido, al auto inducción de las enzimas hepáticas microsomales. El Clotrimazol induce la aceleración del metabolismo en ratas y ratones. Se ha visto que en pacientes, con micosis generalizadas y que han recibido una dosis de Clotrimazol de 1.5 g/d, tuvieron un incremento del citocromo P<sub>450</sub>. Esta evidencia para la inducción de enzimas incluye la observación de una reducción insignificante en el tiempo de sueño.



**Excreción.** El Clotrimazol micológicamente activo inalterado aparece en la orina en concentraciones muy bajas; más que el fármaco presente como 2 o 3 metabolitos inactivo. El Clotrimazol se elimina primordialmente en las heces y primeramente por excreción biliar. En adultos voluntarios, menos del 1% de una dosis de 1.5 o 3 g se recobró en orina Clotrimazol activo en un período de 6 horas. El Clotrimazol micológicamente activo se encontró en concentraciones urinarias de 0.01 a 0.4  $\mu\text{g/mL}$  y en concentraciones fecales de 110  $\mu\text{g/mL}$  en 5 infantes con anomalías del tracto urinario quienes recibieron 100 mg/Kg/d. En ratas, la mayoría de la dosis recobrada en las heces es un resultado de la excreción biliar.

(f). **Estudios Toxicológicos.** Toxicidad Subcutánea. El ratas en Wistar, se administró oralmente Clotrimazol por 13 semanas, produciendo incremento en el peso del hígado, hiperplasia hepática celular, y elevación de la alcalina fosfatasa y SGPT. Las ratas recibieron altas dosis (100 y 200 mg/Kg) tuvieron cambios degenerativos de hepatocitos; similar a cambios patológicos hepáticos; de igual forma, hubo incremento en el peso de la glándula adrenal

2) **Ketoconazol.** El Ketoconazol (Fig. 12) fue el primer imidazol antifúngico oral, usado por muchas personas. Este fármaco tiene un amplio espectro de acción, incluyendo dermatofitos, *Trichophytos*, *E. floccosum* entre otros <sup>8</sup>. En 1980, se utilizó Ketoconazol en conjunción con tratamientos no quirúrgicos para tratar pacientes con onicomiosis encontrando respuestas muy satisfactorias. <sup>15</sup>

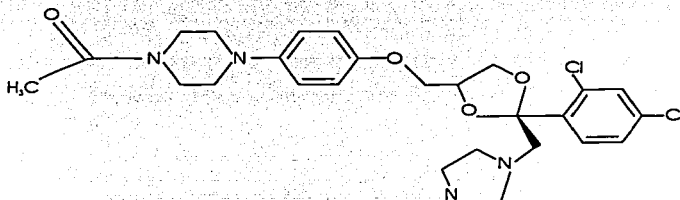


Fig. 12 Fórmula estructural del Ketoconazol

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

531.44

Piperazine, 1-acetyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-piperazine [65277-42-1].

Contiene no menos de 98.0 por ciento y no más de 102.0 por ciento de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  calculado con referencia a la sustancia seca.

**Envasado y empaçado-** Preservarse en envases bien cerrados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Estándar de Referencia USP<11>**—*USP Ketoconazol RS.*

**Identificación-** Absorción Infrarroja <197K>.

**Temperatura de fusión**-<741>: entre 148°C y 152°C.

**Rotación específica**<781S>: entre -1°C y +1°C (*t*=20°C).

*Preparación de la muestra:* 40 mg por mL, en metanol.

**Pérdida por secado**<731>- Secar al vacío a 80°C por 4 horas; y la pérdida por secado no debe ser más del 0.5% del peso.

**Residuo de ignición** <281>: no más del 0.1% de 2 g.

**Metales pesados, Método II** <231>: 0.002%.

**Pureza cromatográfica-** Disolver 30 mg en 3.0 mL de cloroformo (solución de prueba). Disolver una cantidad conveniente de Ketoconazol RS USP en cloroformo para obtener una solución estándar teniendo una concentración conocida de 10 mg por mL. Diluir una porción de esta solución cuantitativamente con cloroformo para obtener una solución estándar diluida teniendo una concentración de 1.0 mg por mL. Inyectar porciones separadas de 10 µL de la solución de prueba y la solución estándar y porciones de 2 µL de la solución estándar diluida para empezar la línea de arranque en un cromatograma de capa fina (vea Cromatografía <621>) cubrir con una capa de 0.25-mm de una mezcla de sílica gel para cromatografía. Dejar secar las manchas, y revelar el cromatograma en una cámara saturada con un sistema solventes consistentes de una mezcla de *n*-hexano, acetato

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de etilo, metanol, agua, y ácido acético glacial (42:40:15:2:1) hasta que el frente del solvente se haya movido hasta las tres cuartas partes de la longitud de la placa. Quitar la placa de la cámara, y seque al aire. Exponga la placa a los vapores de yodo en una cámara cerrada, y localizar las manchas: la mancha principal obtenida de la solución de prueba debe tener el mismo tamaño y  $R_f$  del valor obtenido de la solución estándar, y la suma de cualquier mancha obtenida de la solución de prueba no debe de exceder la intensidad obtenida de la mancha principal de la solución estándar diluida.

**Valoración-** Disolver alrededor de 200 mg de Ketoconazol, precisamente pesado, en 40mL de ácido acético glacial. Titular con 0.1 N de ácido perclórico VS, determinando el punto final potenciométricamente. Hacer una determinación en blanco, y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de 0.1 N de ácido perclórico es equivalente a 26.57 mg  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .<sup>16</sup>

**Preparación.** J Med Chem 22:1003,1979

**Descripción.** Consiste en cristales blancos que funden a alrededor de 146 °C

**Usos.** Como el Ketoconazol bloquea la síntesis micótica de ergosterol, que es esencial para la integridad de las membranas celulares de casi todos los hongos patógenos, tiene un amplio espectro de actividad antimicótica que incluye

*Blastomyces dermatitidis*, especies de *Candida*, *Chromomyces*, *Coccidioides immitis*, dermatofitos, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* y *Pseudallescheria boydii*. El principio activo tiene una actividad moderada contra *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y *Sporothrix schenckii* pero no contra *Mucor*. El Ketoconazol o la anfotericina B son las drogas de elección para el tratamiento de las infecciones por *Pseudallescheria boydii* y es un principio activo alternativa para la candidiasis y la *cromoblastomycosis*. El tratamiento satisfactorio a veces requiere meses.

Las náuseas y los vómitos, que son los efectos colaterales más frecuentes (del 3 al 10% de los casos), pueden ser evitados si el principio activo se ingiere con los alimentos. El prurito ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia (1.5%) y los cólicos abdominales el tercero (1.2%). Otros efectos son somnolencia, cefalea, diarrea, fotofobia, fiebre, trombocitopenia, ginecomastia, impotencia y oligospermia (por bajos niveles de testosterona). La hepatitis es rara (1:12.000). Se produce una reacción similar al disulfiram frente al alcohol. La mayoría de los efectos adversos son transitorios y todos son reversibles, aunque ha habido tres casos de necrosis hepática que han sido fatales. El monitoreo de la función hepática es obligatorio. El Ketoconazol es teratogénico en las ratas y por lo tanto, no debe ser utilizado durante el embarazo. Este agente inhibe a ciertas enzimas del sistema citocromo P<sub>450</sub> y esos puede aumentar los niveles plasmáticos de ciclosporina, estradiol, hidrocortisona, metilprednisolona, rifampicina y teofilina. La cimetidina inhibe el metabolismo del

principio activo y la rifampicina lo induce. El Ketoconazol inhibe el esteroide C17-20 liasa y por lo tanto disminuye la biosíntesis de los corticoides suprarrenales, los andrógenos y los estrógenos. Ésta es la base de su empleo para tratar el *síndrome de Cushing*, la *pubertad precoz* y el *carcinoma de próstata*.

El Ketoconazol se absorbe bien cuando se administra por vía oral. Una dosis de 2 g con una comida produce un nivel plasmático máximo de unos 3.5 µg/mL, pero se han comunicado niveles de hasta 50 µg/mL. En el plasma del 95 al 99% del principio activo está unido a proteínas. La principal vía de eliminación está dada por el metabolismo hepático y la secreción biliar de los metabolitos; la excreción renal es inferior al 4%. Existen varios metabolitos. La circulación enterohepática complica la farmacocinética. Durante las 10 primeras horas (fase alfa) la vida media es de 1.4 a 3.3 horas; de allí en más (fase beta) es de 6 a 10 horas.

**Dosis.** Dosis oral para adultos, para el tratamiento de la *candidiasis vulvovaginal* o la tiña versicolor, 200 mg una vez por día durante 3 a 5 días en la candidiasis y durante 5 a 10 días en la tiña; para casos de *paroniquia*, *cistitis micótica*, *micosis urinarias* o *micosis sistémicas* leves a moderadas, 200 a 400 mg una vez por día; para la *neumonía micótica* o la *septicemia*, 400 mg a 1 g una vez por día, sin superar 1 g diario; para el *síndrome de Cushing*, 600 mg a 1 g una vez por día, para el *carcinoma de próstata*, 400 mg 3 veces al día, sin superar 1.2 g por día; dosis *para niños mayores de 2 años*, para las micosis, 3.3 a 6.6 mg/Kg por día

para la *candidiasis* o la *tiña del cuerpo, crurel o versicolor* y 2 o 3 veces al día para la *paroniquia* o la *tiña de la barba*, el cuero cabelludo o el pie.

**Forma farmacéutica.** Crema al 2%, champú: 29%, suspensión oral: 100 mg/5 mL; comprimidos: 200 mg <sup>17</sup>.

(a). **Actividad Antimicrobiana.** El Ketoconazol, es un compuesto de tipo imidazol, relacionado estructuralmente con otros agentes antimicóticos, tales como imidazol y econazol, en estudios *in vitro* éste ha demostrado que tiene un amplio espectro de actividad antimicótica, incluyendo: *dermatophyots*, levaduras, hongos dimórficos, eumicetos, actinomicetos y algunos ficomicetos y otros hongos. En estudios experimentales hechos en animales, este fue efectivo contra otras infecciones por *dermatophyots*, candidiasis de tipo superficial y sistémica, Coccidiomicosis, Blastomycosis, Histoplasmosis y algunos casos de Criptococosis <sup>18</sup>.

Los usos terapéuticos del Ketoconazol es eficaz en blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, pseudallescheriasis, paracoccidioidomicosis, tinea, la candidiasis del mucocutaneous versicolor crónico, *Candida vulvovaginitis*. Su eficacia es pobre en pacientes del inmunosuprimidos y en la meningitis. La dosis en adultos es de 400 mg una vez al día. A niños su dosis es de 3.3 a 6.6 mg/Kg al día. La duración de terapia es 5 días para *Candida vulvovaginitis*, 2 semanas para

*Candida esophagitis*, y 6 a 12 meses para trehalosas profundas. La respuesta es lenta a la terapia y ha hecho al Ketoconazol impropio para los pacientes con severas o rápidas trehalosas progresivas <sup>19</sup>. Los estudios experimentales *in vitro* demostraron que el Ketoconazol actúa contra un amplio rango de hongos. Tabla III

**Tabla III. Actividad *In vitro* de Ketoconazol**

ORGANISMO	NO. PRUEBAS	CMI (µg/mL)
<b>DERMATOPHYTOS</b>		
<i>Microsporum canis</i>	24	0.1 – 64.0
<i>Microsporum audouinii</i>	4	2.0 – 64.0
<i>Microsporum gypsum</i>	9	0.1 – 64.0
<i>Microsporum cookei</i>	1	1.0
<i>Microsporum mentagrophytes</i>	24	0.1 – 20.0
<i>Microsporum rubrum</i>	75	10 – 5 – 128.0
<i>Microsporum ajelloi</i>	1	1.0
<i>Microsporum schoenleinii</i>	1	1.0
<i>Microsporum tonsurans</i>	35	0.25 – 16.0
<i>Eppidermophyton floccosum</i>	23	0.1 – 8.0
<b>LEVADURAS</b>		
<i>Candida albicans</i>	472	0.02 – 80.0
<i>Candida tropicalis</i>	45	0.10 – 64.0
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2	25.0 – 50.0
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0.4 – 50.0
<i>Candida krusei</i>	14	0.2 – 3.1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0.2 – 64.0
<i>Candida stellatoidea</i>	1	0.8
<i>Candida neoformans</i>	39	0.1 – 32.0
<i>Candida glabrata</i>	124	0.8 – 64.0
<i>Rhodotorula muciluginosa</i>	1	0.1
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0.1
<b>HONGOS DIMORFICOS</b>		
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	26	0.1 -2.0
<i>Coccidioides immitis</i>	40	0.1 – 1.8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	26	0.1 -0.5



Tabla III. Actividad <i>in vitro</i> de Ketoconazol continuación ...		
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	15	0.002 – 0.1
<i>EUMICETOS</i>		
<i>Acremonium falciforme</i>	1	10.0
<i>Madurella grises</i>	1	0.1
<i>Madurella mycetomi</i>	1	0.1

(b). **Sitio de Acción.** Los fármacos antimicóticos interfieren con el ciclo de vida normal, inhibiendo el crecimiento de una o varias entidades celulares vitales. Los efectos de estos agentes se reflejan en alteraciones de patrones de crecimiento, diferenciación, transformación y viabilidad del hongo. Las entidades sub-celulares que pueden ser afectadas reversible o irreversiblemente son: la pared celular, membrana plasmática, núcleo, mitocondria, microtúbulos, ribosomas, membrana intracelular y peroxisomas. Los daños a algunos de estos organelos afecta la función celular en general.

El Ketoconazol, actúa sobre las células afectadas y lo manifiesta con la salida de iones potasio <sup>20</sup>, ya que se provoca una interposición de los imidazoles con la biosíntesis de lípidos en la célula fúngica, especialmente con la síntesis de esteroides. Los esteroides son compuestos de múltiples membranas biológicas, una alteración en la composición y cantidad de esteroides afectan la estructura y función celular, principalmente del ergosterol. <sup>21</sup>

Van del Bossche y colaboradores mencionan que a concentraciones bajas el Ketoconazol, inhibe la incorporación del acetato del ergosterol en *C. albicans*. Esta inhibición coincide con el acumulo del metal estrello ( $C^{14}$ ) originando cambios de la permeabilidad e inhibición del crecimiento fangal, así como también influye en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. Los fosfoglicéridos, por ejemplo, la fosfatidilcolina son los constituyentes principales de los sistemas de las membranas celulares, provocando cambios en las actividades de peroxidasas y oxidasas. De forma simultanea, aumenta la actividad catalana. Este aumento es interpretado como una reacción defensiva para mantener niveles normales de peroxidasas intracelular.

Con dosis mayores de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Ketoconazol continua la producción de  $\text{H}_2\text{O}_2$  NADH-dependiente (peróxidos de hidrogeno-Nicotinadenindinucleótido reducido), mientras que la catalana experimenta una inhibición progresiva.

Desde el punto de vista morfológico, se presentan alteraciones en las células fúngicas como en la membrana, el volumen y defectos en la división celular, con deformación de los organillos (mitocondrias, aparato de Golgi, ribosomas, lisosomas y centriolos).

Estas alteraciones ocurren después de exponerlos a concentraciones mayores de 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Ketoconazol, ya que la vacuola central llega a dilatarse

presentándose en forma angular debido a una alteración de la presión osmótica, la vacuola se llena con material citoplásmico que degrada y permite que el Ketoconazol penetre e interfiera con el ácido ribonucleico (RNA) y deteriore el metabolismo celular (aumento de peroxidasas bloqueando la actividad del citocromo-C-peroxidasa en las membranas mitocondriales de *C. albicans* y la degeneración lisa del citoplasma llevando consigo a la necrosis celular.<sup>22</sup>

(c). **Administración y Dosis.** El Ketoconazol es el primer antibiótico eficaz en el tratamiento de las micosis sistémicas que puede administrarse por vía bucal, se toma una sola dosis al día de 200 a 400 mg junto con los alimentos. Este agente es bien absorbido y distribuido, sin embargo, sus concentraciones en el sistema nervioso central son bajas a menos que se administren dosis considerablemente mayores (hasta 800 mg al día). La dosificación diaria suprime las infecciones por *Candida* de la boca o de la vagina en una o dos semanas y la dermatofitosis de tres a ocho semanas.<sup>23</sup>

(d). **Estudios Farmacocinéticos**

**Absorción y Distribución.** La absorción oral del Ketoconazol varía entre los individuos. Se requiere un medio ácido para la disolución de Ketoconazol, la biodisponibilidad está notablemente deprimida en pacientes que toman receptor del H2-histaminérgicos que bloquea a agentes como el cimetidina, ranitidina, o

famotidina. La administración simultánea de antiácidos también puede dañar la absorción, pero la ingestión de comida no tiene efecto significativo en la concentración máxima del principio activo lograda en el plasma. Después de la administración de las dosis orales de 200, 400, y 800 mg, la concentración máxima plasmática de Ketoconazol es de aproximadamente 4, 8, y 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La vida media del principio activo aumenta con la dosis, y puede ser de 7 a 8 horas cuando la dosis es 800 mg.

*Metabolismo:* El Ketoconazol se metaboliza extensivamente, y los productos inactivos aparecen en el excremento. Las concentraciones del fármaco activo en la orina son muy bajas. En sangre, el 84% de Ketoconazol se unen a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina; 15% se unen a los eritrocitos, y 1% esta libre. El metabolismo del principio activo está inalterado por la azotemia, hemodiálisis, o la diálisis peritoneal. El trastorno hepático moderado no tiene el efecto en la concentración de Ketoconazol en sangre.

El Ketoconazol alcanza a los keratinocitos eficazmente, y su concentración en los fluidos vaginales son semejantes a plasma. La concentración de Ketoconazol en el CSF de pacientes con la meningitis fúngica es menos de 1% de la concentración del fármaco total en el plasma.

La inducción de enzimas microsomales hepáticas por rifampina y posiblemente por la fenitoina acelera el metabolismo del Ketoconazol, las concentraciones del agente antifúngico pueden reducirse por más de 50%. El Ketoconazol levanta las concentraciones de ciclosporinas en el plasma, porque ambas drogas son metabolizadas por el citocromo P<sub>450</sub> CYP3A4. El efecto anticoagulante de la warfarina también puede reforzarse. La farmacología de Ketoconazol se ha investigado por Daneshmend y Warnock (1988).<sup>24</sup>

(e). **Estudios Toxicológicos.** El Ketoconazol causa náusea, anorexia y vómito, que ocurre aproximadamente en 20% de pacientes que reciben 400 mg diariamente. La administración del fármaco con la comida, al acostarse, o en dosis divididas puede mejorar la tolerancia. Ocurre un salpullido alérgico en aproximadamente 4% de los pacientes tratados con Ketoconazol, y prurito sin el salpullido en aproximadamente 2%. La pérdida de pelo también se ha llegado a informar.

Ketoconazol inhibe la biosíntesis de esteroides en los pacientes, como lo hace en los hongos, por la inhibición de los sistemas de la enzima citocromo P<sub>450</sub>. Varias anormalidades endocrinológicas pueden ser así evidentes. Aproximadamente 10% de las mujeres presentan irregularidades menstruales. Un número inconstante de varones presentan ginecomastia, el lívido y la potencia disminuye. A dosis elevadas, se ha informado de azoospermia, pero la esterilidad no ha sido permanente. Las

dosis de Ketoconazol de 400 mg causan una disminución en las concentraciones plasmáticas de testosterona libre y estradiol C-17 $\beta$ . Las dosis similares también pueden causar una disminución en la respuesta del cortisol en plasma ACTH-estimulada y pueden suprimir la producción del andrógeno en las mujeres con el síndrome del ovario poliquístico. Se han usado dosis diarias de 800 a 1200 mg de Ketoconazol para suprimir el cortisol del plasma en los pacientes con la enfermedad de Cushing. Se evaluaron las dosis similares en los pacientes con el carcinoma prostático. Se han informado de hipertensión y retención de fluidos y se han asociado con las concentraciones elevadas de deoxicorticosterona, corticosterona, y 11-deoxicortisol. Aunque los informes de la enfermedad de Addison debido al Ketoconazol no son convincentes, parecería prudente discontinuar el fármaco antes de los procedimientos quirúrgicos mayores y evitar usar las dosis elevadas en los pacientes con trauma, quemaduras severas, u otras condiciones estresantes.<sup>25</sup>

Es común la elevación lenta y asintomática de la actividad de la aminotransferasa en el plasma, que ocurre en el 5 a 10% de pacientes; estos valores se revierten espontáneamente a la normalidad. La hepatitis puede ocurrir después de unos días de tratamiento, o puede tardarse durante muchos meses. Los síntomas iniciales son la anorexia, malestar, náuseas, y vómito con o sin el dolor abdominal. Deben alertarse a los pacientes los síntomas y de presentarse se harán pruebas de función hepática. El Ketoconazol es teratogénico en los animales. Su uso durante el

embarazo no se recomienda, y su uso en las madres lactantes también es imprudente debido a la secreción del fármaco en la leche materna.<sup>26</sup>

### **C. LACAS DE UÑAS (BARNIZ DE UÑAS)**

Las lacas o barnices de uñas es el grupo más importante de preparaciones de manicura. Éstos dan indicación del progreso de este tipo de preparados a partir de sustancias incoloras, transparentes o de color natural, que eran los únicos admitidos en un tiempo. Como primer paso será estudiar que es lo que contiene un barniz, y como primer punto es analizar los requerimientos de una laca de uñas.

#### **I. Requerimientos de una laca**

Una laca de uñas debe cumplir los siguientes requisitos:

- Ser inocua a la piel y las uñas.
- Aplicarse fácil y cómodamente.
- Estable durante su almacenamiento en cuanto a homogeneidad, separación, sedimentación, color e interacción de ingredientes.
- Proporcionar una película con características satisfactorias.

**Las características de una película satisfactoria son:**

- **Espesor uniforme, que exige una viscosidad satisfactoria de la laca, ni demasiado gruesa, y buenas propiedades de fluidez y mojado.**
- **Color uniforme que exige un pigmento muy finamente dividido, íntimamente molido y humedecido por el medio.**
- **Buen brillo, que implica una superficie lisa y que depende de las propiedades del medio.**
- **Buena adhesión a la uña.**
- **Flexibilidad suficiente para evitar fragilidad y grietas.**
- **Superficie dura, no pegajosa, resistente al impacto y arañazo, que no se adhiera a otras superficies o deje color en tejidos o papeleras.**
- **Propiedades satisfactorias de secado; tiempo de secado aproximadamente uno o dos minutos sin desarrollar eflorescencia, aún en atmósferas húmedas.**
- **Mantenimiento de estas propiedades aproximadamente durante una semana.**

## **2. Ingredientes de laca de uñas**

En términos prácticos, los principales fundamentos para la fabricación de una laca de uñas son una base de laca con propiedades suspensoras, y un sistema de



color. Estos dos componentes se pueden separar en sus constituyentes necesarios, y estos se describen antes de que se realice la fabricación del producto.

(a). **Formadores de película.** La sustancia básica formadora de película en las lacas de uñas es la nitrocelulosa, una celulosa nitrada obtenida por reacción de mezclas de ácido nítrico y ácido sulfúrico con algodón. En esta reacción, se puede esterificar la totalidad de los tres grupos alcohólicos del anillo de celulosa. El grado de esterificación o sustitución determina las características intrínsecas de la nitrocelulosa, y el grado de polimerización de la cadena de la celulosa rige la viscosidad del producto. La nitrocelulosa utilizada en las lacas de uñas tiene un grado de sustitución de aproximadamente dos, y es conocida como piroxilín-dinitrocelulosa.

Los grados diferentes de nitrocelulosa se caracterizan por su viscosidad en disolventes orgánicos, por ejemplo, nitrocelulosa  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{4}$  segundo, utilizando la nomenclatura de los EE. UU. basada en el método de la bola descendente para determinar la viscosidad. En la práctica, los grados de nitrocelulosa usados en la fabricación de lacas de uñas son aquellos que proporcionan soluciones suficientemente fluidas para permitir una aplicación fácil en las uñas. Una solución de nitrocelulosa  $\frac{1}{2}$  segundo al 15%, da una viscosidad en el intervalo 300-400 cP. Similarmente, la nitrocelulosa  $\frac{1}{4}$  segundo da una viscosidad de aproximadamente 500 cP, cuando se disuelve en acetato de *n*-butilo al 20%.

Las películas producidas por nitrocelulosa son resistentes al agua, duras, fuertes y resistentes a la abrasión. Sin embargo, si se utiliza sólo nitrocelulosa tiene algunos inconvenientes, tales como brillo pobre y tendencia a contraerse y hacerse frágil; la adhesión a la mayor parte de la superficie es solamente moderada. Esto tiene como consecuencia el empleo de resinas modificantes para proporcionar adhesión y mejorar el brillo, y el uso de plastificantes para dar flexibilidad y reducir la contracción. Así, se tiene la gama completa de ingredientes utilizados en las lacas de uñas incluyendo el empleo de disolventes y diluyentes.

(b). **Resinas.** Las películas plastificadas de nitrocelulosa no poseen un elevado brillo. Resinas, tales como dámara y resinas alquídicas, que fueron incorporadas por los fabricantes de esmaltes industriales, no se encontraron adecuadas para las lacas de uñas, pues hacían a sus películas más sensibles al agua.

En 1938, se introdujeron las resinas del tipo aril sulfonamida-formaldehído, que proporciona buen brillo a las películas barnices de las uñas y mejoraba su resistencia en soluciones de detergentes, estas resinas han sido utilizadas en muchas lacas para impartir brillo, mejorar la adhesión y, frecuentemente, para aumentar la dureza de las películas resultantes.

Ejemplo de dos resinas son Santolite MHP y Santolite MS al 80%, de las cuáles la primera es más dura, mientras que la última produce películas de mayor

flexibilidad. Se afirma que ambas resinas imparten un elevado brillo y buenas propiedades de flujo, y también incrementan la dureza de la nitrocelulosa. Se les atribuye aumentar la resistencia a la humedad de las películas de nitrocelulosa y, de este modo, reducir la incidencia de las manchas de agua y blanquear tales películas.

Estas resinas son moderadamente estables a la luz y solubles en la mayoría de los disolventes y diluyentes de lacas generalmente utilizados. Sin embargo, se ha destacado que es baja su eliminación de disolventes de alcoholes, distintos a los alcoholes metílico y etílico, y que en las lacas que contienen estas resinas se debe mantener en una mínima cantidad de alcoholes de elevado peso molecular. También se resalta que, a causa de la baja viscosidad de sus soluciones, se pueden usar relativamente grandes cantidades de resinas aril sulfonamidas-formaldehído en muchas formulaciones de lacas, sin afectar adversamente la facilidad de aplicación de tales formulaciones. Estas resinas, además, tienen la ventaja de hacer posible producir películas de un espesor dado con menos aplicaciones y como consecuencia menor pérdida de disolvente, lo que permite economizar el empleo de disolventes costosos si se modifican la fabricación de preparados de lacas de uñas.

(c). **Plastificantes.** La nitrocelulosa es excesivamente frágil para ser utilizada por sí misma en lacas, y aún la inclusión de una resina no imparte la necesaria flexibilidad a las películas de laca. Por tanto, se deben incluir plastificantes en las formulaciones de lacas de uñas para asegurar que la película que

deja en las uñas, después que los disolventes se han evaporado, se adhiere bien, es flexible y no se descama. En virtud de su elevado punto de ebullición, los plastificantes permanecen en la película después que los disolventes presentes en la formulación se han evaporado y hace las películas más flexibles. Los plastificantes, aún a baja concentración, además, incrementan el brillo de las películas resultantes y mejoran las propiedades de flujo de las lacas.

#### Tipos de plastificantes

- Plastificantes disolventes que son disolventes de la nitrocelulosa;
- Plastificantes no disolventes, también conocidos como ablandadores.

El primer grupo, los miembros de los cuales son verdaderos plastificantes, comprenden principalmente ésteres de elevado peso molecular con puntos de ebullición bastante elevados y baja volatilidad.

El segundo grupo no son disolventes de la nitrocelulosa y no son compatibles con ella. Si se utilizan en ausencia de plastificantes disolventes se formarán gotitas aisladas en la película, una vez que los disolventes se han evaporado. Como consecuencia, se han de utilizar junto con verdaderos plastificantes que las mantengan en solución; bajo tales condiciones impartirán una flexibilidad adicional a la película.

Un buen plastificante debe ser:

- Miscible en todas las proporciones con el disolvente, la nitrocelulosa (aplicado a los plastificantes verdaderos) y las resinas utilizadas.
- Dermatológicamente inocuo y libre de propiedades sensibilizantes.
- Tener baja volatilidad.
- Mejorar la flexibilidad y adhesión de la laca.
- No causar ninguna decoloración del producto terminado, esto es, que debe tener moderada estabilidad a la luz.
- Estable e inodoro, o debe tener olor agradable, puesto que no se evapora, sino que permanece en contacto con la uña.

Siempre que el plastificante cumpla los requisitos anteriores, los criterios que rigen la selección de un plastificante de laca de uñas son sus efectos, la viscosidad, la velocidad de secado, flexibilidad, adhesión y brillo. La mención de su estabilidad a la luz está fundamentalmente relacionada con el hecho de que ciertos plastificantes, tales como el fosfato de tricresilo, tienden a amarillear cuando se exponen a la luz, mientras que otros se oscurecen.

La cantidad de plastificante utilizada en lacas de uñas varía desde aproximadamente el 25% al 50% basado en el peso seco de la nitrocelulosa presente, y depende del grado de flexibilidad requerido. Algunas formulaciones contienen un

único plastificante; en otras están presentes dos o más plastificantes entre los cuales el ftalato de dibutilo es uno de los más ampliamente utilizados. Ftalatos, fosfatos, glicolatos de ftalilo, sulfonamidas y citratos constituyen el grupo principal de plastificantes utilizados en barnices de uñas.

(d). **Disolventes.** Las propiedades del disolvente, especialmente las características de evaporación, son de extrema importancia. Es práctica común ordenar los disolventes por sus puntos de ebullición, que también parecen correlacionarse con las viscosidades de las soluciones resultantes de nitrocelulosa y, por tanto, con las características de extensibilidad. Seleccione una mezcla adecuada de disolventes de medio, alto y bajo punto de ebullición, que generalmente se diferencian como sigue:

- Disolventes de bajo punto de ebullición (con puntos de ebullición hasta 100 °C), por ejemplo acetona o acetato de etilo.
- Disolventes de punto medio de ebullición (100 – 150 °C), representados por acetato de n-butilo, considerado ser el mejor disolvente completo.
- Disolventes de elevado punto de ebullición (por encima de 150 °C), cuyos ejemplos son Cellosolve, Cellosolve acetato, butil Cellosolve, e incluso todos los plastificantes de nitrocelulosa también son disolventes de ella.

Sin embargo, aunque el punto de ebullición desempeña un cierto papel, el factor real a este respecto es la velocidad de evaporación a temperaturas no superiores a 30 °C. Esto dependerá de varios factores que, por mencionar algunos de ellos, incluyen calor específico, calor latente de evaporación, peso molecular, grado de asociación.

En el caso de lacas de celulosa, en que es empleada una mezcla de disolventes, se debe considerar el efecto de la presión de vapor de los disolventes, la mezcla de uno en los otros y la posible atracción molecular. Incluso esto no elimina en absoluto los complejos y variados factores implicados. Sin embargo, es suficiente para poner de manifiesto las dificultades de una selección puramente teórica.

La correcta selección de los constituyentes de los disolventes y sus proporciones es muy importante por las razones siguientes:

- Disolventes fluidos de bajo punto de ebullición proporcionan la necesaria movilidad para permitir que la laca se extienda fácilmente y se seque con rapidez, pero, si se encuentran en exceso, la laca no humedece la uña y, como consecuencia, se extenderá desigualmente.
- Por otra parte, los disolventes de elevada temperatura de ebullición son disolventes más viscosos, dan cuerpo a la laca y dejan tiempo para alisar la superficie de la uña y fluir en una película uniforme, pero retrasan los tiempos de secado y endurecimiento.

- La evaporación excesivamente rápida de la superficie de una película da lugar a floración o eflorescencia, especialmente en atmósfera húmeda.
- La evaporación superficial de una película más gruesa puede originar una superficie seca con una capa subyacente blanda que ocasione la contracción de la película.
- La evaporación selectiva de una parte de la mezcla de un disolvente cambia la composición del líquido remanente en grado que afecte a las propiedades del disolvente, originando una precipitación prematura o parcial de la sustancia sólida, con un efecto final de falta de uniformidad.

(e). **Diluyentes.** Los diluyentes, aunque realmente no son disolventes de la nitrocelulosa, son disolventes orgánicos con los disolventes de la nitrocelulosa. Se emplean como disolventes de las resinas modificadoras usadas en las lacas, puesto que los disolventes de la nitrocelulosa son costosos. También ayudan a estabilizar la viscosidad de las lacas, pero su principal valor se encuentra en la reducción del costo total de la formulación. Hay tres clases de diluyentes:

- Alcoholes.
- Hidrocarburos aromáticos.
- Hidrocarburos alifáticos.

No obstante, existe un límite para la cantidad de diluyente que puede ser tolerado por una solución de nitrocelulosa, que se refiere por la denominada



tolerancia o relación de dilución. Esta se ha definido como la máxima relación diluyente-disolvente que puede ser tolerada por la solución de nitrocelulosa sin ocasionar la precipitación de esta última. Además de la posible separación de la solución por la precipitación de la nitrocelulosa, también se debe considerar la cuestión de la viscosidad, que rige la facilidad de aplicación. Las lacas en que la relación disolvente-diluyente se aproxima a la relación de tolerancia presentan una viscosidad superior a las que contienen una cantidad inferior de diluyente, y representa dificultades para obtener una película lisa. La relación real de tolerancia para todo sistema disolvente-diluyente se determina valorando volumétricamente un volumen dado de solución de nitrocelulosa con un diluyente hasta que la solución se enturbia.

Se ha resaltado en otro lugar que, en la formulación de lacas, se debe evitar el empleo de un diluyente de elevada temperatura de ebullición con un disolvente de baja temperatura de ebullición para que no se produzca la precipitación de la nitrocelulosa ni eflorescencia de la película. En general, cuando se trata de composiciones que contienen mezclas de disolventes y diluyentes, la velocidad de evaporación del diluyente debe ser superior a la del disolvente o mezcla de disolventes empleada, pues de otro modo la relación diluyente-disolvente en la película aumentará uniformemente y se excederá eventualmente la relación de tolerancia, provocando la precipitación de la nitrocelulosa en la película. Como

resultado, en lugar de la esperada película lisa, transparente y continua, se producirá una película áspera, rugosa y opalescente que carece de propiedades de adherencia.

Los alcoholes (especialmente, alcoholes etílicos, butílicos e isopropílicos) son diluyentes muy eficaces, siendo su relación de tolerancia 9:1. El alcohol butílico, con velocidad de evaporación ni demasiado rápida ni lenta, no es la primera selección de diluyente, ya que se prefiere al alcohol etílico por ser más volátil y que origina enfriamiento. El alcohol butílico tiende a disminuir la viscosidad de las soluciones de nitrocelulosa. El isopropanol es el más popular de los alcoholes utilizados por su menor costo y más facilidad de suministro.

En los barnices de uñas se utilizan hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno. Su relación de tolerancia, 3:1, es muy inferior a la que se obtiene con alcoholes; como consecuencia, no son diluyentes tan eficaces. También tienden a aumentar ligeramente la viscosidad de las soluciones de nitrocelulosa y a impartir pobres propiedades de flujo a la película. Para superar estas desventajas se utilizan como diluyentes una mezcla de tolueno e isopropanol.

La selección del disolvente también influye en el brillo de la película producida. Un disolvente de elevada temperatura de ebullición produce una película más brillante que un disolvente de baja temperatura de ebullición. Aún para

películas mates se utilizan disolventes y diluyentes muy volátiles, pero se deben tomar precauciones para que no se produzcan eflorescencias en la película.<sup>27</sup>

#### **D. PREFORMULACION**

En la etapa de investigación y desarrollo, en el cual comienza la preformulación, puede afectar en gran medida la probabilidad de que un nuevo compuesto devenga un producto farmacéutico comercialmente viable. En general, cuanto antes se disponga de los datos de formulación más pronto podrán adoptarse las decisiones a cerca de la naturaleza de las propiedades fisicoquímicas y la manera en que la que éstas podrían afectar el desarrollo potencial de un posible nuevo principio activo. Lamentablemente, es frecuente que los nuevos compuestos se seleccionen para su desarrollo sin datos de preformulación adecuados. En estos casos, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse cambiado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del compuesto.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo principio activo con el fin de

desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en una etapa temprana del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo. En esta etapa los trabajos experimentales se centran generalmente en la selección de sales y en sus efectos en la estabilidad y solubilidad.

La mayor parte del trabajo de preformulación tiene lugar después de la selección de una nueva entidad química y su sal apropiada para su evaluación posterior en el ser humano.

### **1. Estudios de Preformulación**

Son estudios que se realizaran para tener el mayor conocimiento posible de las propiedades físicas y químicas del fármaco antes de formularlo y lograr así un producto efectivo, estable y seguro. Esta etapa comprende el estudio de todas las características del fármaco, lo cual permitió desarrollar una formulación adecuada. Al finalizar los estudios de preformulación se podrá seleccionar la forma química del fármaco, es decir, si se emplea como base, una sal u otro derivado, la forma

farmacéutica y los excipientes más apropiados, así como el mejor proceso de manufactura.

Los estudios típicos consisten:

a) **Características Macros y Microscópicas del Fármaco.** Son apariencia, color, sabor, textura, forma de la partícula, densidad aparente y características de flujo.

b) **Tamaño de Partícula.** Es importante determinarlos ya que están íntimamente relacionados principalmente con la biodisponibilidad del fármaco (disolución). También es importante controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al formular un producto ya que pueden afectar las propiedades del medicamento.

c) **Solubilidad.** Es importante conocer la solubilidad del principio activo, ya que este para ser biodisponible, tiene que disolverse. Se realiza mediante varias pruebas sobre diversos disolventes y analizando su concentración por varios métodos, entre ellos el Ultravioleta (U.V.) también deben determinarse los factores que pueden afectar a la solubilidad, tales como: el pH, polimorfismo, grado de hidratación, etc.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

d) **Estabilidad.** Es imprescindible realizar estos estudios para predecir la estabilidad física y química del fármaco para poder evaluar, en forma global que tipo de formulación deberá estudiarse, el tipo de empaque a emplear y las condiciones adecuadas de fabricación y almacenamiento del fármaco para que este no se degrade, ni cambie su forma cristalina o estado de hidratación y se obtenga así un medicamento estable. Estas pruebas se realizan sometiendo al fármaco a diversas condiciones drásticas de almacenamiento: luz, calor, oxígeno, humedad, pH y compatibilidad con excipientes, para ver si estos causan efectos nocivos sobre el fármaco. Se observan sobre todo cambios organolépticos, degradaciones químicas, así como cambios en la forma cristalina.<sup>31</sup>

Cuando se comienzan los estudios de preformulación, la cantidad de principio activo generalmente es limitada. El primer suministro de principio activo puede ser menor de un gramo. Para el resto de los estudios de preformulación puede disponerse de 25 a 150 g. La dirección que sigue la preformulación esta determinada por la estructura química del principio activo y las formas farmacéuticas primarias previstas a desarrollar. Para cada principio activo es necesario evaluar cuidadosamente varias áreas, y es esencial que las áreas problemáticas se identifiquen en una etapa temprana para evitar posibles demoras. Algunas consecuencias posibles de una preformulación inadecuada consisten en el uso de una forma de sal insatisfactoria, una escasa estabilidad física y química del nuevo principio activo, la evaluación toxicológica y clínica de compuestos con una

actividad fronteriza, el aumento de los costos asociados con el desarrollo y el incremento del tiempo necesario para el desarrollo.<sup>27</sup>

## **E. FORMULACION**

Es la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse en una preparación. Se espera un producto con un alto grado de uniformidad, de disponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica. Se debe tener especial cuidado en la selección de los componentes de la formulación, controlando su calidad y los procesos de manufactura.

Para obtener una formulación óptima y de calidad, de cualquier medicamento, es necesario recorrer varios caminos, entre los que están la farmacología, la investigación y finalmente el desarrollo de la formulación. Fig. 13

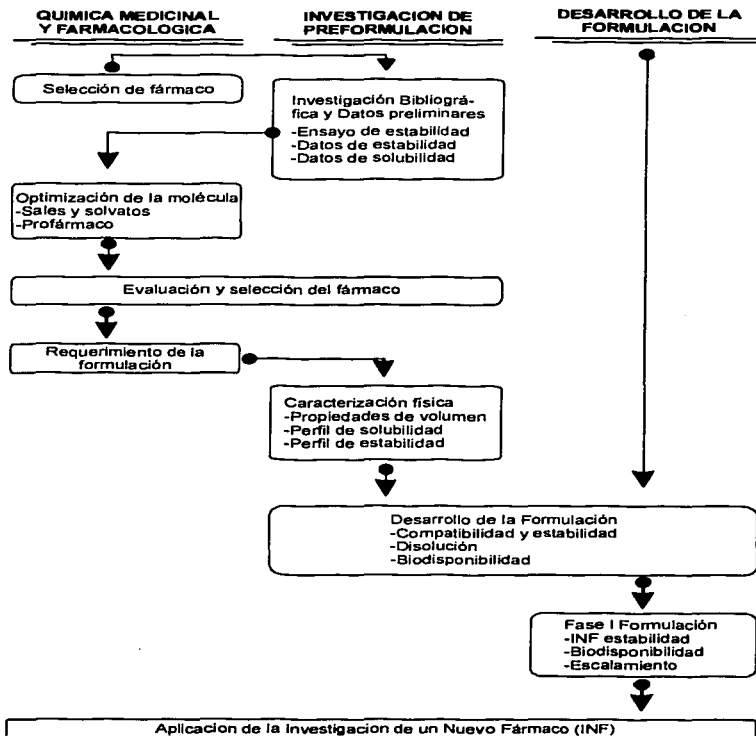


Fig. 13 Diagrama de flujo del Desarrollo Multidisciplinario en una Formulación <sup>27</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **1. Selección de la Formulación**

En esta etapa, se deben tomar en consideración el aspecto de la forma farmacéutica, el cual está subordinado a las posibilidades tecnológicas, así como a la estabilidad del principio activo. Se hace como primera parte, la selección de los componentes que deberá llevar la fórmula, la cual deberá ser la más simple y con la mínima cantidad de componentes, ya sea para evitar costos innecesarios o minimizar fuentes de error.

### **2. Pruebas de Ciclado**

Una vez seleccionadas las formulaciones tentativas con sus correspondientes procedimientos de fabricación, se someten a condiciones drásticas de temperatura durante al menos dos semanas para elegir en corto tiempo la fórmula más estable física y químicamente.

Anteriormente se han esquematizado las propiedades deseables de los componentes de la laca de uñas. Estas se deben tomar en cuenta en la formulación de tales lacas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Como consecuencia, se han proyectado varios ensayos para determinar las características de flujo de las formulaciones, la velocidad de secado de las películas de laca, la compatibilidad de sus componentes durante el secado, así como su aspecto, dureza, adhesión y resistencia al jabón y a los detergentes. Si fuera necesario, se deben realizar los ajustes de la fórmula, y repetir los ensayos hasta obtener las características requeridas. Una buena indicación del comportamiento de las lacas en las uñas se puede obtener a partir del comportamiento de una capa de laca sobre una placa de vidrio limpia y transparente. Sin embargo, esto no excluye la necesidad de estudiar los productos con aplicaciones reales en las uñas. También se deben realizar ensayos sobre el flujo y uniformidad de aplicación de las películas de laca, su dureza y brillo. Igualmente se debe anotar cualquier impedimento que se observe en el pincel de aplicación.

Los ensayos de abrasión se pueden determinar *in vitro* para valorar la resistencia de la película en su uso. No obstante, últimamente se realizan valoraciones de los productos *in vivo*, empleando un grupo numeroso de sujetos a los que se les aplica tanto la laca experimental, como la de control sobre distintas uñas durante un período de una semana y examinando diariamente las uñas tratadas.

En relación con el secado de la laca, se evita soplar sobre las películas de la laca recientemente aplicadas para aumentar su velocidad de secado, de modo que se

garantiza la ausencia de humedad que podría tener efecto adverso en la adhesión y brillo de la película.

Ya se ha destacado, desde el punto de vista de la comodidad de aplicación y economía del disolvente, que es preferible aplicar la película en una sola vez. Puesto que el espesor de la película determina su brillo y su resistencia de uso, es deseable obtener una película tan gruesa como sea aceptable prácticamente desde el punto de vista de facilidad de aplicación y velocidad de secado. Sin embargo, limitaciones prácticas hacen necesario a veces aplicar dos capas de laca para obtener una película del espesor requerido. Si esto fuese necesario, una buena práctica sería dejar secar completamente la primera película antes de aplicar la segunda capa; de otro modo, la evaporación del disolvente puede producir pequeñas burbujas en la capa superior y originar el efecto "piel de naranja" frecuentemente observado con lacas de secado rápido.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

La formulación de base de lacas de uña se ilustra en los siguientes ejemplos:

*Base típica de laca de uñas*

	%
Nitrocelulosa (½ segundo viscosidad aprox.)	10.0
Resina	10.0
Plastificante	5.0
Alcohol	5.0
Etilico, acetato	20.0
Butilo, acetato	15.0
Tolueno	35.0

Con más detalle, una base de laca transparente se puede describir como:

		%
Nitrocelulosa	(½ segundo)	18.28
Santolite MS 80	(resina)	6.43
Dibutilo, ftalato	(plastificante)	2.15
Alcanfor	(plastificante)	1.88
Etilico, acetato	(disolvente)	6.45
Butilo, acetato	(disolvente)	25.42
Tolueno	(diluyente)	29.56
Isopropanol	(diluyente)	9.83

## **F. ESTABILIDAD**

El propósito principal de un programa de aseguramiento de calidad es diseñar e implementar sistemas y procedimientos que brinden una alta probabilidad de que cada dosis o envase de un producto farmacéutico tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables), para asegurar tanto la seguridad como la eficacia clínica de la fórmula. Un plan de prueba de estabilidad amplia y bien diseñada, es una expansión esencial pertinente del programa de seguro de calidad. La fecha de expiración asignada es una aplicación e interpretación directa del conocimiento obtenido a partir del estudio de estabilidad.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase / cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado será estable para su vida futura, debe provenir de una serie de datos válidos sobre el principio activo en su envase comercial, estos datos de estabilidad implican parámetros seleccionados que, tomados en conjunto, forman el perfil de estabilidad.

La estabilidad del principio activo también puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación hasta el envasado de la fórmula, hasta que su actividad

química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no han cambiado en forma apreciable.

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico: la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre principios activos y excipientes, el proceso de fabricación, la forma de dosificación, el sistema de envase-revestimiento-cierre y las condiciones ambientales halladas durante el transporte, almacenamiento, manipulación y tiempo transcurrido entre la fabricación y el uso.

Clásicamente, las evaluaciones de la estabilidad de los productos farmacéuticos han sido separadas en los estudios de estabilidad química (incluida la estabilidad bioquímica) y de estabilidad física de las formulaciones. Desde un punto de vista realista, no hay ninguna división absoluta entre estas dos divisiones arbitrarias. Los factores físicos –calor, luz y humedad– pueden iniciar o acelerar las reacciones, mientras que cada vez que se hace una medición en un compuesto, en el estudio se incluyen las dimensiones físicas.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones principales: primero, un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante. Cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color o turbidez, puede hacer que el paciente o

el consumidor pierdan confianza en el producto. Segundo, como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Tercero, el principio activo debe de estar disponible para el paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente.<sup>27</sup>

#### **I. Pruebas de Estabilidad Acelerada**

Ya seleccionada la mejor formulación y el material de empaque apropiado, se fabrican por lo menos tres lotes piloto para someterlos a estudios en condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa, durante un mínimo de tres meses.

#### **G. EVALUACION PARA LACAS DE UÑAS**

Fabricada la laca, antes de liberarla de producción, debe pasar los controles de calidad comparando con los estándares y estar en los rangos establecidos de las especificaciones para su contenido no volátil, tiempo de secado, ligereza de flujo,

brillo, dureza, color, aplicación, resistencia al agua, resistencia a la abrasión, adhesión, flexibilidad y viscosidad.<sup>29</sup>

## **H. VALIDACION**

Una etapa fundamental en el diseño de medicamentos es el desarrollo de metodología analítica exacta y precisa, que garantice la calidad del producto. La validación, se define como aquella actividad debidamente documentada que permite demostrar que un método analítico cumple con su propósito<sup>30</sup>.

El termino actividad debe interpretarse como el desarrollo de estudios, ya sea por revisión de casos (validación retrospectiva) o por experimentación (validación prospectiva). Estos estudios deben estar documentados mediante protocolos, en los que se informa el procedimiento de obtención de la información, así como los de reportes, en los cuales se describa el análisis de ésta y se concluya respecto del estudio en cuestión. Estos estudios permitirán establecer el status de confiabilidad, enfocados a la evaluación de ciertos parámetros analíticos reconocidos tanto a nivel nacional como internacional (exactitud, precisión, etc.)



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La onicomycosis por dermatofitos son padecimientos ubicuos (infecciones que se presentan al mismo tiempo), que se inician casi siempre por autoinoculación a partir de tiñas crónicas de los pies, manos e ingles; son propias de los adultos y raramente se observan en niños, en estos últimos se generan cuando tienen la costumbre de usar constantemente zapatos cerrados o de plástico. Se presenta en cualquier sexo y es ligeramente predominante el masculino sobre el femenino en relación de 2:1. El factor predisponente de mayor importancia es la existencia de una tiña previa. La tiña de las uñas es frecuente en grupos que usan baños comunitarios como soldados, obreros y deportistas. No hay suficiente susceptibilidad de raza para adquirir este tipo de enfermedades.

Las esporas libres de los hongos representativos de la onicomycosis tienen su vía de infección por contacto con la piel, es fácil que ocurra una infección tanto en pacientes inmunocomprometidos (leucemia, linfomas, diabetes mellitus y con defectos del sistema inmunológico) como a personas mayores de 60 años y ocasionalmente a personas jóvenes.

El éxito del tratamiento en la administración tópica puede ser afectado, por el hecho de que tanto cremas y pomadas, lociones o tinturas son miscibles al agua

(hidrofilicas), con esto la capa del medicamento es fácilmente eliminada de la superficie de la uña al asearse el paciente, y por consiguiente debe administrarse de nuevo el medicamento. Mientras que el tratamiento oral ocasiona diversos trastornos multifuncionales.

El desarrollo de una laca de uñas antimicótica, asegurará que el área afectada se encuentre saturada con el principio activo, por medio de una película que es inocua a la piel y a las uñas, de fácil aplicación y de bajo costo; proporcionando una protección adicional a las uñas sanas.

El presente proyecto busca evitar las reacciones adversas que otras formas farmacéuticas provocan al paciente, generalmente geriátricos, aumentando la probabilidad del éxito del tratamiento.

Con todo lo anterior, el desarrollo de esta formulación beneficiará a pacientes geriátricos, inmunodeprimidos y diabéticos, los cuales evitaran los efectos secundarios (gastritis, vómitos, irritación de mucosas, entre otros padecimientos) de los tratamientos orales.

### **III. OBJETIVO**

#### **A. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar una formulación de laca para uñas antimicótica.

#### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Investigar bases teóricas para el desarrollo de este trabajo.
- Comprobar la estabilidad del principio activo en diferentes condiciones.
- Estudiar la compatibilidad fármaco–excipiente.
- Realizar pruebas de control de calidad a la laca de uñas.
- Cuantificar por medio de un método analítico el principio activo.
- Validar el método analítico.
- Escalamiento del proceso de fabricación de la laca antimicótica.

#### **IV. HIPÓTESIS**

El desarrollo de una laca de uñas antifúngica que sea inocua, de fácil aplicación, económica y que contenga como principio activo un agente antimicótico, de eficacia ya comprobada, ayudará al tratamiento de la onicomycosis por dermatofitos en uñas.

**V. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS**

**Tabla IV. Material y reactivos**

<b>MATERIAL</b>	<b>MARCA</b>	<b>REACTIVOS</b>	<b>GRADO /MARCA</b>
Agitadores de vidrio	(Pyrex)	Ketoconazol	USP 24
Barra magnética	(Spinbar)	Clotrimazol	BP USP
Bureta 50, 10 mL	(Pirex)	Silica Gel	60 GF (C.F.)
Frascos viales transparentes 10 mL	(Vitromex)	Ácido perclórico	(JT Baker)
Frasco de vidrio 350 mL	(Vitromex)	Ácido acético glacial	(JT Baker)
Espátula	(Wire)	Anhidrido acético	(JT Baker)
Pinzas dobles para bureta		Acetato de etilo	(JT Baker)
Pipeta graduada 1, 5, 10 mL	(Pyrex)	Metanol	(JT Baker)
Porta y Cubre objetos		Etanol	(JT Baker)
Probeta graduada 50 mL	(Pyrex)	Cloroformo	(JT Baker)
Vaso de precipitado 20, 30,50,100 250 mL	(Pyrex)	Diclorometano	(JT Baker)
Matraz volumétrico 10, 100 y 500 mL	(Pyrex)	Alcohol isopropílico	(JT Baker)
Matraz erlenmeyer 125 mL	(Pyrex)	Dicloroetileno	(JT Baker)
Soporte Universal		n-hexano	(JT Baker)
Capilares		Acetona	(JT Baker)
Frasco vidrio ámbar 100 mL	(Vitromex)	Metiletilcetona	(JT Baker)
Papel glassene		Tolueno	(JT Baker)
Papel filtro poro: abierto y cerrado		Formaldehído	(JT Baker)
Guantes de látex		Zinc metálico	(Baker)
Cofias		Yodo sublimado	(JT Baker)
Cubre bocas		Peróxido de hidrógeno	(JT Baker)

Continuación tabla IV material, reactivos .....			
Escobillones		Ácido clorhídrico	(JT Baker)
Pisetas 100 y 250 mL		Cristal violeta	(Sigma de México)
Gotero 5 mL		p-naftol bencein	(Sigma de México)
Algodón		Biftalato ácido de potasio	(JT Baker)
Gasas		Base de laca brillante	(Colorfer)
Etiquetas blancas No. 2		Agua destilada	(Planta piloto)

Tabla V. Instrumentos y equipos.

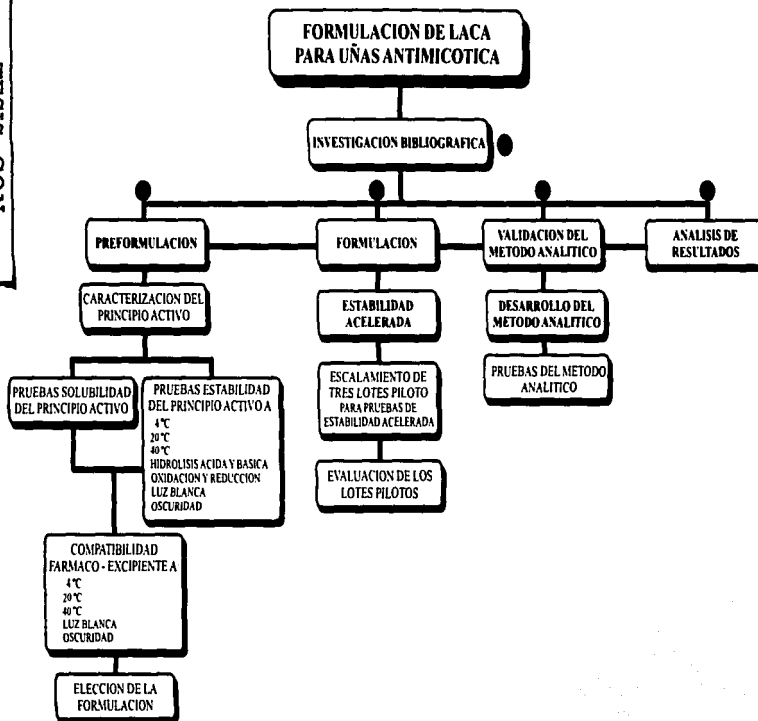
INSTRUMENTOS	MARCA	EQUIPO	MARCA
Balanza analítica	(OHAUS AS-120)	Caframo	(RZR1 Stirrer)
Balanza semianalítica	(METTLER PC 2000)	Agitador propela	(RZR1 Stirrer)
Espectrofotómetro UV/VIS	(LAMBDA 2 PERKIN ELMER)	Estufa estabilidad 20°C y 40°C	(CAISA Mod. INC.2.4.2.TR)
Potenciómetro	(COLE PALMER 59003-20)	Refrigerador 4°C	(Nieto)
Termómetro graduado -10 a 250°C	(Termolab)	Parrilla de Agitación magnética	(Magnestir 58290)
Viscosímetro	(Brookfield LVF)	Lámpara de UV	(CAMAG UV-BETRACHTER)
Calorímetro de Barrido Diferencial	(Perkin Elmer DSC7)	Cámara de luz blanca	
Microscopio	(ROOSBACH 10X)	Campana de extracción	
Fisher-Johns Melting Point	Aparatus 2572A	Estufa	(MAPSA HDP-334)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VI. METODOLOGÍA

Al realizar este proyecto se llevaron a cabo diferentes actividades que se muestran en el diagrama de flujo 1.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



A continuación se desglosan las actividades del diagrama de flujo No. 1.

## **A. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Esta se llevo a cabo para conocer a los fármacos, utilizados en este proyecto, desde todos los puntos de vista posibles: químico, físico, biológico, etc. De igual forma, para conocer todos los detalles de evaluación tanto del fármaco como de la laca de uñas, y tomar las precauciones necesarias en su manejo durante el desarrollo del producto.

## **B. PREFORMULACIÓN**

### **1. Características Macro y Microscópicas del Fármaco**

Por medio de un microscopio observar los principios activos, Clotrimazol y Ketoconazol, sus diferentes características como son: forma de partícula, polimorfismo, color, apariencia.



## **2. Pruebas de Solubilidad**

Pesar 0.1 g del principio activo, Clotrimazol y Ketoconazol. Colocarse en un vaso de precipitado de 10 mL y adicionarle el disolvente elegido por medio de una bureta a agitación constante. Detener la adición hasta que el principio activo se encuentre disuelto y no se observasen partículas en la disolución. Utilizar los siguientes disolventes: Diclorometano, Metanol, Etanol, Agua, Alcohol Isopropílico, Cloroformo, Acetato de Etilo, Dicloroetileno, n-Hexano, Acetona y Base Laca.

## **3. Punto de Fusión**

Colocar en un cubreobjetos una pequeña cantidad del principio activo y determinar su punto de fusión por medio del Aparato Fisher-Johns Melting Point 2572A.

## **4. Prueba de Estabilidad del Principio Activo**

Someter a degradación los principios activos, Clotrimazol y Ketoconazol, bajo las siguientes condiciones:

a) **Valoración del Principio Activo**

***Ketoconazol.*** Disolver alrededor de 200 mg de Ketoconazol, en 40 mL de ácido acético glacial. Titular con 0.1 N de ácido perclórico SR, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación en blanco, haciéndose las correcciones necesarias.

***Clotrimazol.*** Pesar aproximadamente 170 mg Clotrimazol. Diluir con 25 mL de ácido acético glacial. Añadir 0.5 mL de *p*-naftol bencefna SR en ácido acético glacial. Titular con 0.1591 N de ácido perclórico SV hasta el verde del punto final. Realizar un blanco para hacer correcciones.

***Pureza del Clotrimazol.*** Por medio de calorimetría de barrido diferencial determinar la pureza del Clotrimazol, para obtener un estándar secundario.

b) **Hidrólisis Ácida.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Adicionar 4 mL de una solución 10% de HCl. Someter la muestra a 45 °C durante 5 horas. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina.

c) **Hidrólisis Básica.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Adicionar 4 mL de una solución 10% de

NaOH. Someter la muestra a 45 °C durante 5 horas. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina.

d) **Oxidación.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Adicionar 5 mL de una solución 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno). Someter la muestra a 45 °C durante 5 horas. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina.

e) **Reducción.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Adicionar 1 g de Zinc metálico y 5 mL de una solución de HCl 10%. Someter la muestra a 70 °C durante 5 horas. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina.

f) **Luz Blanca.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra a luz blanca durante dos meses. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina, muestreando cada ocho días.

g) **Oscuridad.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra a oscuridad durante dos meses. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina, muestreando cada ocho días.

h) **4 °C.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra a refrigeración a 4 °C por dos meses. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina, muestreando cada ocho días.

i) **20 °C.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra en una estufa de estabilidad de 20°C por dos meses. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina, muestreando cada ocho días.

j) **40 °C.** Colocar aproximadamente 0.2 g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra en una estufa de estabilidad de 40°C por dos meses. Determinar la degradación del principio activo por medio de Cromatografía de Capa Fina, muestreando cada ocho días.

k) **Compatibilidad Fármaco – Excipiente.** Realizar las pruebas de fármaco–excipiente preparando un intervalo de tres concentraciones al 2, 4, 6 y 8%, para cada uno de los principios activos, utilizando como excipiente base de laca brillante.

Someter por triplicado las muestras a: Luz Blanca, Oscuridad, 4 °C, 20 °C y 40 °C, durante dos meses. Muestrear cada ocho días y determinar su posible degradación por CCF.

- El sistema de elusión para el Ketoconazol para la CCF fue: *n*-hexano: acetato de etilo: metanol: agua: ácido acético glacial (42:40:15:2:1)<sup>10,16</sup>
- El sistema de elusión para el Clotrimazol para la CCF fue: metanol:cloroformo (2:1)<sup>10,16</sup>
- Tratamiento de la muestra para CCF: Se tomaron 5 gotas de la laca y se adicionaron 2 mL de metanol, agitar hasta que disuelva y aplicar a la placa cromatográfica.

## **5. Elección de la Formulación**

Con base en los resultados obtenidos, elegir la mejor formulación, la más estable, así como el procedimiento de manufactura adecuado. Posterior a la elección, escalar tres lotes pilotos, los cuales serán utilizados para la estabilidad acelerada. En el diagrama de Flujo 2 se muestra el procedimiento de manufactura.

## 6. Estabilidad Acelerada

Al elegirse la formulación óptima, fabricar tres lotes piloto de 400 g, los cuales se someterán a 4°C por dos meses para evaluar su estabilidad, y muestreando cada 8 días tomando en cuenta las siguientes características:

a) **Contenido del Principio Activo.** Pesar aproximadamente 4.08 g de laca antimicótica y diluir con 25 mL de ácido acético glacial. Añadir 0.5 mL de *p*-naftol bencefna TS en ácido acético glacial. Titular con 0.1591 N de ácido perclórico VS hasta el verde del punto final. Realizar un blanco para hacer correcciones.

b) **Viscosidad.** Emplear el viscosímetro Brookfield LVF. La suspensión, del tipo tixotrópica que presentan las lacas, tiene un problema en particular en considerar y es que las mediciones deben ser cuidadosas al ser hechas en el Brookfield, donde la rotación es leída en centipoises, mientras que la aguja esta bajando hacia la muestra.

c) **Suavidad de Flujo.** Aplicar una corrida de laca y levantar verticalmente. Observar la película con un microscopio a 5X. La película no deberá de revelar la presencia de materia extraña o de partículas toscas, y debe estar libre del efecto de cáscara de naranja.

- d) **Brillo.** Determinar por medio de la observación visual.
- e) **Color.** Determinar colocando una placa con aplicación de laca sobre una superficie de color blanco, para determinar el color que presentaba.
- f) **Dureza.** Aplicar una película de la muestra con un aplicador en una superficie completamente no porosa, en un portaobjetos. Dejar secar por 1 hr y utilizar una prueba simple, que consiste en que se aplica una corrida de laca en un vidrio y rascar con la uña del pulgar. Determinar la dureza dependiendo de la cantidad de laca que se desprenda del vidrio.
- g) **Tiempo de Secado.** *In vitro:* Aplicar una película de la muestra con un aplicador en una superficie completamente no porosa, en un portaobjetos. Medir con un cronómetro el tiempo que se requiere para formar una capa seca al tacto. El secado al tacto es una condición donde la película se toca con una yema de los dedos limpia sin que haya traslado de cualquier material al dedo.
- In vivo:* Aplicar una película de la muestra con un aplicador en una uña de la mano. Medir con un cronómetro el tiempo que se requiere para formar una capa seca al tacto.

Los disolventes se deben de evaporar en un límite de temperatura bastante amplio, pero dejar una película dura en breve período de tiempo de 4 a 5 minutos.

h) **Aplicación.** El medio más viable de la prueba es la aplicación en una uña. Verificar las características en conjunto, como la uniformidad y suavidad de cepillado, con especial atención en burbujas formadas en la película, y también el rayado.

i) **Adhesión.** El método utilizado fue el de cinta de adhesión, en el cual consiste en colocar una película de laca en una uña y dejar secar a temperatura ambiente por 1 hr. Pegar sobre la película cinta adhesiva, y jalar de un sólo tirón. Comprobar si la laca permanece intacta en la uña.



**7. Validación del Método Analítico**

Los parámetros de desempeño evaluados se muestran en la tabla IV.

**Tabla VI. Parámetros de desempeño estudiados**

PARÁMETRO DE DESEMPEÑO	CONTENIDO/POTENCIA/VALORACION
Precisión del Sistema	SI
Linealidad del Sistema	SI
Especificidad	SI <sup>1</sup>
Exactitud y Repetibilidad	SI
Linealidad del Método	SI
Precisión del Método	SI

1 Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra.<sup>30</sup>

a) **Precisión del Sistema.** Preparar por lo menos un sextuplicado de soluciones a la concentración del analito que representa la concentración de la solución de referencia utilizada al 100% o en ciertos casos, la concentración que represente el 100% de la muestra procesada para su medición; preparadas por pesadas independientes. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. Calcular Desviación Estándar (S) y Coeficiente de Variación (CV) de la respuesta analítica.

b) **Linealidad del Sistema.** Preparar por triplicado 5 niveles de concentración (intervalo) de la solución de referencia por pesadas independientes. La concentración central es igual a la concentración que se prepara para la solución de referencia o en ciertos casos, la concentración que represente el 100% en la muestra procesada para su medición. El intervalo debe incluir la especificación para el caso de aquellos métodos utilizados para contenido / potencia / valoración. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de medición, reportando la relación concentración vs. respuesta analítica. Calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), la ordenada en el origen ( $b_0$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(\beta_1)$ ).

El intervalo esta en función del propósito del método, y por lo general se expresa como % de la concentración de la solución de referencia o en función del contenido del analito en la muestra procesada para su medición.

c) **Exactitud y Repetibilidad del Método.** Preparar el placebo analítico con el tipo de componentes que están presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por sextuplicado, adicionarle la cantidad del analito (siendo una sustancia de referencia secundaria) correspondiente al 100% de éste en la muestra. Los placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la

sustancia empleada en la adición al placebo analítico. Determinar la cantidad recuperada del analito.

d) **Linealidad del Método.** Preparar el placebo analítico con el tipo de componentes que generalmente están presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por triplicado, adicionarle la cantidad de analito (sustancia de referencia secundaria) correspondiente al 100% de éste en la muestra. Seleccionar al menos dos niveles, superior e inferior de la cantidad del analito (intervalo) y preparar el placebo adicionado al menos por triplicado a cada nivel, manteniendo constante la cantidad de placebo analítico en los tres niveles. Los placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la sustancia empleada en la adición al placebo analítico. Determinar la cantidad recuperada del analito.

e) **Precisión del Método.** Analizar por triplicado una muestra homogénea del producto que tenga un nivel cercano o igual al 100% o una muestra homogénea cuyo contenido esté incluido en el intervalo lineal de concentración de linealidad del método, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Utilizar de preferencia la misma sustancia de referencia y los mismos instrumentos y/o equipos. Reportar el contenido / potencia / valoración del analito de todas las muestras.

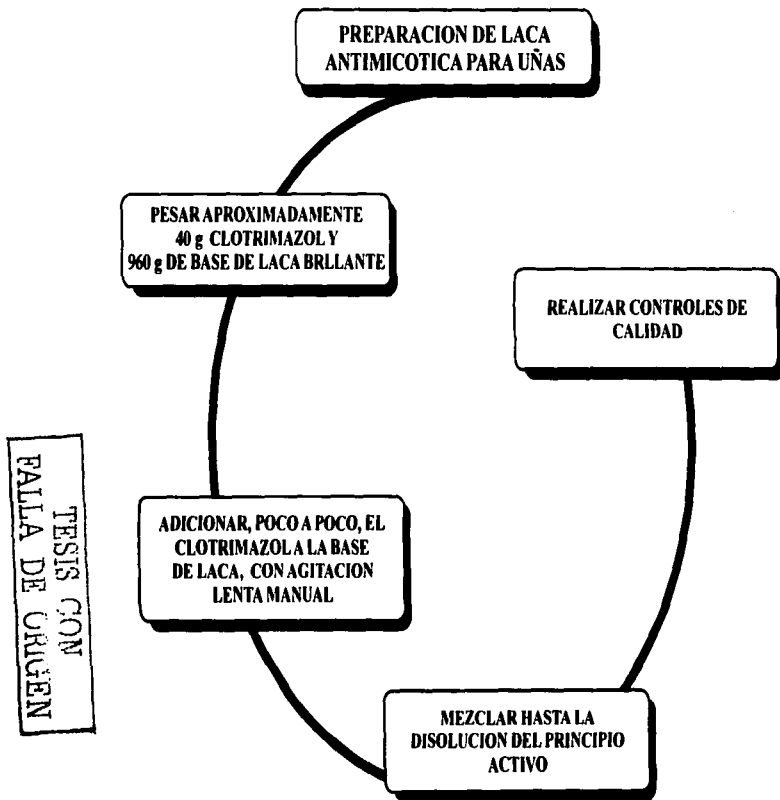


Diagrama de Flujo II. Manufactura de Laca Antimicótica para Uñas.

## VII. RESULTADOS

### A. ESTUDIOS DE PREFORMULACION

#### I. Caracterización del Principio Activo.

Tabla VII. Resultados de la caracterización del Principio Activo

PRUEBAS	KETOCONAZOL	LIMITES ESPECÍFICOS
Forma	Polvo	Polvo
Color	Blanco	Blanco
Olor	Inodoro	Inodoro
Apariencia	Polvo cristalino	Polvo cristalino
Solubilidad	Diclorometano: muy soluble	
	Metanol: soluble	
	Etolol: lig. soluble	
	Agua: insoluble	
	Alc. isopropílico: lig. soluble	
	Cloroformo: muy soluble	
	Acetato de etilo: insoluble	
Solubilidad	Dicloroetilen: soluble	
	n-hexano: lig. soluble	
	Acetona: soluble	
	Base laca: soluble	
Pto de Fusión	149 °C	148-152 °C
Valoración ANEXO I	99.59%	98-102%

PRUEBA	CLOTRIMAZOL	LIMITES ESPECÍFICOS
Forma	Polvo	Polvo
Color	Blanco	Blanco
Olor	Inodoro	Inodoro
Apariencia	Polvo cristalino	Polvo cristalino
Solubilidad	Diclorometano: muy soluble	
	Acetato de etilo: muy soluble	
	Metil cetona: lig. soluble	
	Base laca: muy soluble	
	Tolueno: lig. soluble	
	Cloroformo: muy soluble	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Continuación Tabla VII. Resultados ...		
Pto de Fusión	141 °C	147-149 °C
Valoración ANEXO I	99.44 %	98-102%
	Pureza: 99.82%	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. Degradación del Principio Activo

Tabla VIII. Cédula de caracterización de ketoconazol

**CEDULA DE CARACTERIZACION  
KETOCONAZOL**

CONDICION	18/VI/02	24/VI/02	01/VII/02	08/VII/02	15/VII/02	22/VII/02	29/VII/02	05/VIII/02
HIDROLISIS ACIDA	X							
HIDROLISIS BASICA	X							
OXIDACION	X							
REDUCCION	X							
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
40 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

(X) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tabla IX. Cédula de caracterización de clotrimazol

**CEDULA DE CARACTERIZACION  
CLOTRIMAZOL**

CONDICION	18/VI/02	24/VI/02	01/VII/02	08/VII/02	15/VII/02	22/VII/02	29/VII/02	05/VIII/02
HIDROLISIS ACIDA	✗							
HIDROLISIS BASICA	✗							
OXIDACION	✗							
REDUCCION	✗							
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
40 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

(✗) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



3. Compatibilidad Fármaco-Excipiente

**CEDULA DE ESTABILIDAD  
CLOTRIMAZOL 4 %, LACA DE UÑAS**

Tabla X. Resultados estabilidad Clotrimazol, Laca 4%

CONDICION	17/VI/02	26/VI/02	03/VII/02	10/VII/02	17/VII/02	24/VII/02	31/VII/02	26/VIII/02
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
40 °C	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x

(x) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

**CEDULA DE ESTABILIDAD  
CLOTRIMAZOL 6 %, LACA DE UÑAS**

CONDICION	17/VI/02	26/VI/02	03/VII/02	10/VII/02	17/VII/02	24/VII/02	31/VII/02	26/VIII/02
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
40 °C	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x

(x) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
 FALTA DE ORGANIZACION

Tabla XII. Resultados estabilidad Clotrimazol, Laca 8%

**CEDULA DE ESTABILIDAD  
CLOTTRIMAZOL 8 %, LACA DE UÑAS**

CONDICION	17/VI/02	26/VI/02	03/VII/02	10/VII/02	17/VII/02	24/VII/02	31/VII/02	26/VIII/02
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
40 °C	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x

(x) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

Tabla XII. Resultados estabilidad Ketoconazol, Laca 2%

**CEDULA DE ESTABILIDAD  
KETOCONAZOL 2 %, LACA DE UÑAS**

CONDICION	17/VI/02	21/VI/02	28/VI/02	05/VII/02	08/VII/02	19/VII/02	29/VII/02	26/VIII/02
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
40 °C	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

(x) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

**CEDULA DE ESTABILIDAD  
KETOCONAZOL 4 %, LACA DE UÑAS**

Tabla XIII. Resultados estabilidad Ketoconazol, Laca 4%

CONDICION	17/VI/02	21/VI/02	28/VI/02	05/VII/02	08/VII/02	19/VII/02	29/VII/02	26/VIII/02
4 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
40 °C	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
LUZ BLANCA	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
OSCURIDAD	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗

(✗) DEGRADACION

(✓) SIN DEGRADACION

Parámetro de respuesta: Cromatografía en Capa Fina

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## B. FORMULACIÓN

A continuación, Tabla XV. se muestran las formulaciones tentativas en este trabajo:

Tabla XV. Formulaciones tentativas y sus resultados de preformulación.

PRINCIPIO ACTIVO	% w/w P.A.	BASE LACA c.b.p.	RESULTADO PREFORMULACION
Ketoconazol	2	100 g	No satisfactorio por cambio de color a rojo
Ketoconazol	4	100 g	No satisfactorio por cambio de color a rojo
Clotrimazol	4	100 g	Satisfactorio a 4°C
Clotrimazol	6	100 g	No satisfactorio por cambio de color a amarillo
Clotrimazol	8	100 g	No satisfactorio por cambio de color a amarillo

Con base a los resultados obtenidos del estudio de preformulación, se eligió la siguiente formulación:

### Formulación:

Principio Activo ..... *Clotrimazol*  
Porcentaje %/w ..... 4 %  
Laca brillante c.b.p ..... 100 g

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1. Estabilidad Acelerada de Lotes Piloto

Tabla XVI. Estabilidad Acelerada Clotrimazol, laca 4% a 4°C. Lote 1

LOTE No. 1		ESTABILIDAD ACCELERADA				
CONDICION	13/IX/02	20/IX/02	04/X/02	18/X/02	01/XI/02	08/XI/02
VALORACION CLOTRIMAZOL (%)	103.73	103.83	102.70	103.41	101.94	102.67
VISCOSIDAD (cPs)	920	855	825	falta de equipo	800	810
TIEMPO SECADO (min) <i>in vivo</i>	2' 11"	2' 13"	2' 16"	2' 16"	2' 16"	2' 15"
TIEMPO SECADO (seg) <i>in vivo</i>	40	40	35	49	34	35
SUAVIDAD DE FLUJO	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BRILLO	+++	+++	+++	+++	+++	+++
DUREZA	+++	+++	+++	+++	+++	+++
COLOR	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro
APLICACION	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ADHESION	+++	+++	+++	+++	+++	+++

+++ Excelente

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla XVII. Estabilidad Acelerada Clotrimazol, laca 4% a 4°C. Lote 2

LOTE No. 2		ESTABILIDAD ACCELERADA				
CONDICION	13/IX/02	20/IX/02	04/X/02	18/X/02	01/XI/02	08/XI/02
VALORACION CLOTRIMAZOL (%)	103.73	103.83	103.09	102.55	102.18	102.76
VISCOSIDAD (cPs)	920	880	835	falta de equipo	870	850
TIEMPO SECADO (min) <i>in vitro</i>	2' 11"	2' 10"	2' 17"	2' 11"	2' 22"	2' 18"
TIEMPO SECADO (seg) <i>in vivo</i>	40	50	45	36	34	35
SUAVIDAD DE FLUJO	++++	++++	++++	++++	++++	++++
BRILLO	++++	++++	++++	++++	++++	++++
DUREZA	++++	++++	++++	++++	++++	++++
COLOR	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro
APLICACION	++++	++++	++++	++++	++++	++++
ADHESION	++++	++++	++++	++++	++++	++++

++++ EXCELENTE

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Tabla XVIII. Estabilidad Acelerada Clotrimazol, laca 4% a 4°C. Lote 3

LOTE No. 3		ESTABILIDAD ACCELERADA				
PRUEBA	13/IX/02	20/IX/02	04/X/02	18/X/02	01/XI/02	08/XI/02
VALORACION CLOTRIMAZOL (%)	103.73	102.30	102.15	102.95	102.47	102.61
VISCOSIDAD (cPs)	920	920	805	falta de equipo	920	880
TIEMPO SECADO (min) <i>in vitro</i>	2' 11"	2' 13"	2' 10"	2' 11"	2' 02"	2' 57"
TIEMPO SECADO (seg) <i>in vitro</i>	40	50	45	36	34	35
SUAVIDAD DE FLUJO	++++	++++	++++	+++	++++	++++
BRILLO	++++	++++	++++	+++	++++	++++
DUREZA	++++	++++	++++	+++	++++	++++
COLOR	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro	Transparente Incoloro
APLICACION	++++	++++	++++	+++	++++	++++
ADHESION	++++	++++	++++	++++	++++	++++

FESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

++++ Excelente

**C. VALIDACIÓN**

**1. Precisión del Sistema**

MUESTRA	RESPUESTA ANALÍTICA (mL)
1	3.15
2	3.15
3	3.10
4	3.10
5	3.10
6	3.10

$CV =$  [REDACTED]

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN:**  
 $CV \leq 1.5\%$   
 Para métodos físico-químicos

**2. Linealidad del Sistema**

MUESTRA	CONCENTRACION (%)	RESPUESTA ANALÍTICA (mL)
1	90	3.30
2	90	3.30
3	90	3.30
4	95	3.40
5	95	3.40
6	95	3.45
7	100	3.60
8	100	3.60
9	100	3.60
10	105	3.75
11	105	3.75
12	105	3.80
13	110	4.0
14	110	4.0
15	110	4.0

$r^2 =$  [REDACTED]

$IC(\beta_1) =$   
 [REDACTED]

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN:**  
 1.  $r^2 \geq 0.98$   
 2.  $IC(\beta_1)$  NO DEBE INCLUIR EL CERO

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## 3. Precisión del Método

		ANALISTA		S = [REDACTED]	CV = [REDACTED]
		1	2		
D I A	1	16.46	16.73	CRITERIO DE ACEPTACION: CV ≤ 2%	
		16.46	16.73		
		16.73	16.73		
	2	16.46	16.73		
		16.46	16.46		
		16.46	16.73		

## 4. Linealidad del Método

PLACEBO ANALÍTICO ADICIONADO	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECOBRO
1	0.18	0.1810	100.55
2	0.18	0.1810	100.55
3	0.18	0.1838	102.11
4	0.20	0.2057	102.85
5	0.20	0.2002	100.10
6	0.20	0.1975	97.85
7	0.22	0.2194	99.72
8	0.22	0.2223	101
9	0.22	0.2222	101

## RESULTADOS

$r^2 =$  [REDACTED]  
 $IC(\beta_1) =$  [REDACTED]  
 $IC(\beta_0) =$  [REDACTED]  
 $CV_{y/x} =$  [REDACTED]  
 $IC\mu =$  [REDACTED]  
 $CV =$  [REDACTED]

## CRITERIO DE ACEPTACION

$r^2 \geq 0.98$   
 $IC(\beta_1)$  DEBE INCLUIR LA UNIDAD  
 $IC(\beta_0)$  DEBE INCLUIR EL CERO  
 $CV_{y/x}$  NO MAYOR AL 2%  
 $IC\mu$  DEL 98 – 102 %  
 $CV$  NO MAYOR AL 2%

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**5. Exactitud y Repetibilidad**

PLACEBO ANALÍTICO ADICIONADO	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECOBRO	$IC_{\mu}$ = [REDACTED]
1	0.20	0.2004	100.20	$CV$ = [REDACTED]
2	0.20	0.2004	100.20	<b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN:</b> $IC_{\mu}$ = 98 - 102 % CV NO MAYOR AL 2%
3	0.20	0.2004	100.20	
4	0.20	0.2031	101.55	
5	0.20	0.1976	98.80	
6	0.20	0.2004	100.20	

**6. Especificidad**

Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra.<sup>30</sup>

NOTA: ver cálculos completos en anexo 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VIII. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se inició con los estudios de preformulación, que se realizaron para tener el mayor conocimiento posible de las propiedades físicas y químicas de los dos principios activos elegidos. Esta etapa comprendió toda la caracterización del Ketoconazol y Clotrimazol.

En las características micro y macroscópicas de los principios activos no se tuvo ningún problema, obteniendo resultados confiables en la apariencia, color, forma, olor, punto de fusión y valoración de los principios activos, el método utilizado para la valoración fueron titulaciones no acuosas. En la solubilidad de ambos principios activos se utilizaron todos los solventes orgánicos disponibles y la base de laca, ya que esta base contiene una mezcla de disolventes como son el acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno e isopropanol, debido a que los principios activos son muy solubles en disolventes orgánicos. No fue necesario solubilizar el principio activo en algún disolvente para adicionarse a la base de la laca, lo cual facilitó las pruebas subsecuentes.

La siguiente etapa de este proyecto comprendió las pruebas de estabilidad del principio activo y compatibilidad fármaco-excipientes de los principios activos (en

condiciones ya antes descritas), en donde se determino la susceptibilidad por estabilidad aceleradas por dos meses.

En la prueba de compatibilidad fármaco-excipientes para ambos principios activos se utilizó la base de laca brillante para uñas. Según la Ley Federal de Armas de Fuego y Explosivos, en su artículo 41 apartado III, inciso f, la nitrocelulosa es catalogada como un explosivo, y por ende sólo la Secretaría de la Defensa Nacional es la única facultada para otorgar permiso de almacenamiento, venta y producción de esta materia prima. Debido a la delicadeza del manejo y almacenamiento de la nitrocelulosa, por lo tanto, tuvo que utilizarse la base de laca brillante, viéndose que ambos principios activos son solubles en la base, debido a la mezcla de disolvente que contiene.

Como resultados de las pruebas de estabilidad y compatibilidad fármaco-excipientes para el Ketoconazol en hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y reducción, en condición de 45°C por 5 horas, se obtuvo la degradación del Ketoconazol utilizando como parámetro de respuesta la Cromatografía de Capa Fina (CCF), por lo que en estas pruebas ya no se continuaron. Para las condiciones de 4°C, 20°C, 40°C, luz blanca y oscuridad, el Ketoconazol no presentó alteraciones provocadas por estos factores en los primeros cinco muestreos; ya para el sexto muestreo se observó una degradación del principio activo, haciéndose visual en la

CCF, ya que en el cromatograma aparecían dos manchas extras, a diferentes  $R_f$ , las cuales son indicativas de los dos productos de degradación del Ketoconazol.

El Clotrimazol en hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y reducción, a las mismas condiciones que el Ketoconazol, demostró un comportamiento semejante, por lo que no se continuó el muestreo. Para las condiciones de 4°C, 20°C, 40°C, luz blanca y oscuridad, no se detectó degradación alguna durante el tiempo de muestreo, por lo que su estabilidad resultó aceptable.

En los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes se prepararon soluciones a una concentración de 2% y 4% p/p de Ketoconazol. Las concentraciones en p/p se determinaron debido a su difícil manejo, las cuales mostraron degradación en las condiciones de 4°C, 20°C, 40°C, luz blanca y oscuridad, a partir del sexto muestreo para ambas concentraciones, en los cuales hubo una inestabilidad que se percibió con el cambio de coloración de la laca de transparente a color rojo intenso, esto debido a la naturaleza de la molécula de Ketoconazol. Por lo que se determinó no utilizarlo como una posible formulación final.

Por otra parte, se prepararon soluciones al 4%, 6% y 8% p/p de Clotrimazol laca antimicótica, de las cuales se pudo observar que a 40°C en todas sus concentraciones, se degradó a partir del quinto muestreo, presentando un cambio de coloración de transparente a amarillo pálido, debido a los componentes de la laca, la

cual contiene disolventes de bajo punto de ebullición, la laca presento una consistencia dura y poco homogénea, utilizando también como parámetro de respuesta la CCF, la cual presento una sola mancha a diferente  $R_f$ . Para las condiciones de 20°C, luz blanca y oscuridad, al octavo muestreo presento la degradación de la laca por un cambio de color amarillo tenue y además por el cambio de su  $R_f$ . En condiciones de 4°C al 4% no se observo cambios de  $R_f$  en la CCF y no hubo cambio de coloración, pero para las concentraciones de 6% y 8%, se observo un color amarillo claro, muy tenue, indicativo de que la velocidad de degradación era baja, confirmándose con la CCF.

Por consiguiente, se determinó que la formulación de Clotrimazol 4% p/p es el que reúne las mejores características de estabilidad y por lo tanto de calidad, debido a que el producto presento características y propiedades homogéneas, a una temperatura de 4°C.

Ya establecida la información, se fabricaron tres lotes de laca antimicótica de Clotrimazol al 4%, los cuales se sometieron a estabilidad acelerada a 4°C por dos meses, muestreándose cada ocho días, realizando los controles mencionados anteriormente. Uno de los parámetros que fluctuaron fue la viscosidad, por los motivos de falta y mal estado del equipo, como sabemos el contenido de la laca de disolventes de bajo punto de ebullición nos impidieron colocar la laca a 25°C para cada determinación debido al riesgo de perder estos disolventes. Durante los ocho



muestreos no se observaron inestabilidades de la formulación, y el contenido del principio activo no tuvo variación significativa, obteniendo resultados muy satisfactorios.

Se determinó por Calorimetría de Barrido Diferencial, la pureza del Clotrimazol, para obtener un estándar secundario y realizar la validación del método analítico.

Por último, se realizó la validación del método analítico, tomando en cuenta que no existe en ninguna farmacopea la forma farmacéutica de laca, la forma de cuantificar el Clotrimazol de la laca; en primera instancia fue por espectrofotometría de UV, obteniendo resultados insatisfactorios, posteriormente debido a la naturaleza de la molécula de imidazol de Clotrimazol se adaptó un método de valoración no acuosa, para cuantificar al Clotrimazol. En la metodología de prueba, se utilizó pesadas independientes, debido a las dificultades de manejo de la laca, ya que la nitrocelulosa es soluble en solventes orgánicos, pero en el momento en el que se le adiciona agua esta forma una pasta de color blanca, altamente viscosa y con una capacidad de adherencia difícil de quitar del material de vidrio, decidiendo no arriesgar material, como buretas, probetas, pipetas y matraces.

En el parámetro de precisión de sistema demostró la concordancia entre los resultados obtenidos al repetirse a diferentes porciones de la muestra homogénea de

una referencia. La linealidad de sistema aseguro que los resultados obtenidos fueron proporcionales a la concentración del analito dentro del intervalo determinado, cumpliendo así los criterios de aceptación para ambos parámetros. En cuanto a la precisión del método se obtuvo un coeficiente de variación de 0.84%, indicando un concordancia de resultados por dos analistas diferentes en dos días diferentes, en condiciones normales de operación. En la linealidad del método se comprobó la semejanza entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. En cuanto a la especificidad, según la Guía de Validación de Métodos Analíticos en el séptimo capitulo de Parámetros de desempeño, en la nota 3 cita: “Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los otros componentes de la muestra”, es por esto que no realizo esta prueba. La exactitud se obtuvo un coeficiente de variación de 0.86 % y el intervalo de confianza incluyo el 100% con lo cual hay una concordancia entre la cantidad recuperada y el valor de referencia. La repetibilidad expreso la concordancia obtenida entre determinaciones independientes usando siempre los mismos instrumentos y el mismo método.

Con los resultados obtenidos de la validación del método analítico se demostró que el método es lineal, preciso y reproducible, siendo también el sistema lineal, por lo cual se demuestra, por los estudios de laboratorio realizados que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

## IX. CONCLUSIONES

Con los estudios realizados, se desarrollo una formulación de una laca para uñas antimicótica, con características aceptables de uso, tanto para hombres como para mujeres de cualquier edad. De igual forma se comprobó que el Clotrimazol es estable en esta nueva forma farmacéutica a 4°C y a una concentración p/p de 4%.

En cuanto a las pruebas de control de calidad, aseguramos la total satisfacción de las características de la laca, especialmente en el color, ya que hará posible de que hombres puedan llevar un tratamiento sin ningún tabú. El contenido del principio activo permaneció constante asegurando la saturación del principio activo en toda el área de la uña.

La validación del método analítico es confiable, debido a que satisface los requisitos estadísticos y permite demostrar que cumplió con su propósito.

Finalmente, se obtuvo una forma farmacéutica nueva con un principio activo ya conocido.

## **X. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda de mantener en refrigeración la laca antimicótica y de no ser posible mantenerla en un lugar fresco y seco.
2. En la fabricación de la laca antimicótica se recomienda agitar con Caframo a la velocidad más baja, ya que a una velocidad alta conlleva a la evaporación de los disolventes, haciendo que laca se seque y no solubilice el principio activo, proponiendo una agitación de ser posible manual, cuando la cantidad de laca preparada lo permita, para la homogenización de la laca antimicótica.
3. Antes de titular las muestras en la titulación no acuosa del principio activo realizar un blanco para observar el cambio de color del indicador.
4. Se propone utilizar algún colorante que sirva para enmascarar el cambio de color y mantenerse aún presentable cuando no se mantenga en las condiciones establecidas.

5. Se propone utilizar, un antioxidante como el BHT para disminuir la velocidad de degradación y que pueda mantenerse en condiciones normales o ambientales de luz y temperatura.

6. Buscar un método analítico alternativo para la cuantificación del Clotrimazol.

7. Se propone retomar el tema para estudios clínicos y comprobar la eficacia formal de esta forma farmacéutica.

8. Se propone realizar pruebas de estabilidad con diferentes empaques, ya que no se pudo realizar en este proyecto, por falta de material.

## XI. ANEXOS

### ANEXO. CÁLCULOS

#### A. VALORACION KETOCONAZOL

##### I. Titulación no Acuosa de Ketoconazol

###### a) Valoración del Ácido Perclórico

Muestra	Peso Bifalato (g)	L gastados	Normalidad	Media de N
1	0.7000	0.031	0.1105	<b>0.1082</b>
2	0.7003	0.032	0.1071	
3	0.7001	0.032	0.1071	

Cada mL de solución 0.10829 de Ácido perclórico equivale a 28.7746 mg de Ketoconazol

###### b) Valoración de muestras de Ketoconazol

**MUESTRA No. 1** Peso muestra: 0.2028 g Ketoconazol base seca

HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV	HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV
0	269	0	9	562	8
0.5	282.3	26.6	9.5	562	0
1	288.3	12	10	561	-2
1.5	294	11.4	10.5	559	-4
2	299	10	11	559	0
2.5	304.6	11.2	12	566	7
3	309.3	9.4	12.5	567	2
3.5	314.5	10.4	13	571	8
4	319.4	9.8	13.5	575	8
4.5	326.3	13.8	14	576	2
5	331.4	10.2	14.5	577	2
5.5	339.2	15.6	15	577	0
6	348.3	18.2	15.5	577	0
6.5	360	23.4	16	579	4
7	384.5	49	16.5	580	2
7.5	488	207	17	578	-4
8	541	106	17.5	577	-2
8.5	558	34	18	572	-10

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Muestra No. 2. Peso muestra: 0.2018 g Ketoconazol base seca

HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV	HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV
0	283	0	7.5	487	216.4
0.5	289.8	13.6	8	540	106
1	293.2	6.8	8.5	584	48
1.5	296.9	7.4	9	565	2
2	300.9	8	9.5	565	0
2.5	304.5	7.2	10	566	2
3	310.1	11.2	10.5	566	0
3.5	315	9.8	11	566	0
4	319.7	9.4	11.5	566	0
4.5	326.8	14.2	12	566	0
5	330.7	7.8	12.5	566	0
5.5	338.2	15	13	582	32
6	346.7	17	13.5	580	-4
6.5	359.2	25	14	577	-6
7	378.8	39.2	14.5	577	0

Muestra No. 3. Peso muestra: 0.2021 g Ketoconazol base seca

HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV	HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	ΔE/ΔV
0	296	0	6.5	367.9	26.6
0.5	299.7	7.4	7	387.9	40
1	303	6.6	7.5	516	256.2
1.5	306.7	7.4	8	557	82
2	309.6	5.8	8.5	572	30
2.5	314.7	10.2	9	580	16
3	318.2	7	9.5	581	2
3.5	323.2	10	10	584	6
4	327.6	8.8	10.5	584	0
4.5	332.6	10	11	588	8
5	339.9	14.6	11.5	593	10
5.5	347	14.2	12	594	2
6	354.6	15.2			

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Determinación del blanco

HClO <sub>4</sub> mL	E (mV)	$\Delta E/\Delta V$
0	530	0
0.5	602	144
1	603	2
1.5	609	12
2	609	0
2.5	610	2
3	612	4
3.5	614	4
4	614	0
4.5	614	0
5	614	0

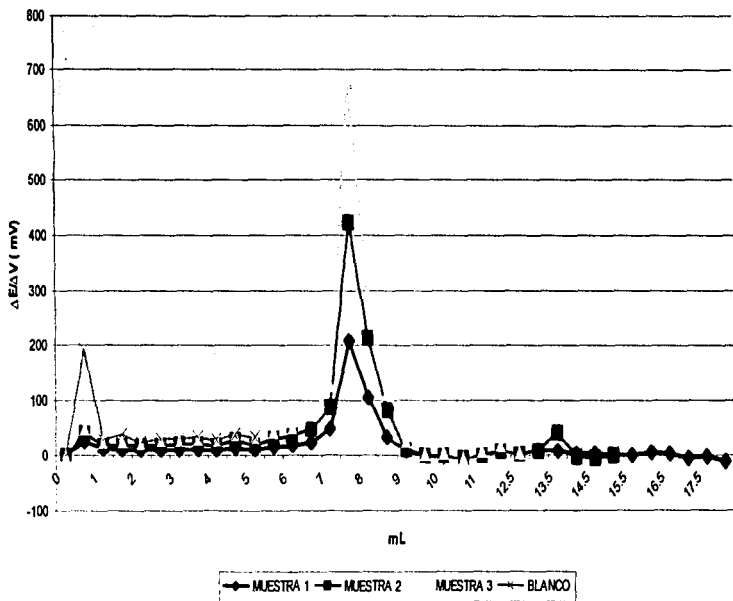
## 2. Porcentaje de Ketoconazol en las tres muestras

Muestra	mL gastados	Peso muestra (g)	gramos obtenidos	%	Media del %
BLANCO	0.5	--	--	--	
1	7	0.2028	0.2014	99.32	99.59
2	7	0.2018	0.2014	99.81	
3	7	0.2021	0.2014	99.66	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### VALORACION KETOCONAZOL



Gráfica 1. Valoración de Ketoconazol. Titulación no acuosa

## B. VALORACIÓN NO ACUOSA DE CLOTRIMAZOL

### 1. Valoración del Ácido Perclórico

Muestra	Peso Bifalato (g)	L gastados	Normalidad	Media de N
1	0.7000	0.0215	0.1601	<b>0.1591</b>
2	0.7003	0.0217	0.1587	
3	0.7001	0.0217	0.1587	

Cada mL de Ácido perclórico 0.1591 N equivalen a 54.85 mg de Clotrimazol

### 2. Valoración del Clotrimazol

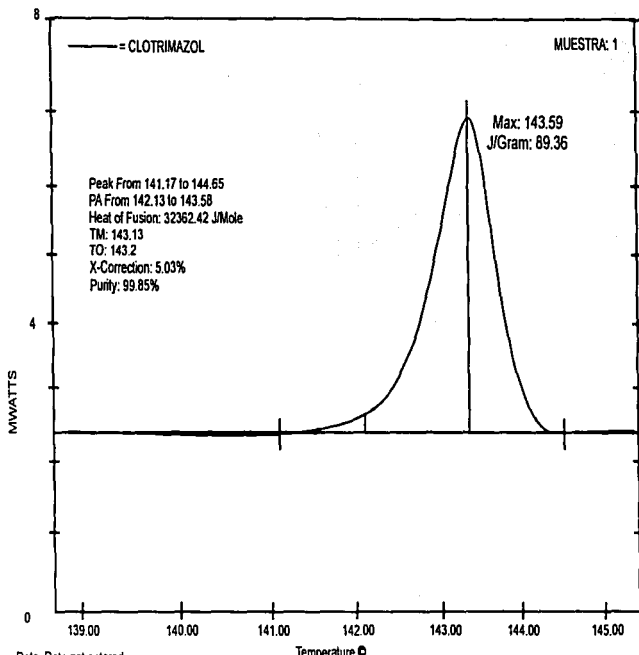
Muestra	mL gastados	Peso muestra (g)	gramos obtenidos	%	Media del %
BLANCO	0.05	—	—	—	—
1	1.6	0.0854	0.08228	99.56	<b>99.44</b>
2	1.6	0.0855	0.08228	99.44	
3	1.6	0.0856	0.08228	99.33	

### 3. Determinación de pureza del Clotrimazol

Muestra	Peso muestra (mg)	Calor de Fusión (J/Mol)	Temp. Max.	Pureza (%)	Media del %
1	2.735	32362.42	143.59	99.85	<b>99.82</b>
2	2.793	33340.58	143.64	99.85	
3	2.793	28664.74	143.73	99.78	

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

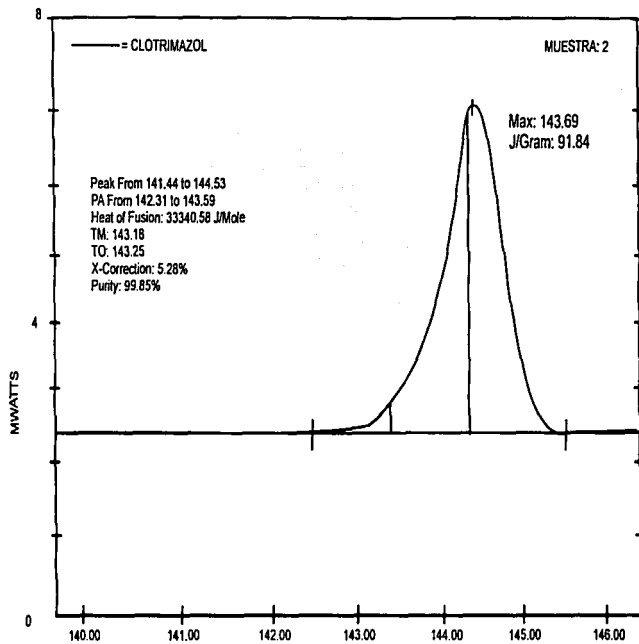
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Date: Date not entered  
Scanning Rate: 1.0 C/min  
Sample Wt. 2.735 mg Path: C:\PEI\  
File 1. QSAVE AVM

abc

Gráfica 2. Estudio de Calorimetría Diferencial para Determinación de Estándar Secundario de Clotrimazol.  
Muestra 1



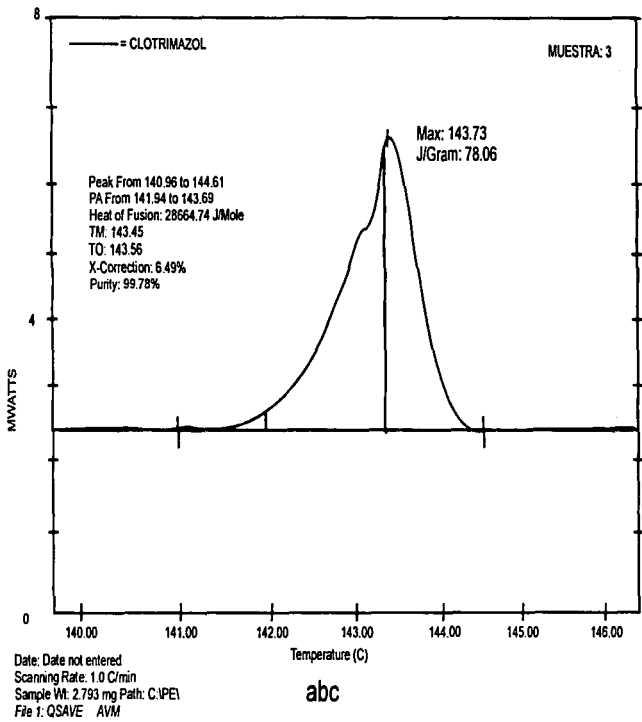
Date: Date not entered  
 Scanning Rate: 1.0 C/min  
 Sample Wt: 2.793 mg Path: C:\PEI  
 File 1: QSAVE AVM

abc

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Gráfica 3. Estudio de Calorimetría Diferencial para Determinación de Estándar Secundario de Clotrimazol.  
 Muestra 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 4. Estudio de Calorimetría Diferencial para Determinación de Estándar Secundario de Clotrimazol. Muestra 3

### C. VALIDACION

#### I. Precisión del Sistema

MUESTRA	RESPUESTA ANALÍTICA (mL)
1	3.15
2	3.15
3	3.10
4	3.10
5	3.10
6	3.10

$$\Sigma y = 3.15 + 3.15 + 3.10 + 3.10 + 3.10 + 3.10 = 512.7$$

$$\Sigma y^2 = 3.15^2 + 3.15^2 + 3.10^2 + 3.10^2 + 3.10^2 + 3.10^2 = 43812.925$$

$$n = 6$$

$$\bar{y} = \Sigma y / n = 512.7 / 6 = 85.45$$

$$S = ((n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2) / (n(n-1)))^{1/2} = ((6(43812.925) - (512.7)^2) / (6(6-1)))^{1/2} =$$

$$S = 0.736206492$$

$$CV = (S / \bar{y}) * 100 = (0.736206492 / 85.45) * 100 = 0.8284456 \%$$

## 2. Linealidad del Sistema

MUESTRA	CONCENTRACION (%)	RESPUESTA ANALÍTICA (mL)
1	90	3.30
2	90	3.30
3	90	3.30
4	95	3.40
5	95	3.40
6	95	3.45
7	100	3.60
8	100	3.60
9	100	3.60
10	105	3.75
11	105	3.75
12	105	3.80
13	110	4.0
14	110	4.0
15	110	4.0

$$\Sigma x = 1500 \quad \Sigma x^2 = 150750 \quad \Sigma xy = 5451.25 \quad \Sigma y = 54.25 \quad \Sigma y^2 = 197.1375 \quad n = 15$$

$$b_1 = ((n(\Sigma xy) - (\Sigma x \cdot \Sigma y)^2) / ((n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2) \cdot (n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2))) = 0.035$$

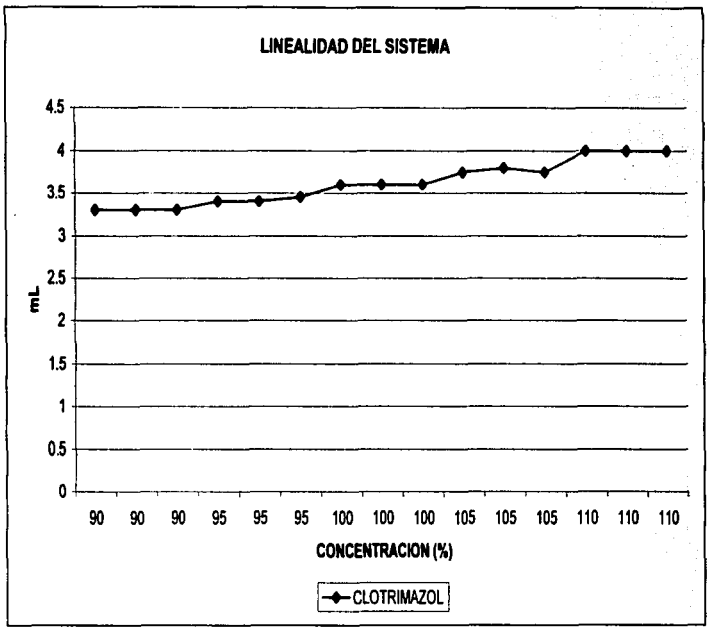
$$b_0 = ((\Sigma y - (b_1 \cdot \Sigma x)) / n) = 0.11666$$

$$r^2 = ((n(\Sigma xy) - (\Sigma x \cdot \Sigma y)^2) / ((n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2) \cdot (n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2))) = 0.984375$$

$$S^2_{y/x} = ((\Sigma y^2 - (b_1 \cdot \Sigma xy) - (b_0 \cdot \Sigma y)) / (n-2))^{1/2} = 0.033493205$$

$$Sb_1 = S^2_{y/x} \cdot (1 / ((\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2) / (n)))^{1/2} = 0.001222998$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm (t_{0.975, n-2} \cdot Sb_1) = (0.037641677, 0.032358323)$$



Gráfica 5. Linealidad del Sistema



### 3. Precisión del Método

		ANALISTA	
		1	2
D I A	1	16.46 16.46 16.73	16.73 16.73 16.73
	2	16.46 16.46 16.46	16.73 16.46 16.73

$$S_y = 199.14 \quad S_{y^2} = 3304.9470 \quad n = 12 \quad \bar{y} = 16.5950$$

$$S = ((n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2) / (n(n-1)))^{1/2} = \mathbf{0.141196188}$$

$$CV = (S / \bar{y}) * 100 = \mathbf{0.849670993}$$

## 4. Linealidad del Método

PLACEBO ANALÍTICO ADICIONADO	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECOBRO
1	0.18	0.1810	100.55
2	0.18	0.1810	100.55
3	0.18	0.1838	102.11
4	0.20	0.2057	102.85
5	0.20	0.2002	100.10
6	0.20	0.1975	97.85
7	0.22	0.2194	99.72
8	0.22	0.2223	101
9	0.22	0.2222	101

$$\Sigma x = 1.8 \quad \Sigma y = 1.8102 \quad \Sigma x^2 = 0.3624 \quad \Sigma y^2 = 0.3665795 \quad \Sigma xy = 0.364456 \quad n = 9$$

$$b_1 = ((n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)) / ((n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2)(n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2)) = 0.9833$$

$$b_0 = ((\Sigma y - (b_1 \Sigma x)) / n) = 0.00477$$

$$r^2 = ((n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y))^2 / ((n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2)(n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2)) = 0.98063$$

$$S^{y/x} = ((\Sigma y^2 - (b_1 \Sigma xy) - (b_0 \Sigma y)) / (n-2))^{1/2} = 0.002558347$$

$$S_{b_1} = S^{y/x} * (1 / ((\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 / n))^{1/2}) = 0.052222039$$

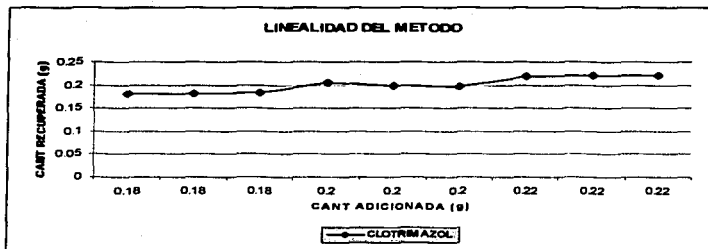
$$IC(\beta_1) = b_1 \pm (t_{0.975, n-2} * S_{b_1}) = (1.106805123, 0.859794)$$

$$S_{b_0} = S^{y/x} * (((1/n) + ((x)^2 / (\Sigma x^2 - ((\Sigma x)^2 / n))))^{1/2}) = 0.010321837$$

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm (t_{0.975, n-2} * S_{b_0}) = (0.029181145, -0.019641145)$$

$$CV^{y/x} = (S^{y/x} / y) * 100 = 1.270 \%$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 6. Linealidad del Método

Intervalo de confianza para la media poblacional

$$\Sigma y = 905.73 \quad \Sigma y^2 = 91165.8905 \quad n = 9 \quad \bar{y} = 100.636$$

$$S = ((n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2) / (n(n-1)))^{1/2} = 1.42488596$$

$$CV = (S / \bar{y}) * 100 = 1.415871577 \%$$

$$IC(\mu) = \bar{y} \pm (t_{0.975, n-1} * (S/(n)^{1/2})) = ( 101.731929 , 99.54140432 )$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**5. Exactitud y Repetibilidad**

PLACEBO ANALÍTICO ADICIONADO	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECOBRO
1	0.20	0.2004	100.20
2	0.20	0.2004	100.20
3	0.20	0.2004	100.20
4	0.20	0.2031	101.55
5	0.20	0.1976	98.80
6	0.20	0.2004	100.20

$$\Sigma y = 601.15 \quad \Sigma y^2 = 60234.0025 \quad n = 6 \quad y = 100.1916667$$

$$S = ((n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2) / (n(n-1)))^{1/2} = 0.869722177$$

$$CV = (S / y) * 100 = 0.868015077 \%$$

$$IC (\mu) = y \pm (t_{0.975, n-1} * (S/(n)^{1/2})) = ( 99.88346702 , 100.49986664 )$$

## XII. BIBLIOGRAFIA Y/O REFERENCIAS

1. Tortora J G, Anagnostakos N P. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 5ª. ed. México: Harla, 1989: 132-133.
2. Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetología de Harry*. Madrid: Díaz de Santos, 1990: 403-437.
3. Midgley G, Moore MK, et. al. *Mycology of nail disorders*. Journal of the American Academy of Dermatology. 1994; 31: S68-S73
4. Arenas R. *Las onicomicosis. Aspectos clínicos-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos*. Gaceta Médica de México. 1990; 126 (2): 84-89
5. Arenas R, Ocejo D. *Onicomicosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México*. Dermatología Rev Mex. 1997; 41 (5): 171-175
6. Cohen PR, Scher RK. *Topical and surgical treatment of onychomycosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994; 31 (3): S74 – S77
7. Hay RJ. *Risk/benefit ratio of modern antifungal therapy: Focus on hepatic reactions*. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993; 29 (1): S50 – S54
8. Gupta AK, Sauder D, Shear NH. *Antifungal agents: An overview. Part I*. Journal of the American Academy of Dermatology. 1994; 30 (5): 677 – 698

9. The Merck Index on CD-ROM . 12a ed. Merck & Co. USA, NJ, 1996:  
12 (1)
10. U.S. Pharmacopeia 24/National Formulary 19. Rockville MD. US Pharmacopeia Convention. 1995; 406-410, 864-865
11. Holt RJ, Newman RL. *Laboratory assesment of the antimycotic drug clotrimazole*. J. clin. Path. 1972; 25: 1089-1097
12. Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, et al. *Clotrimazole: A Review of its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy*. Drugs. 1975; 9 : 424-447
13. Holt RJ, Newman RL. *Urinary candidiasis after renal transplantation*. Brit. med. J. 1972; 2 : 714
14. Tettenborn D. *Toxicity of Clotrimazole*. Postgraduate Medical Journal. 1974; 50 (suppl 1): 17
15. Roseeuw D, De Doncker P. *New approaches to the treatment of onychomycosis*. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993; 29 (1): S45 - S49
16. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 7ª ed. SSA. 2000; 830 – 831
17. Lintner CJ. *Stability of Pharmaceutical Products.. En Remington . The Science and Practice of Pharmacy*. 15 ed. USA: Mack Publishing. 1975; pp 1419-1428

18. Reynolds J E. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. 29 th edition. London: The Pharmaceutical Press. 1989; 426, 726
19. Piérard GE, Aresse-Estrada J, et al. ***Treatment of onychomycosis : Traditional approaches***. Journal of the America Academy of Dermatology. 1993; 29 (1): S41 – S44
20. Borgers. ***Mechanism of Action of Antifungal Drugs, with Special Reference to de Imidazole Derivatives***. Review of Infections Diseases. 1980; 2 (4): 520-527
21. Litter M. ***Farmacología Experimental y Clínica***. 7ª ed. Argentina. El Ateneo.. 1988; 1638-1640
22. Medoff. ***Ketoconazol***. Lancet. 1982; 1: 319-320
23. Katzung. ***Farmacología Básica y Clínica***. 4ª ed. México. El manual moderno. 1991; 598-600
24. Daneshmend TK, Warnock DW. ***Clinical Pharmacokinetics of Ketoconazole***. Clin. Pharmacokinet. 1988; 14: 13-34.
25. Bennett JE. ***Antimicrobial Agents: Antifungal Agents***. En : Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a ed. U.S.A. Mc Graw-Hill. 1996; 1166-1167
26. Dismukes WE, Stamm AM, et al. ***Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients***. Ann Intern Med. 1983; 98: 13-20

27. Fiese EF, Hagen TA. *Preformulation*. En Remington . The Science and Practice of Pharmacy. 15 ed. USA: Mack Publishing. 1975
28. Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetología de Harry*. Madrid: Díaz de Santos; 1990. pp 403-409: 418-437
29. Balsam MS, Sagarin E. *Cosmetic (Science and Technology)*. 2 th ed. USA: Wiley-Interscience. 1972: 521-541
30. Comisión de Validación de Métodos Analíticos. *Guía de Validación*. Edición 2002. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. A.C. México. 2002.
31. Bonifaz A. *Micología Medica Básica*. México: Méndez Editores. 1994; pp 55-57: 288-303: 333-347
32. Einarson A, Shear E, et. al. *Estudio de costo-efectividad de griseofulvina (GRI), ketoconazol (KET) y terbinafina (TER)*. British Journal of Dermatology. 1994; 30 (Supplement 43): 32-34
33. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Microbiología Medica*. México: El Manual Moderno. 1996; 655-690
34. Finegold SM, Baron EJ. *Bailey and Scotts Diagnostic Microbiology*. 7th ed. USA; 740-749
35. Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, Guerra H. *Microbiología (Mecanismos de las enfermedades infecciosas)*. 2a ed. Argentina: Medica Panamericana; 1994: 613-617



36. Bonadeo I. *Cosméticos extracutáneos*. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1964: 305