



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE LACAS CON
ACTIVIDAD QUERATOLÍTICA Y ANTIMICÓTICA

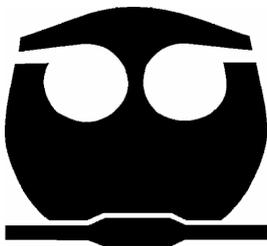
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

CESAR ABRAHAM DÁVILA RONQUILLO



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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	Profa. Ernestina Hernández García
Vocal	Prof. Eduardo Jiménez Leyva
Secretario	Prof. Joaquín González Robledo
1º Suplente	Prof. Raúl Lugo Villegas
2º Suplente	Prof. José de Jesús Alvarado Pérez

Sitio en donde se desarrollo el tema:

Instituto Nacional de Pediatría
Laboratorio de Farmacología. Torre de Investigación “**Joaquín Cravioto**” piso 3.
Avenida IMAN No. 1 Col. Insurgentes Cuicuilco C.P. 04530 Delegación Tlalpan D.F.

Asesor del tema:

Ernestina Hernández García

Supervisor Técnico:

Francisca Trujillo Jiménez

Sustentante:

Cesar Abraham Dávila Ronquillo

“No se vive sin la fe. La fe es el conocimiento
del significado de la vida humana.
La fe es la fuerza de la vida.
Si el hombre vive es porque cree en algo.”

Leon Tolstoi

Agradecimientos

A **Dios**; por guiarme en este camino lleno de laberintos y permitirme concluir este pequeño proyecto.

A mis **padres**; por enseñarme que las cosas sólo se consiguen con esfuerzo, dedicación y a veces sufrimiento; por todo su amor y comprensión.

Al pilar de mi vida: **Hilda Beristáin**; que desde hace 26 años estuvo a mi lado enseñándome que la educación de un individuo nace en el seno de una familia, la humildad y la sencillez, nos abren las puertas hacia el éxito.

A mis **hermanas**; su tenacidad, responsabilidad, dedicación, han sido un ejemplo para mí, nunca duden que las quiero mucho.

A la **UNAM/ Facultad de Química**; por darme la oportunidad de ser parte de una gran Institución, a profesores y personal en general, por que los últimos 7 años de mi vida han sido fundamentales para crearme un criterio y una visión de lo que quiero y estoy orgullosamente feliz de ser miembro de esta Universidad.

A mi profesora y asesora **Ernestina Hernández García**; por que me brindo su apoyo sin miedo a lo que pudiera pasar, por que me dio los empujones necesarios para afrontar situaciones y tomar decisiones en el ámbito académico, por confiar en mi; realmente le estoy agradecido y contento de haber sido su alumno; con respeto y admiración.

A mi asesora técnica **Francis Trujillo Jiménez**; por ser parte de este proyecto, por sus consejos, por que siempre que me acerque a usted siempre tuvo la amabilidad de guiarme y despejar mis dudas.

Al Instituto Nacional de Pediatría (INP), en particular al Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación "Joaquín Cravioto", por que ahí comencé a forjar mis sueños; con sinceridad le agradezco a todo el personal con el que estuve vinculado.

Dr. Raúl Antonio Rodríguez Pérez, Dr. David Calderón Guzmán, Aline Morales Ramírez; por que de ustedes aprendí que al trabajar en un ambiente de equipo se pueden cumplir objetivos y lograr metas, aunque todos tenemos pensamientos distintos, se pueden hacer cosas grandes y que mejor si es en beneficio de la comunidad infantil, por que ellos son el futuro de este país.

A **Bety, Anaid, Hortensia, Román, Jacqueline, Néstor**; por que todos juntos hicimos nuestra estancia en el laboratorio más relajada, y encontré una amistad en ustedes.

A las familias: **Ronquillo-Beristáin y Dávila-Méndez**; a todos mis tíos, primos, por que sería muy largo mencionar todos aquellos momentos felices que compartimos juntos, estén seguros que cada uno de ustedes a sembrado una semilla en mi corazón.

A mis padrinos: **Sr. Antonio Ronquillo Beristáin y Sofía Ramírez García**; por que siempre he visto en ustedes mis segundos padres, me han orientado y no han dejado que caiga en los momentos difíciles.

A **Pablo Edú**; independientemente de nuestra relación de familia, siempre te he considerado un *brother*, me has sacado de muchos apuros, y hemos compartido infinitas anécdotas, me has escuchado y he aprendido de tus consejos.

A la familia **Cruz-Palomera**; a su lado pase vivencias bonitas y me sentí como en casa, gracias por su apoyo en todo momento y aunque las cosas no fueron como yo quería, contarán conmigo en cualquier momento.

Jaime, Paco, Benjamin; se que cada quien camina por diferentes rumbos, pero hasta en estos momentos es bueno recordar a quienes me brindaron un saludo, una amistad.

A mis compañeros de la facultad: **Lina, Carlos, Guadalupe, Monserrat, Elliot, Sandra, Ulises, Macario, Zuleica, Horacio, Edith, Alfredo, M. en C. Eduardo Mendoza**; con ustedes compartí clases, tardes de estudio; que hubiera sido sin sus consejos, apoyo, si duda mi estancia en la facultad hubiera sido extraña, cada uno de ustedes me brindo su amistad, y ustedes también son parte de este trabajo.

A **ti**; que desde un inicio siempre me animaste, nunca me dejaste abandonar este barco, has sido alguien muy importante en mi vida y sobretodo nunca dejaras de ser alguien muy especial, gracias por todo!!! **Yose**

Al **H. Jurado...**

A todas aquellas personas que contribuyeron con un granito de arena, no queda mas que decirles: **GRACIAS...**

Dedicatorias

A mi madre: **Hilda**; que me ha cuidado durante toda mi vida, agradecerle sería poco, usted ha sido parte fundamental en mi camino, con todo mi amor para ti *abue*

A mi mamá: **Lucre**; tus enseñanzas se ven reflejadas aquí, siempre me pregunte lo dura que eras, pero ahora entiendo que tu forma de ser fue de cierta manera para mostrarme como son las cosas en una vida llena de obstáculos, los cuales nunca terminan sino hasta el final de nuestras vidas, gracias mami, te quiero mucho.

A mi papá: **Vale**; si algún día me preguntaran el verdadero significado de la amistad, te pondría a ti como ejemplo; nunca has permitido que me desvíe de mis objetivos, has estado en mis triunfos y fracasos, me siento muy orgulloso de ser tu hijo... pocos tenemos el privilegio de tener papa y amigo y yo estoy en esos afortunados.

A **Carito**; a pesar de lo hermética que a veces fuiste no dejaste de ser la niña inteligente, nunca se me olvidaran los esfuerzos y tu dedicación para ayudarme a resolver muchas dudas que en ese momento solo tu sabías las respuestas, además de ser una gran persona también me di cuenta que tienes un corazón muy grande.

A **Val**; una vez soñé en tener un hermano menor que yo, pero las cosas suceden siempre por algo y con un fin; aunque la mayoría de las veces hemos discutido eso no me quita la responsabilidad moral que tengo hacia ti, día a día aprendo a tu lado, sabes que has sido mi consentida aunque he sido duro y testarudo.

A **Yose**; esa magia que irradiabas fue la necesaria para no desistir de la meta, y ese amor que no me permitió nunca voltear atrás, aunque la vida hoy nos lleva por diferentes senderos un día caminaremos juntos hacia un mismo horizonte.

"A todas aquellas personas que pasaron frente a mí y dejaron una enseñanza, a quienes nunca confiaron en mí y quisieron ver mi caída, ahora les puedo decir que es una alegría saber que por fin culmine un pedazo de mis sueños; por que sin sus deseos y mis anhelos no hubiera tenido sentido la existencia de este proyecto."

ÍNDICE GENERAL

Índice General	vii
Índice de Tablas	xii
Índice Figuras	xiv
Índice de Gráficos	xvi
Introducción	1
Objetivos	4
Capítulo I. ANTECEDENTES	6
1.1 MICOSIS.....	7
1.1.1 Micosis superficiales.....	8
1.2 DERMATOFITOSIS.....	8
1.2.1 Definición.....	8
1.2.2 Antecedentes históricos.....	8
1.2.3 Descripción.....	11
1.2.4 Distribución geográfica.....	11
1.2.5 Hábitat.....	12
1.3 DERMATOFITOSIS: CLASIFICACIÓN.....	14
1.3.1 Tiña de la cabeza (Tinea capitis).....	15
1.3.2 Tiña de barba y bigote (Tinea barbae).....	16
1.3.3 Tiña de cuerpo (Tinea corporis).....	16
1.3.4 Tiña de ingle (Tinea cruris).....	17
1.3.5 Tiña de pies (Tinea pedis).....	18
1.3.6 TIÑA DE UÑAS (Tinea unguium).....	19
1.3.6.1 Definición y características del padecimiento.....	19
1.3.6.2 Población susceptible al padecimiento.....	21
1.3.6.3 Agentes etiológicos.....	21
1.3.6.4 Frecuencia en México.....	24
1.4 IDENTIFICACIÓN: MEDIANTE EXAMENES DE LABORATORIO.....	25
1.5 UÑAS.....	26

1.5.1 Estructura.....	26
1.5.2 Formación.....	27
1.5.3 Composición.....	27
1.6 TRATAMIENTO.....	28
1.6.1 Resistencia de los dermatófitos.....	28
1.6.2 Tratamientos por la administración vía oral.....	29
1.6.3 Desventajas de la administración por vía oral.....	32
1.6.4 Tratamientos por la administración vía tópica.....	35
1.6.5 Desventajas de la administración por vía tópica.....	36
1.7 PROPUESTA DE SOLUCIÓN CONTRA LA ONICOMICOSIS..	37
1.8 PRODCUTOS A DESARROLLAR.....	37
1.8.1 Impacto del desarrollo de las lacas.....	38
1.8.2 Impacto del desarrollo de las lacas queratolítica y antimicótica.....	38
1.9 FORMA FARMACÉUTICA.....	39
1.9.1 Definición.....	39
1.9.2 Forma farmacéutica en laca.....	39
1.9.3 Laca queratolítica.....	39
1.9.4 Laca queratolítica.....	39
1.10 SOLUCIONES NO ACUOSAS.....	40
1.11 LACAS.....	41
1.11.1 Requerimientos de una laca de uñas.....	41
1.11.2 Componentes de una laca de uñas.....	42
1.12 COMPONENTES DE LA LACA QUERATOLÍTICA Y ANTIMICÓTICA.....	48
1.12.1 Hidroxitolueno butilado (BHT).....	49
1.12.2 Metabisulfito de sodio.....	50
1.12.3 Vitamina E.....	52
1.12.4 Colodión.....	53
1.12.5 Acetato de etilo.....	54
1.12.6 Acetato de amilo.....	56

1.12.7 Alcohol isopropílico.....	57
1.12.8 Alcohol n-butílico.....	59
1.13 PRINCIPIO ACTIVO: ÁCIDO SALICÍLICO / ÁCIDO LÁCTICO.....	60
1.13.1 Descripción.....	60
1.13.2 Nombre genérico.....	60
1.13.3 Nombre químico.....	60
1.13.4 Fórmula estructural.....	60
1.13.5 Propiedades fisicoquímicas.....	61
1.13.6 Indicaciones terapéuticas.....	61
1.13.7 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos.....	61
1.13.8 Reacciones secundarias y adversas.....	62
1.13.9 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.....	62
1.13.10 Interacciones medicamentosas y de otro género.....	62
1.13.11 Reacciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.....	62
1.13.12 Preparados farmacéuticos.....	63
1.13.13 Ácido Láctico: componente de la laca queratolítica.....	63
1.14 PRINCIPIO ACTIVO: KETOCONAZOL.....	65
1.14.1 Descripción.....	65
1.14.2 Nombre genérico.....	65
1.14.3 Nombre químico.....	65
1.14.4 Fórmula estructural.....	65
1.14.5 Propiedades fisicoquímicas.....	66
1.14.6 Indicaciones terapéuticas.....	66
1.14.7 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos.....	67
1.14.8 Reacciones secundarias y adversas.....	67
1.14.9 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.....	67
1.14.10 Interacciones medicamentosas y de otro género.....	67
1.14.11 Reacciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.....	68

1.14.12 Preparados farmacéuticos.....	68
1.15 DISEÑO DE EXPERIMENTOS.....	69
1.15.1 Diseño Símplex.....	69
1.15.2 Diseño Símplex Lattice.....	70
Capítulo II. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	73
2.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	78
2.1.1 Caracterización de principios activos y excipientes.....	78
2.1.1.1 Laca queratolítica.....	78
2.1.1.2 Laca antimicótica.....	79
2.1.2 Degradación de principios activos.....	79
2.1.3 Compatibilidad de principios activos con excipientes.....	84
2.2 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA.....	85
2.2.1 Especificaciones de la laca antimicótica.....	88
2.2.1.1 Determinaciones.....	89
2.2.1.1.1 Descripción.....	89
2.2.1.1.2 Tiempo de secado.....	89
2.2.1.1.3 Viscosidad.....	90
2.2.1.1.4 Adherencia (% en peso).....	92
2.2.1.1.5 Eflorescencia.....	93
2.2.1.1.6 pH.....	94
2.2.2 Especificaciones de la laca queratolítica.....	95
2.2.2.1 Determinaciones.....	96
2.2.2.1.1 Descripción.....	96
2.2.2.1.2 Tiempo de secado.....	96
2.2.2.1.3 Viscosidad.....	97
2.2.2.1.4 Adherencia (% en peso).....	97
2.2.2.1.5 Eflorescencia.....	97
2.2.2.1.6 pH.....	97
2.2.3 Pruebas de susceptibilidad antimicótica de las lacas por Método de Dilución en Agar.....	97
2.2.3.1 Método por Microdilución en Agar para dermatófitos.....	98

2.2.3.1.a Aislamiento.....	98
2.2.3.1.b Preparación de la muestra.....	98
2.2.3.1.c Evaluación de las lacas, sin dilución.....	99
2.2.3.1.d Preparación de inóculo.....	99
2.2.3.1.e Inoculación de placas.....	99
2.3 MODELO SÍMPLEX LATTICE (LACA ANTIMICÓTICA).....	100
2.3.1 Planteamiento del diseño de experimentos.....	100
2.4 LACA QUERATOLÍTICA.....	103
Capítulo III. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	105
3.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	106
3.1.1 Caracterización de principios activos.....	106
3.1.1.1 Laca queratolítica.....	106
3.1.1.2 Laca antimicótica.....	107
3.1.2 Compatibilidad de principios activos con excipientes.....	108
3.2 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA:	
LACA ANTIMICÓTICA.....	109
3.3 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA:	
LACA QUERATOLÍTICA.....	130
3.3.1 Tiempo de secado (s).....	131
3.3.2 Viscosidad (cp).....	131
3.3.3 Adherencia por peso (%).....	132
3.3.4 Eflorescencia (-/+).....	133
3.4 SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICÓTICA.....	135
3.5 ACONDICIONAMIENTO DE LACAS.....	138
3.6 CASO CLÍNICO.....	139
Capítulo IV. CONCLUSIONES.....	141
ANEXOS.....	145
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación de las micosis y tipo de organismos que la producen.....	7
2. Hábitat de los dermatófitos más frecuentes en México.....	13
3. Agentes etiológicos aislados más frecuentemente y su hábitat.....	22
4. Frecuencia en México.....	25
5. Tratamiento de las onicomicosis. Pautas de antimicóticos sistémicos.....	34
6. Coeficientes de evaporación de disolventes basados en la velocidad de evaporación de un volumen estandarizado de éter etílico.....	46
7. Propiedades fisicoquímicas de hidroxitolueno butilado (BHT).....	50
8. Propiedades fisicoquímicas de Metabisulfito de sodio.....	51
9. Propiedades fisicoquímicas de α tocoferol.....	53
10. Propiedades fisicoquímicas de Colodión.....	54
11. Propiedades fisicoquímicas de Acetato de etilo.....	55
12. Propiedades fisicoquímicas de Acetato de amilo.....	57
13. Propiedades fisicoquímicas de Alcohol isopropílico.....	58
14. Propiedades fisicoquímicas de Alcohol <i>n</i> -butílico.....	59
15. Propiedades fisicoquímicas de Ácido Salicílico.....	61
16. Preparados farmacéuticos de Ácido Salicílico.....	63
17. Propiedades fisicoquímicas de Ácido Láctico.....	64
18. Propiedades fisicoquímicas de Ketoconazol.....	66
19. Preparados farmacéuticos de Ketoconazol.....	68
20. Propiedades físicas de Ácido Salicílico.....	78
21. Propiedades físicas de Ketoconazol.....	79
22. Especificaciones para la laca antimicótica.....	89
23. Especificaciones para la laca queratolítica.....	96
24. Formulación general de la laca antimicótica.....	101
25. Diseño de experimentos: Modelo Símples Lattice.....	102

26. Formulación general de la laca queratolítica.....	104
27. Evaluación de las características físicas de Ácido Salicílico.....	106
28. Evaluación de las características físicas de Ketoconazol.....	107
29. Degradación de Ácido Salicílico en diferentes condiciones.....	108
30. Degradación de Ketoconazol en diferentes condiciones.....	108
31. Diseño de experimentos: variables de respuesta de la laca antimicótica.....	110
32. Anova: Modelo Cúbico Completo para viscosidad.....	111
32.1 Anova: Modelo Cúbico Completo.....	112
32.2 Anova: Modelo Cuadrático.....	113
32.3 Coeficientes de la variable dependiente: viscosidad.....	114
33. Anova: Modelo Cúbico Completo para tiempo de secado.....	117
33.1 Anova: Modelo Cúbico Completo.....	118
34. Anova: Modelo Cúbico Completo para adherencia.....	121
34.1 Anova: Modelo Cúbico Completo.....	122
35. Anova: Modelo Cúbico Completo para eflorescencia.....	125
35.1 Anova: Modelo Cúbico Completo.....	126
36. Laca antimicótica: mejor formulación.....	129
37. Tiempo de secado: laca queratolítica vs producto comercial.....	131
38. Viscosidad: laca queratolítica.....	131
39. Adherencia por peso: laca queratolítica vs producto comercial.....	132
40. Eflorescencia: laca queratolítica vs producto comercial.....	133
41. Laca queratolítica: mejor formulación.....	134

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Dermatofitos antropofílicos.....	13
1.1 <i>E. floccosum</i> .Aspecto macroscópico.....	13
1.2 <i>E. floccosum</i> .Aspecto microscópico.....	13
2. Dermatofitos geofílicos.....	14
2.1 <i>M. gypseum</i> Aspecto macroscópico.....	14
2.2 <i>M. gypseum</i> .Aspecto microscópico.....	14
3. Dermatofitos zoofílicos.....	14
3.1 <i>M. canis</i> .Aspecto macroscópico.....	14
3.2 <i>M. canis</i> . Aspecto microscópico.....	14
4. Izquierda: estructura de La uña. Derecha: corte longitudinal a través de la placa de la matriz de la uña.....	26
5. Esquema del mecanismo de acción de los antifúngicos que actúan en la vía de síntesis del ergosterol.....	30
6. Etapas para el desarrollo de lacas con actividad queratolítica y antimicótica.....	76
7. Viscosímetro de Brookfiel MV.....	91
8. Viscosímetro automatizado MV 2000.....	92
9. <i>T. rubrum</i> en agar papa dextrosa. Izquierda: base y laca antimicótica Derecha: base y laca queratolítica.....	135
10. <i>T. rubrum</i> agar Sabouraud. Izquierda: control positivo Derecha: control negativo.....	136
11. <i>T. rubrum</i> agar Sabouraud. Izquierda: 3 diluciones de la base Derecha: 3 diluciones de la laca antimicótica.....	137
12. <i>T. rubrum</i> agar Sabouraud. Izquierda: 3 diluciones de la base Derecha: 3 diluciones de la laca queratolítica.....	137
13. Laca queratolítica. Izquierda: envase primario. Derecha: envase secundario.....	138

14. Laca antimicótica. Izquierda: envase primario	
Derecha: envase secundario.....	138
15. Izquierda: envase primario y secundario de laca queratolítica	
Derecha: envase primario y secundario de laca antimicótica.....	139
16. Laca queratolítica y antimicótica.....	139
17. Antes de la aplicación del tratamiento contra la onicomycosis.....	140
18. A 30 días de usar el tratamiento contra la onicomycosis.....	140

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Superficie de respuesta para viscosidad, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0.....	115
2. Superficie de respuesta para viscosidad, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 1.....	116
3. Superficie de respuesta para tiempo de secado, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0.....	119
4. Superficie de respuesta para tiempo de secado, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 1.....	120
5. Superficie de respuesta para adherencia, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0.....	123
6. Superficie de respuesta para adherencia, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 1.....	124
7. Superficie de respuesta para eflorescencia, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0.....	127
8. Superficie de respuesta para eflorescencia, cuando el alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 1.....	128

INTRODUCCIÓN

En México se cuenta con una diversidad de zonas climáticas, desde el árido desierto hasta las selvas tropicales, pasando por climas calidos y húmedos, es aquí donde se concentra la mayor población en nuestro país. Estos asentamientos poblacionales y que afecta tanto a las diferentes clases socioeconómicas, como a grupos que son focos de diseminación; aunque son padecimientos benignos no dejan de ser un problema de salud, uno de estos padecimientos es la dermatofitosis.

La dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel, uñas y pelo, son causadas por un grupo de hongos parásitos de la queratina denominados dermatófitos, que raramente invaden tejidos profundos. Las dermatofitosis en los pies son muy frecuentes en climas húmedos, lo cual generan las condiciones óptimas para que estos microorganismos puedan parasitar la piel de las personas que no secan adecuadamente sus pies después del baño o usan frecuentemente zapatos cerrados ó tenis.

Estos padecimientos se complican cuando dichos hongos alcanzan y colonizan las uñas (onicomicosis), por que los tratamientos son mas prolongados. Para favorecer la recuperación se sugiere que se mantengan los pies secos, bien ventilados, realizar cambios frecuentes de calcetines y el uso de talcos que controlen la humedad y evitar la presencia o el incremento de la infección, todas estas recomendaciones deben complementarse con un tratamiento para la eliminación del padecimiento.

Entre los productos farmacéuticos tópicos, usados para el tratamiento de estas enfermedades, podemos mencionar los polvos en aerosol, cremas, geles o talcos que contienen un agente antimicótico (Miconazol, Ácido Undesilénico, Ketoconazol, Tolnaftato entre otros).

El inconveniente que presentan estos productos, es que al aplicarse, siempre se requiere del uso de un calzado ventilado, para permitir que el producto tenga contacto con la piel o uñas lesionadas; de esta manera se presente el efecto terapéutico y el

tratamiento sea eficaz. De lo contrario, los tratamientos suelen ser más prolongados y costosos.

El propósito del presente trabajo fue desarrollar dos productos farmacéuticos en forma de laca para el tratamiento de la onicomicosis, que contenga un agente queratolítico, cuya función es adelgazar el grosor de la uña; y otro con propiedad antimicótica.

Estos 2 productos deben cumplir con los siguientes requisitos: ser estables, de bajo costo y no presenten los inconvenientes de los productos administrados por vía tópica y/o oral; es decir, debe permitir que los principios activos permanezcan en contacto con la uña afectada, ejerzan su efecto terapéutico y no presenten efectos secundarios.

En este estudio se emplearon dos principios activos: el Ácido Salicílico el cual es un queratolítico que se emplea para tratar erupciones hiperqueratóticas y descamación, lo cual se observa con frecuencia en los casos de onicomicosis; mientras el Ketoconazol es un derivado del Imidazol, que presenta acción antimicótica en infecciones superficiales y sistémicas.

Para el desarrollo de las formulaciones se aplicó como herramienta el modelo SIMPLEX – LATTICE y se evaluó la calidad de las formulaciones desarrolladas para determinar si se cumplía con las especificaciones establecidas. Los resultados obtenidos se analizaron empleando el software STATISTICA VERSION 5.0

Estos productos representarán una alternativa para el tratamiento de la onicomicosis, la cual es de gran incidencia y predomina en la población mexicana sin distinción de edad y género, posteriormente al realizar estudios clínicos se podrá demostrar la eficacia y seguridad de estos nuevos productos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar 2 productos farmacéuticos en forma de laca que contengan 2 principios activos: uno queratolítico (Ácido Salicílico) y otro antimicótico (Ketoconazol) para el tratamiento de la onicomiosis y que estos productos presenten ventajas sustanciales con respecto a los existentes en el mercado.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las proporciones óptimas de la formulación mediante la aplicación del modelo estadístico SIMPLEX-LATTICE en el desarrollo de una formulación antimicótica en forma de laca.
- Encontrar un modelo matemático mediante la aplicación del modelo estadístico SIMPLEX-LATTICE para explicar en términos de proporciones de mezclas los resultados de las variables de respuesta de la formulación antimicótica.
- Seleccionar la mejor formulación antimicótica mediante el análisis de los resultados para elegir aquella que servirá como ejemplo para la laca queratolítica.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

1.1 MICOSIS

La palabra **micosis** proviene del griego “*μυκος*” que significa hongo. Se le denomina micosis a las infecciones en el cuerpo humano que son provocadas por microorganismos del reino *Fungi*.

Se pueden clasificar de acuerdo a la localización del tejido que infectan. Estas se dividen en:

- a) Superficiales
- b) Cutáneas
- c) Subcutáneas
- d) Profundas
- e) Profundas oportunistas

TABLA 1. Clasificación de las micosis y tipo de organismos que la producen ⁽¹⁾

LOCALIZACIÓN	TIPO DE HONGO	PATOLOGÍA
Superficial	<i>Malassezia furfur</i>	Pitiriasis versicolor
Cutánea	<i>Tricophyton,</i> <i>Epidermophyton,</i> <i>Microsporum,</i> <i>Candida albicans</i>	Dermatofitosis (tiña piel, cuero cabelludo y uñas), Candiasis cutánea, y de membranas mucosas
Subcutánea	<i>Sporothrix schenkii</i>	Esporotricosis
Profunda	<i>Blastomyces dermatitides,</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Blastomicosis Coccidioidomicosis Histoplasmosis Paracoccidioidomicosis
Profunda oportunista	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mucor y Rhizopus</i>	Criptococosis Cigomicosis

⁽¹⁾ fuente: Valsecia Mabel 2004

1.1.1 Micosis superficiales

Las micosis superficiales son un grupo de enfermedades producidas por hongos, que afectan la queratina de la piel y/o las mucosas. Se consideran entre las dermatosis más frecuentes y dentro de ellas encontramos: a las dermatofitosis, candidosis, pitiriasis versicolor, tiña negra y piedras. ⁽²⁾

1.2. DERMATOFITOSIS

1.2.1 Definición

Las dermatofitosis son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel, así como uñas y pelo; son causadas por un grupo de hongos parasitarios de la queratina a los que se les denomina **dermatófitos**, que también invaden tejidos profundos.

Para la Organización Mundial de la Salud los dermatófitos son un grupo de hongos filamentosos constituidos por tres géneros (*Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*) aproximadamente existen 40 especies. ⁽³⁾

1.2.2 Antecedentes históricos

- Los hongos fueron descritos por los griegos y los romanos, los primeros le llamaban herpes por su forma circular, y los segundos, tineas, que significa larva o polilla, seguramente por su aspecto en la localización cefálica este término fue utilizado desde el siglo V por Cassius. ⁽⁴⁾
- Remark en 1834 estudió el favus y observó bajo el microscopio múltiples filamentos, por lo que consideró la enfermedad causada por vegetales. ⁽⁴⁾

- Posteriormente Gruby realizó una serie de estudios, dentro de los que sobresalen el aislamiento de *Candida albicans* a partir del Munguet; el descubrimiento de diversos dermatofitos, la creación del género *Microsporium*, y el aislamiento de *M. canis* y *M. audouinii*.⁽⁴⁾
- En 1845, Malmsten creó el género *Trichophyton* e identificó *Trichophyton tonsurans*; en ese mismo año Levert denominó *Oidium scyphae* al hongo del favus. Para 1847, Robin identificó *Trichophyton mentagrophytes*.⁽⁵⁾
- En ese mismo año (1853) Baun y Meissner describieron la localización ungueal.⁽⁵⁾
- En 1870 se descubrió *E. floccosum* por Hartz aunque fue denominado *Trichotecium*.⁽⁴⁾
- En ese mismo año (1870) Hebra describió el eccema marginatum que Sabouraud llamó epidermofitosis inguinal. Tilbury Fox se refirió a la *tinea circinata* de la mano.⁽⁵⁾
- En 1879, Manson nombró *tinea imbricata* a una enfermedad descrita en la Polinesia como tokelau y que en 1667 Danpierre, en Filipinas ya había descrito como una forma de lepra.⁽⁵⁾
- Blanchard denominó al agente causal *Trichophyton concentricum*. En 1882, en un suplemento del “Oxford English Dictionary” ya apareció el término dermatofito. En 1883, Majocchi describió un caso originado por *Trichophyton violaceum* como tricofitosis nodular singular, lo que ahora se conoce como granuloma tricofítico.⁽⁵⁾
- En 1887, Pizzardi observó el típico micelio tricofítico en las palmas de las manos a lo cual emitió la hipótesis acerca de la existencia de tinea pedis.⁽⁵⁾

- En 1890, Sabouraud comenzó con su exhaustivo trabajo de 20 años culminándolos hacia 1910, publicó una enciclopedia, cuyo tercer volumen «Les Teignes»; clasificó a los dermatófitos en 4 géneros: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Achorion* y crea el género *Epidermophyton*.⁽⁵⁾
- En 1892, Djelaleddin - Mouktar identificó las hifas en tiñas de los pies. En 1902, Robín descubrió *Microsporum canis*. En 1908 Whitfield comunicó el primer caso británico de tiña de los pies.⁽⁵⁾
- En 1927, Weidman registró la primera infección podal por *Trichophyton rubrum*. En ese mismo año Nannizzi descubrió el estado teleomorfo de *Microsporum gypseum* como *Gymnoascus gypseum* y de ahí se le da el nombre de *Nannizzia* para la forma ascosporada de los dermatófitos del género *Microsporum*.⁽⁴⁾
- En 1934, Emmons, clasificó los dermatófitos en sólo tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.⁽⁵⁾
- En 1945, Latapi describió en México los primeros casos de tiña en la Sierra Norte de Puebla.⁽⁵⁾
- En 1954, Conant propuso una clasificación en grupos para los dermatófitos, basado en similitudes morfológicas de las colonias. En ese mismo año Dauson y Gentles describieron a *Trichophyton (Keratinomyces) ajelloi* como el primer hongo teleomorfo de un microorganismo queratínofilo.⁽⁵⁾
- En 1958, Gentles curó la dermatofitosis experimental con Griseofulvina y Willians el uso por primera vez en seres humanos al tratar un niño con tiña en la cabeza por *Microsporum audouinii*.⁽⁵⁾

- En 1961 y 1963 Stockdale describió *Nannizzia incurbata* y *Nannizzia gypsea*, respectivamente. ⁽⁵⁾
- En 1986 Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello consideraron que la diferenciación de dos géneros sólo por determinadas características de las hifas peridiales no era suficiente para separarlos y han dejado a *Nannizzia* como sinónimo de *Arthroderma*. ⁽⁵⁾
- En la actualidad las dermatofitosis son una de las causas para que la población acuda a consultas al sector público y privado debido a la gran incidencia que prevalece.

1.2.3 Descripción

A las dermatofitosis se les conoce también con el nombre de tiñas; las cuales como ya se ha descrito tienen la tendencia a invadir tejidos, desde la piel hasta pestañas, cejas y uñas.

El mecanismo por el cual se adquiere la infección debe ser por el contacto directo, aunque se requieren ciertas condiciones que favorezcan su desarrollo. Son micosis frecuentes y constituyen aproximadamente de 20 a 25 % de los diagnósticos de la consulta dermatológica. ⁽⁶⁾

1.2.4 Distribución geográfica

Desde siempre las tiñas han sido padecimientos cosmopolitas, aunque se les relaciona con hábitos, costumbres y profesión, pero no dejan de afectar a cualquier grupo poblacional.

Los dermatófitos tienen una distribución geográfica establecida, algunas especies en zonas muy restringidas, aunque se pueden encontrar en todos los continentes, por ejemplo; hace 20 años en los EUA, la tiña de la cabeza y cuerpo era producida normalmente por *M. audouinii*, dermatófito frecuente en Europa, de donde seguramente fue traído; en la actualidad, se localiza sobre todo en el sur y norte de EUA. ⁽⁴⁾

Este es un ejemplo en donde se indica que las migraciones alrededor de todo el mundo han favorecido que los agentes etiológicos se puedan encontrar en zonas geográficas diferentes, aunque también existen dermatófitos que pertenecen a zonas geográficas restringidas.

Por lo que respecta a México, los dermatófitos más frecuentes son: *T. rubrum* ocasiona “pie de atleta”(70 %) *T. mentagrophytes* (incluyendo a *T. interdigitale*) (10 %) *T. tonsurans* (3 %), *M. canis* (13 %) y *E. floccosum* (1 %). Esporádicamente (3 %) se aíslan: *M. gypseum*, *M. nanum*, *T. violaceum*, *T. concentricum* y *T. ochraceum*. ⁽⁴⁾

1.2.5 Hábitat

De acuerdo a su hábitat las dermatofitosis pueden ser: antropofílicas, zoofílicas y geofílicas.

En el caso de los antropofílicos, tienen únicamente al hombre como huésped y reservorio; los zoofílicos, parasitan a los animales, pero llegan a infectar al hombre por contacto directo o fomites; y los geofílicos que viven regularmente en la tierra pero tienen la capacidad de parasitar al hombre y a los animales.

TABLA 2. Hábitat de las dermatófitos más frecuentes en México ⁽⁴⁾

ANTROPOFÍLICOS	ZOOFÍLICOS	GEOFÍLICOS
<i>T. rubrum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>T. tonsurans</i>	<i>M. nanum</i>	
<i>T. mentagrophytes (T. interdigitale)</i>	<i>M. gallinae</i>	
<i>T. violaceum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	
<i>T. concentricum</i>	<i>T. ochraceum</i>	
<i>T. audouinii</i>	<i>E. equinum</i>	
<i>E. floccosum</i>		

⁽⁴⁾ fuente: Bonifaz Alexandro 2000

Se presentan a continuación ejemplos de los dermatófitos más frecuentes localizados en México donde se observa una forma macroscópica en forma de colonias y una forma microscópica en forma de conidios.

FIGURA 1. Dermatófitos antropofílicos ⁽⁷⁾**FIGURA 1.1**

E. floccosum. Aspecto macroscópico

**FIGURA 1.2**

E. floccosum. Aspecto microscópico

FIGURA 2. Dermatofitos geofílicos ⁽⁷⁾



FIGURA 2.1

M. gypseum. Aspecto macroscópico



FIGURA 2.2

M. gypseum. Aspecto microscópico

FIGURA 3. Dermatofitos zoofílicos ⁽⁷⁾

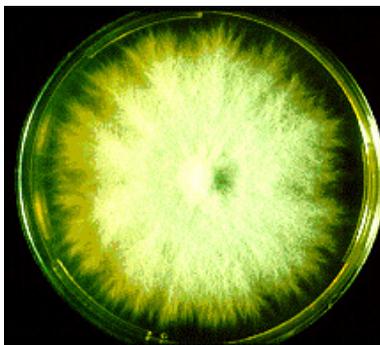


FIGURA 3.1

M. canis. Aspecto macroscópico



FIGURA 3.2

M. canis. Aspecto microscópico

1.3 DERMATOFITOSIS: CLASIFICACIÓN

Las tiñas se pueden clasificar de acuerdo al sitio de parasitación:

- ❖ TIÑA DE CABEZA (*Tinea capitis*)
- ❖ TIÑA DE BARBA Y BIGOTE (*Tinea barbae*)
- ❖ TIÑA DE CUERPO (*Tinea corporis*)
- ❖ TIÑA DE INGLE (*Tinea cruris*)
- ❖ TIÑA DE PIES (*Tinea pedis*)
- ❖ TIÑA DE UÑAS (*Tinea unguium*)

1.3.1 Tiña de cabeza (Tinea capitis)

Es un padecimiento casi exclusivo de los niños (97 %) con respecto a las dermatofitosis que invaden a este grupo, cuya frecuencia oscila del 4 al 28 % de los 1,157 niños estudiados durante 10 años con diagnóstico clínico de micosis superficial en México. No hay predilección por el sexo y se manifiesta principalmente entre los 3 y 12 años de edad. ⁽⁸⁾

Es una infección del cuero cabelludo que incluye piel y pelo. Es causada por las especies *Trichophyton* o *Microsporum* que invaden el tallo del pelo, el más importante es:

Microsporum canis con 80 %, *T. tonsurans* (tiña tricofítica) ocupa el segundo lugar con un 15 %, y otros dermatófitos 5 %, de las tiñas que se presentan en edad preescolar y escolar en niños de México.

El sello distintivo clínico es un parche único, o parches múltiples de pérdida del pelo, a veces con un “punto negro” típico que puede ir acompañado de inflamación, descamación, pústulas y prurito. ⁽⁹⁾

Es una enfermedad propia de la infancia, que desaparece en la pubertad debido a los cambios en la secreción sebácea y en el pH; que tienen efecto fungistático. Cuando se presenta en la edad adulta suele haber un fondo de inmunosupresión, aunque en pacientes sanos, de edad avanzada, también puede presentarse tiña de la cabeza. ⁽²⁾

Esta enfermedad es cosmopolita debido a que se presenta en cualquier parte del mundo, pero se diferencia de las demás, ya que sólo ataca a niños sin distinción de sexo como ya se ha mencionado. Su fuente de infección suele provenir de animales domésticos como gatos o perros, pero también se adquiere de otros niños y esto se explica por que un foco de diseminación son las escuelas, guarderías, etc.

1.3.2 Tiña de barba y bigote (*Tinea barbae*)

Es un padecimiento crónico que afecta cara y cuello, producida por especies *Trichophyton* y *Microsporum*.

La tiña de la barba es una micosis rara en México; en cambio, es frecuente en: Europa, Australia, Nueva Zelanda y los EUA; se presenta en zonas de crianza de animales bovinos, debido a que son la fuente de infección. ⁽⁴⁾

Es por esto que el grupo más susceptible a este padecimiento suelen ser individuos que estén relacionados a labores rurales y en contacto con bovinos, como se da en Europa y Oceanía. La transmisión se da por fómites que se encuentren contaminados.

Existen 2 formas como se puede originar el padecimiento: 1) por el contacto de las esporas con la piel; se inicia como una tiña del cuerpo, con una pequeña zona rojiza que al crecer forma una placa escamosa, posteriormente son parasitados los pelos hasta la base; 2) traumatismos debido al rasurado, ya que las esporas penetran más fácilmente a través de los folículos pilosos. ⁽⁴⁾

1.3.3 Tiña de cuerpo (*Tinea corporis*)

Este es un padecimiento que es originado por las especies de *Trichophyton* y *Microsporum* y se caracteriza por presentar placas eritemato-escamosas y pruriginosas. Los agentes más frecuentes son: *Trichophyton rubrum* 70 % y *M. canis* 20 % de todos los casos que se presentan en México, el resto son causadas por *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *M. gypseum* y *E. floccosum*.

Existen 2 variedades clínicas: la tiña tricofítica en donde los conidios del hongo caen en la piel y producen una pápula rojiza y pruriginosa que en pocos días crece en forma excéntrica y origina una lesión circular, escamosa y de borde activo. La segunda que es la microspórica presentando placas pequeñas y numerosas. ⁽²⁾

La tiña del cuerpo aparece a cualquier edad, sin predilección por el sexo y se reporta con una frecuencia del 7 al 25 % de los 1,157 niños estudiados durante 10 años con diagnóstico clínico de micosis superficial en México. En los países desarrollados el agente causal más frecuente es *T. tonsurans*, seguido de *Trichophyton rubrum*. En México afecta más a menudo a los niños de 6 a 18 años de edad. Es común aislar a *M. canis* en los niños menores de 10 años y a *T. rubrum* en los niños mayores de 12 años.⁽⁸⁾

1.3.4 Tiña de ingle (Tinea cruris)

Esta dermatofitosis predomina en varones adultos, pero también se ha reportado en adolescentes, es originada por las especies de *Trichophyton* y *Microsporum*. El agente causal más importante es: *T. rubrum* 85 %, seguido por *T. mentagrophytes* 10 % y *E. floccosum* 5 % de los casos que se presentan en México en varones de edades que oscilan entre los 30 – 40 años. Los factores predisponentes por los que se asume es una tiña casi exclusiva de varones es debida al uso de ropa ajustada y de material sintético, la obesidad, mala higiene, el uso de medicamentos corticoides e inmunosupresores y diabetes mellitus.

Se adquiere por contacto de piel a piel, por autoinoculación a partir de una tiña de los pies o por fomites.

Puede ser uni o bilateral. Se caracteriza por una placa eritematoescamosa con borde activo. En esta variedad de tiña encontramos el mayor índice de complicaciones, sobre todo las derivadas de la aplicación de medicamentos inadecuados; como corticoesteroides, en cuyo caso la tiña puede extenderse al periné, pliegue interglúteo, nalgas y subir hasta abdomen, dificultando el diagnóstico clínico y haciendo más difícil el tratamiento.⁽²⁾

1.3.5 Tiña de pies (Tinea pedis)

La tiña de pie es de las más frecuentes, el uso continuo de calzado cerrado, compartir regaderas en instalaciones deportivas ha incrementado la diseminación del padecimiento. Las agentes causales más frecuentes son: *T. rubrum* 85 %, *T. mentagrophytes* 10 % y *E. floccosum* 5 % revisados de un servicio de micología durante los años (1994-2003) del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México de los 8,470 con sospecha clínica de micosis, 7.3% (1,157 pacientes) fueron niños; 55 y 45% correspondieron al sexo femenino y masculino, respectivamente, con rango de edad de recién nacido a 18 años y promedio de 9.6 años. ⁽⁹⁾

Según datos del Consenso Nacional de Micosis Superficiales, el índice de incidencia en las tiñas de los pies es de 30-45 %, en las que el principal agente causante es *Trichophyton rubrum*. ⁽¹⁰⁾

Las infecciones micóticas de los pies normalmente se producen en la capa más externa de la piel (epidermis). La piel entre los dedos del pie es un sitio frecuente de infección que puede causar dolor y picazón. La piel entre los dedos del pie es un sitio frecuente de infección micótica (pie de atleta ó tinea pedis y ésta puede causar dolor y picazón.

La piel puede adquirir un color blanco y macerarse, y se pueden formar vesículas (ampollas pequeñas). Éstas pueden erupcionar y diseminarse a otras áreas del pie, especialmente a las plantas de los pies donde el área se enrojece y queda en carne viva. Además, se presentan parches de piel de la zona dura en las plantas de los pies, en los talones y en los costados de los pies. ⁽¹¹⁾

Existen 3 formas clínicas:

- ✓ La tinea pedis interdigital, que tiene una apariencia macerada y escamosa, y se encuentra principalmente entre los dedos del pie, en especial los externos.
- ✓ La tinea pedis de tipo plantar (tipo mocasín), que se caracteriza por la descamación de la piel en partículas diminutas y el enrojecimiento de la piel de la planta, el talón y los lados del pie.
- ✓ El tipo vesicular (bulloso), que es una afección inflamatoria aguda, caracterizada por la formación de vesículas, pústulas o ampollas. Estas formas clínicas pueden imitar la dermatitis del pie originada por diversas causas. ⁽¹²⁾

1.3.6 TIÑA DE UÑAS (Tinea unguium)

1.3.6.1 Definición y características del padecimiento

Este padecimiento se le conoce como *onicomicosis*. Palabra que proviene del griego *onyx*: una uña y *mykes*: un hongo. ⁽¹³⁾

La onicomicosis es la enfermedad más frecuente de las uñas y se define como la infección del aparato ungueal producida por hongos.

Es un padecimiento crónico, generalmente iniciándose en el borde libre o distal, avanzando hacia la base de la uña. Puede afectar una o varias uñas, en las cuales se presentan estrías longitudinales que se van extendiendo lentamente, una de las características que presenta la uña cuando ha sido infectada es su aspecto; la cual se vuelve gruesa, opaca, cambia su coloración a amarillo, gris, negro; pierde brillo, volviéndose frágil, quebradizas y polvosas.

El padecimiento es asintomático por lo que la uña se engruesa de 3 a 4 veces su tamaño original.

Los individuos que han sido infectados liberan gran cantidad de polvo de uñas, que se encuentra parasitado con esporas lo que genera un foco de diseminación, ya que se depositan con facilidad en calcetines y zapatos.

Los factores predisponentes para adquirir esta enfermedad son: 1) existencia previa de una tiña de pies, 2) hábitos higiénicos, 3) uso de zapatos cerrados y/o de plástico, 4) inmunosupresión y 5) predisposición genética.

La onicomycosis puede dividirse en 4 categorías:

- ✓ Onicomycosis distal y lateral subungueal; la infección fúngica comienza en el hiponiquio y la lamina de la uña distal o lateral, el hongo invade la lamina proximal de la uña y la placa ventral de la uña.
- ✓ Onicomycosis superficial blanca; la placa de la uña es invadida directamente por el agente etiológico en donde aparecen parches blancos en la placa, los parches se unen para cubrir toda la placa, cuya superficie se puede caer.
- ✓ Onicomycosis proximal subungueal; el hongo invade a través del pliegue proximal de la uña y penetra en la recién formada placa de la uña produciendo una decoloración blanca en el área de la lúnula.
- ✓ Onicomycosis distrófica total; este es el punto final de todas las onicomycosis, el hongo invade la lamina y toda la placa de la uña. ⁽¹⁴⁾

1.3.6.2 Población susceptible al padecimiento

Este padecimiento es característico de los climas húmedos, ya que en ellos se generan las condiciones óptimas para que los agentes etiológicos puedan parasitar las uñas de las personas que no secan adecuadamente sus pies después del baño o usan frecuentemente zapatos cerrados ó tenis; afectando en mayor proporción las uñas de los pies (90 %), y las manos (10 %).

La onicomycosis se adquiere sin distinción de sexo y género; afectando mujeres, niños y hombres pero dentro de este grupo poblacional los individuos más propensos son aquellos inmunocomprometidos que practican algún deporte, soldados y escolares; por que son éstos quienes pueden o no propagar la enfermedad por el uso común de baños, regaderas, vestidores, o por fomítes como toallas, por hábitos de higiene.

1.3.6.3 Agentes etiológicos

Como ya se ha mencionado la onicomycosis se puede adquirir al estar en contacto directo con escamas que se desprenden de personas infectadas o con fomítes como: toallas, almohadas, gorras, cepillo, calcetines, zapatos, peines; en este caso es causada por hongos antropofílicos, y la menos frecuente es a partir de tierra contaminada que es el caso del hábitat geofísico.

Se puede presentar cuando se tiene contacto con escamas o pelo de animales infectados como los animales domésticos (perros, gatos, conejos), ó al contacto con caballos, burros; en este caso es por hongos zoofílicos.

En México los microorganismos que se aíslan más frecuentemente y producen una onicomycosis son los siguientes:

TABLA 3. Agentes etiológicos aislados más frecuentemente y su hábitat ⁽⁷⁾

DERMATÓFITO	HÁBITAT
<i>Trichophyton rubrum</i>	Antropofílico
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Antropofílico/Zoofílico
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Antropofílico
<i>Candida albicans</i>	Antropofílico
<i>Microsporum gypseum</i>	Geofílico
<i>Microsporum canis</i>	Zoofílico

⁽⁷⁾ fuente: Fernández Torres Belkys 2005

Los agentes etiológicos más frecuentes que se han aislado en la onicomicosis son *Trichophyton rubrum* (85 %) y *Trichophyton mentagrophytes* (10 %) y otros dermatófitos el 5 %.

Trichophyton rubrum se cultiva en los medios habituales, agar glucosado de Sabouraud con NaCl al 5%, y en otros, como agar Littman Oxgall, agar peptona 1 %, medio de urea de Christensen o agar-Trichophyton. Se han descrito dos cepas diferentes. La cepa granular se caracteriza por colonias planas que carecen de micelio aéreo, y semejan polvo de azúcar. La cepa aterciopelada es la más común, con micelio aéreo algodonoso, blanco o beige, como “colas de conejo”. El reverso de la colonia suele tener un color rosado-rojo, pero en ocasiones puede ser amarillo-marrón, rojo-vino o violeta e, incluso, pueden carecer de pigmento.

El diagnóstico diferencial se debe realizar fundamentalmente con *Trichophyton mentagrophytes*; utilizando la prueba de ureasa que es positiva solo en la cepa granulosa y la prueba de perforación de pelo, que es negativa cuando se trata de *Trichophyton rubrum*. También se puede distinguir por la producción de pigmento rojo en el agar dextrosa-maíz y la formación de un halo verde en el medio de Littman. ⁽¹⁵⁾

En un porcentaje menor (5 %) se encuentran *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Microsporum gypseum* y *Microsporum canis*.

Epidermophyton floccosum es de distribución mundial pero predominantemente en regiones tropicales, se transmite de persona a persona.

No afecta pelo, y no se ha reportado la infección en animales. En su morfología macroscópica se observan colonias granulares o dispersas de un color que va del amarillo mostaza al gris olivo; algunas colonias son rugosas, con aspecto de ante, radiadas y con reverso de color verde olivo. ⁽¹⁰⁾

En lo que respecta a la infección por *Candida albicans* en la onicomicosis se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, aunque se considera parte de la flora normal encontrándose en el tracto gastrointestinal y genitourinario.

En la literatura se reporta que las especies de *Candida* se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino con predominio en la infección de las uñas de las manos y están asociados generalmente a paroniquia y onicolisis. ⁽¹⁶⁾

Por su parte *Microsporum gypseum* como único dermatófito geofílico que se aísla frecuentemente en la tierra; en cambio es raro encontrarlo como parásito de los animales o del hombre, debido a que aunque se encuentra en todos los suelos del mundo tiene poca tendencia a parasitar pero puede aumentar cuando se encuentra alterada la inmunidad natural; por ejemplo, el empleo de esteroides tópicos.

Esta cepa tiene un crecimiento rápido en medio Sabouraud, sus colonias son de aspecto pulverulento de color gamuza o café con leche. El reverso es ocre. ⁽¹⁷⁾

Entre las características morfológicas que presenta la cepa de *Microsporum canis* es un crecimiento rápido, colonias con anverso lanoso o algodónoso, blanco o de color gamuza amarillenta parduzca al centro; si existen surcos radiados, son pocos marcados. ⁽¹⁸⁾

Aunque sólo se menciona algunas características de estas últimas cepas es de importancia indicar que todas crecen rápidamente, presentando color y formas diferentes; pero lo que es de notar es que aunque sólo representan un 5 % de los agentes etiológicos que producen este padecimiento, son de hábitat antropofílica, zoofílica y geofílica.

1.3.6.4 Frecuencia de México

La dermatofitosis es un padecimiento común en México, se encuentra entre las 10 dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica general, y en zonas tropicales del país llegan a ocupar uno de los 3 primeros lugares estadísticos.

La onicomycosis representa del 18 al 50 % de las onicopatías y 30 % de las infecciones micóticas de la piel. La tasa de prevalencia oscila entre 2 y 18 %, según las poblaciones estudiadas. Debido a la heterogeneidad de estas últimas es difícil determinar la frecuencia exacta; en México es aproximadamente del 30 %. ⁽¹⁹⁾

A través de los años la frecuencia de la onicomycosis en la población mexicana ha ido en aumento con respecto a otras dermatofitosis que habitualmente se presentan y su incidencia ha disminuido, esto se explica debido a que el padecimiento ya no afecta sólo a ciertos grupos (deportistas, soldados, etc); si no debido a malos hábitos de higiene y a su fácil diseminación, por lo que también se ha observado su presencia en guarderías, escuelas, etc. (Ver tabla 5)

TABLA 4. Frecuencia en México ⁽⁴⁾

TIÑA DE:	FRECUENCIA EN MÉXICO			
	1952 (%)	1979 (%)	1991 (%)	2000 (%)
Cabeza	53.7	3.8	2.6	1.8
Cuerpo	19.6	19.3	16.4	14.5
Pies	17.5	48.0	51.3	53.0
Ingle	0.0	12.6	6.4	5.6
Uñas	9.2	16.0	23.1	25.1

⁽⁴⁾ fuente: Bonifaz Alexandro 2000

1.4 IDENTIFICACIÓN: MEDIANTE EXAMENES DE LABORATORIO

Cuando se cree que se ha adquirido una tiña lo más recomendable es acudir al médico; el cual le mandará a realizar un examen para corroborar la sospecha.

Dentro de los exámenes de gabinete que se practican están:

- ✓ Examen directo; consiste dependiendo de la zona que se cree es la afectada; tomar escamas que se desprenden de la zona lesionada, cabellos o pedazos de uña, se colocan en el portaobjeto y se agrega unas gotas de Hidróxido de potasio al 20 % al paso de unos minutos, observar el portaobjeto al microscopio con el fin de buscar hifas. La finalidad de emplear el KOH es que disuelve la queratina y por consiguiente las hifas se observan mejor.
- ✓ Agar Sabouraud: es recomendable una vez realizado el examen directo y se halla corroborado la presencia de alguna tiña, cultivar una pequeña porción de la zona lesionada en este medio, lo cual al término de 7 días (incubación) y mediante el uso de portaobjeto y microscopio se podrá determinar el género y especie observando la estructura morfológica del hongo.

- ✓ Un instrumento que permite visualizar perfectamente algunos dermatófitos y que se emplea en la tiña de cabeza es el uso de la luz de Wood, esta luz ultravioleta a una longitud de 360 nm algunos dermatófitos se les puede hallar debido a que muestran fluorescencia.

1.5 UÑAS

1.5.1 Estructura

Las uñas son laminas translúcidas compuestas de queratina dura, que protegen las superficies superior y terminal de cada uno de los dedos de manos y pies, cumplen la acción de brindar protección. ⁽²⁰⁾

Las uñas presentan dos bordes laterales, un límite distal, al que se le denomina borde libre y un borde posterior en el cual existe un segmento de una media circunferencia de color opalino, que recibe el nombre de lúnula y que representa la parte visible de la matriz ungueal; esta se encuentra recubierta por una capa córnea de la epidermis, que se conoce como cutícula (ver Fig. 4).

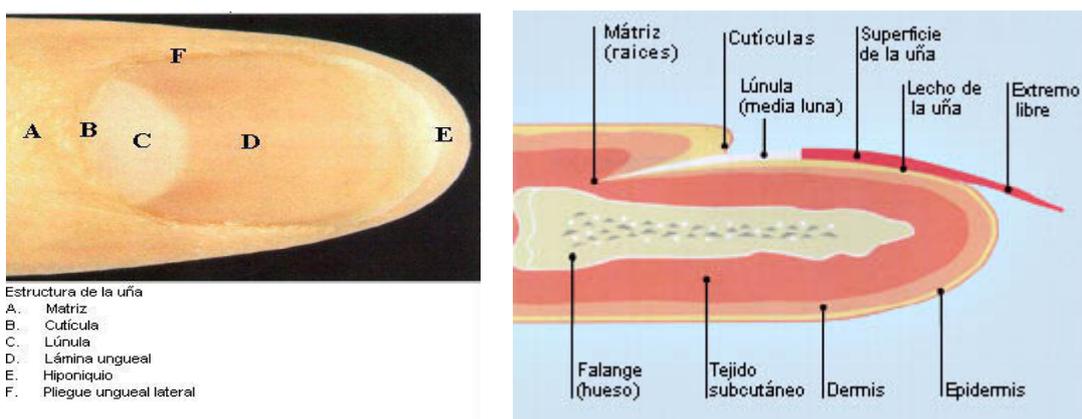


FIGURA 4. Izquierda: Estructura de la uña. **Derecha:** Corte longitudinal a través de la placa de la matriz de la uña.

1.5.2 Formación

En la matriz ungueal, las células epiteliales se multiplican y se queratinizan, desplazándose en forma continua hacia delante y reposando sobre el lecho ungueal el cual está formado por una porción modificada de la dermis. La parte más proximal de la matriz forma las placas superficiales de la placa ungueal, mientras que la porción distal da origen a las capas más profundas de la uña.

La literatura indica que existen tres posibles métodos de formación de la uña: 1) el lecho ungueal no desempeña ningún papel y la uña se forma por proliferación de células queratinizadas que proceden de la matriz proximal, que comienza en el límite proximal del pliegue y se extiende por debajo de la uña hasta el borde distal de la lúnula; 2) la uña esta formada por tres capas, las uñas dorsal e intermedia proceden de la matriz proximal, pero existe una capa ventral que se forma a partir del lecho de la uña y 3) el lecho de la uña se divide en tres zonas, una matriz fértil proximal, un lecho estéril intermedio y una matriz fértil distal (planta córnea), esta última aporta una pequeña cantidad de sustancia a la parte inferior de la uña.

1.5.3 Composición

Tiene una composición proteica; el principal componente es α queratina dura, que es una proteína con un elevado contenido en azufre (5 % del peso molecular) principalmente en forma de cisteína (12 % del peso molecular) y arginina (8 % del peso molecular).⁽²⁰⁾

Contiene de 7 a 8 % de agua, ácidos grasos saturados e insaturados, colesterol y fosfolípidos.

Contiene calcio (0.1 a 0.2 % del peso molecular) y hierro (200 $\mu\text{g/g}$ en adultos); así como elementos trazas que se han medido en recortes de uñas.⁽²⁰⁾

1.6 TRATAMIENTO

Una vez que se ha adquirido la infección, deber ser atendida. Existen en el mercado una gama de productos antimicóticos para el tratamiento de la dermatofitosis pero en particular para la onicomycosis; para mejorar la eficacia, se requiere de la terapia conjunta tanto por vía sistémica (oral) como tópica.

1.6.1 Resistencia de los dermatófitos

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento antimicótico ocasionalmente no responden a respuestas favorables ya que existe una resistencia por parte del agente etiológico, por lo que la mejoría de la enfermedad no se presenta. Así que lo primero que se debe de preguntar el clínico es si el diagnóstico es el correcto, si se parte de aquí con la seguridad de emplear el tratamiento adecuado es seguro que el padecimiento será erradicado con éxito.

Como con otros microorganismos, los dermatófitos presentan resistencia frente a los antimicóticos, la cual se puede dividir en: resistencia microbiológica y resistencia clínica.⁽²¹⁾

La resistencia microbiológica a su vez se clasifica en:

1. *Resistencia intrínseca o innata.* Es aquella que presentan todas las cepas de una misma especie de un hongo y no tiene relación con la exposición al antimicótico.⁽²¹⁾

2. *Resistencia primaria.* Es la que ocurre en una especie de cepas normalmente sensibles a un antimicótico cuando aparecen de forma espontánea cepas resistentes, sin haber estado en contacto previo con el antimicótico.⁽²¹⁾

3. *Resistencia secundaria o adquirida*. Es la que se desarrolla después de la exposición a los antimicóticos y que puede ser debida a alteraciones fenotípicas o genotípicas que se manifiestan de forma estable o transitoria.⁽²¹⁾

Por su parte la resistencia clínica puede definirse como crecimiento o falta de inhibición de un microorganismo en la parte afectada, aunque existan ya concentraciones terapéuticas del fármaco actuando.

Esta resistencia esta relacionada con distintos factores dependientes del fármaco, paciente o de ambos. En las micosis oportunistas esta resistencia se da en pacientes con un sistema inmunológico bajo debido a varios tratamientos antimicóticos, en pacientes portadores de material protésico y en individuos con bajos niveles de fármaco en sangre debido a interacciones de los fármacos que se están administrando o con otros compuestos.

A partir del incremento de factores de inmunosupresión y la pandemia del sida, las infecciones micóticas superficiales y sistémicas en pacientes con inmunosupresión grave tuvieron un incremento importante, constituyendo en muchos casos la causa de muerte.⁽²²⁾

1.6.2 Tratamientos por la administración vía oral

El tratamiento en tiñas crónicas es a base de antimicóticos sistémicos como son: Griseofulvina, Ketoconazol, Itraconazol y Fluconazol, Terbinafina.⁽⁴⁾

Griseofulvina y Ketoconazol son los 2 antimicóticos clásicamente más utilizados; ya que ambos son de amplio espectro, al igual que son sustancias que han demostrado buenos resultados antifúngicos; por ejemplo, en el caso del Ketoconazol es la sustancia más empleada en ensayos clínicos debido a que modifica la membrana celular del hongo para destruirlo.

Actúa inhibiendo la enzima 14- α demetilasa. Esta inhibición se produce al formarse un complejo del azol con una parte del citocromo P-450 del hongo. El bloqueo de esta enzima impide la conversión de lanosterol en ergosterol, que es un componente fundamental de la membrana citoplasmática del hongo, y produce una alteración de la permeabilidad de la membrana y la acumulación de peróxidos que la dañan. ⁽²³⁾

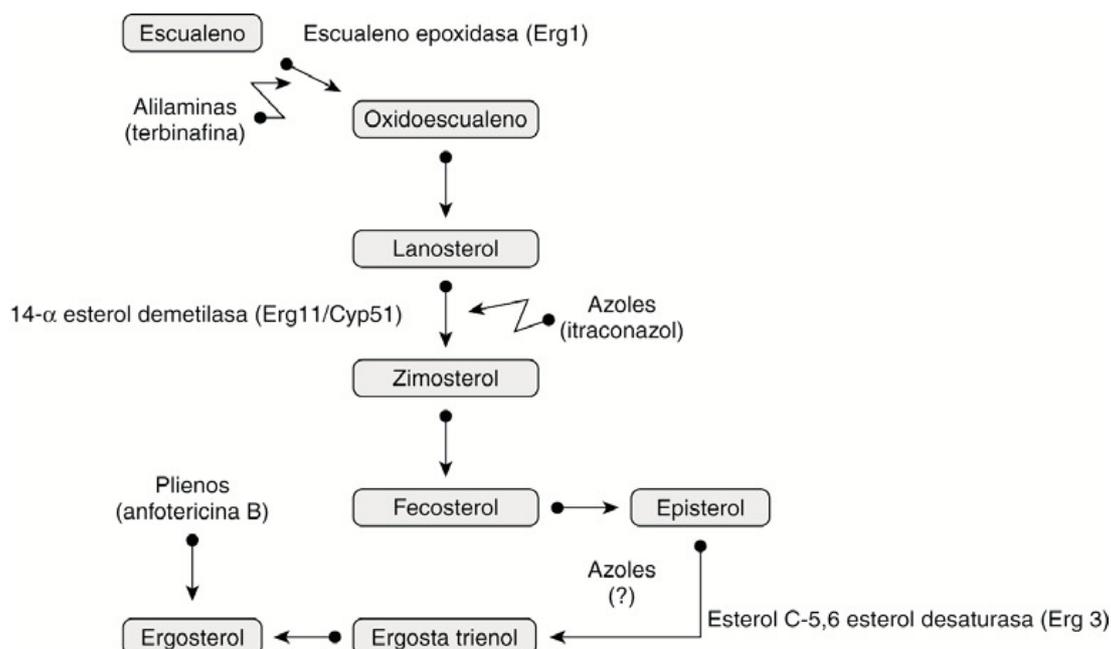


Figura 5. Esquema del mecanismo de acción de los antifúngicos que actúan en la vía de síntesis del ergosterol. ⁽²¹⁾

El Itraconazol es un derivado azólico con acción fungicida frente a dermatófitos y candidas, que mantiene unos niveles elevados en las uñas durante seis a nueve meses tras su administración; químicamente una diferencia con respecto al Ketoconazol es que el Itraconazol contiene en su estructura un anillo azólico de cinco átomos, de los cuáles tres son de nitrógeno, esta es una distinción de sus precursores imidazólicos. ⁽²⁴⁾

Estas propiedades estructurales lo hacen un compuesto altamente lipofílico permitiendo que se una un 90 % a proteínas plasmáticas, y le confieren características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a las de otros antimicóticos.

El Itraconazol logra una mayor penetración hacia el tejido y un mayor tiempo de vida media biológica. También se metaboliza por el citocromo P450 de la célula fúngica.

Estas peculiaridades le permiten ser usado en el tratamiento de las micosis con una alta eficacia y una escasa toxicidad. ⁽²⁵⁾

Se metaboliza en el hígado y su metabolito principal es hidroxitraconazol. La vida media de eliminación después de una dosis única de 100 a 200 mg es de 15 a 20 horas. El Itraconazol es desechado de la circulación sistémica en un periodo de 7 a 10 días; 35.2 % se elimina por la orina y 54.2 % en las heces, principalmente en forma de metabolitos activos. La excreción del Itraconazol en el sudor es escasa, si se compara con la del Ketoconazol, la Griseofulvina y el Fluconazol. ⁽²⁵⁾

Presenta interacciones con: Rifampicina, Fenilhidantoína y Carbamazepina, bloqueadores H2 y bloqueadores hidrogeniones, tiene baja biodisponibilidad. ⁽¹⁾

El Fluconazol es un derivado azólico de características similares al Itraconazol, aunque esta sustancia se administra en forma de pulsos a dosis de 150 – 300 mg una vez a la semana durante tres meses en las uñas de las manos y seis meses en la de los pies. ⁽²⁴⁾

Tiene un espectro más amplio a diferencia del Ketoconazol, Miconazol o Clotrimazol, es una sustancia que se utiliza en infecciones por especies de *Candida*.

Absorción gastrointestinal casi completa con una biodisponibilidad del 90 %. Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales.

La eliminación es renal, tiempo de vida media es inversamente proporcional a la depuración de creatinina; tiempo de vida media en adultos normales \cong 30 hr. ⁽¹⁾

La Terbinafina es un antimicótico que pertenece al grupo de las alilaminas; la dosis que se administra cuando se afectan las uñas de las manos es de 250 mg/día durante 6 semanas y cuando es en uñas de los pies el tratamiento es durante 12 semanas. ⁽²⁴⁾

Su mecanismo de acción es inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa del hongo, importante en la vía sintética del ergosterol. ⁽¹⁾

Este antimicótico presenta diferencias con respecto a los azoles una de ellas es que la Terbinafina es fungicida contra la mayoría de los hongos patógenos mientras los azoles son fungistáticos; esto es muy importante ya que la Terbinafina elimina el crecimiento del hongo mientras los azoles solo impiden el desarrollo de los hongos. (ver Fig. 5)

A diferencia de los derivados azólicos presentan escasas interacciones farmacológicas. ⁽¹⁾

Por lo que tiene una biodisponibilidad mayor. Los efectos secundarios que se presentan al administrarse Terbinafina vía oral son: indigestión, náuseas, vómitos y dolores abdominales.

1.6.3 Desventajas de la administración por vía oral

Los antifúngicos sistémicos utilizados clásicamente en el tratamiento de las onicomiasis, Griseofulvina y Ketoconazol, han sido sustituidos por nuevos principios activos que consiguen mejores resultados, con menor duración de tratamiento y mejor perfil de seguridad. ⁽²⁴⁾

Por ejemplo, el Ketoconazol que se sintetizó hace 20 años actualmente no se utiliza por su pobre absorción y la posibilidad de toxicidad hepática.

El Itraconazol aunque su absorción se da en altas concentraciones permaneciendo de 4-6 meses en uñas ocasiona efectos secundarios desagradables.

Los efectos adversos son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal e hipocalcemia, en inmunocomprometidos: rash, prurito y urticaria. Menos frecuentes: mareo, dolor de cabeza, angioedema, anafilaxia, fatiga, hipertensión, muy raro hepatotoxicidad. ⁽¹⁾

Es muy importante tener en cuenta su gran número de interacciones farmacológicas. ⁽²⁴⁾

En general, es bien tolerado, aunque entre el 7-12 % de los enfermos pueden presentar dichos efectos. ⁽³⁾

Aproximadamente el 16 % de los enfermos pueden presentar efectos secundarios cuando se administra el Fluconazol. ⁽³⁾

Los efectos adversos al consumir este antimicótico son: diarrea, náuseas, vómito, elevación leve de las transaminasas y bilirrubina, es raro que desencadene hepatotoxicidad. Puede producir hipocalcemia, trombocitopenia y eosinofilia, pero además al parecer es teratógeno. ⁽¹⁾

La Terbinafina se caracteriza por unirse fuertemente a la queratina y tejido graso por lo que al parar el tratamiento la concentración permanece alta de forma prolongada (4-6 meses). Aproximadamente el 10 % de los enfermos tratados pueden presentar efectos secundarios. ⁽³⁾

Entre los efectos adversos destacan los gastrointestinales y cutáneos, y la alteración del gusto. ⁽²⁴⁾

TABLA 5. Tratamiento de las onicomicosis. Pautas de antimicóticos sistémicos.

(24)

FÁRMACO	POSOLOGÍA	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
ITRACONAZOL	Continúa: 200 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 200 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 3 meses
FLUCONAZOL	150-300 mg 1 vez/semana	Manos: 3 meses Pies: 6 meses
TERBINAFINA	Continúa: 250 mg/día	Manos: 6 semanas Pies: 12 semanas
	Intermitente: 250 mg/12 h (1 semana al mes)	Manos: 2 meses Pies: 4 meses

(24) fuente: Llambrich Alex y Lecha Mario 2002

En el caso de niños pequeños a quienes se les administran antimicóticos por vía oral pueden presentar problemas de aceptabilidad por dificultad para tragar cápsulas o tabletas. ⁽³⁾

Se ha descrito que la problemática de la administración de antimicóticos por vía oral son: reacciones secundarias indeseables que hacen que los pacientes no sigan con el tratamiento, probables interacciones con otros medicamentos lo cual no permite su completa absorción y efecto terapéutico, dificultad que tienen ciertos pacientes o grupos poblacionales para aceptar por vía oral el tratamiento.

1.6.4 Tratamientos por la administración vía tópica

Esta indicado en onicomycosis superficiales con afectación inferior al 50 % de lámina ungueal y en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico esta contraindicado.

(24)

En la actualidad se disponen de antifúngicos que además de administrarse por vía oral, se administran por vía tópica y dentro de este rubro se encuentran los imidazoles (Ketoconazol, Econazol, Isoconazol, Bifonazol, Miconazol, Clotrimazol, etc); así como los que se encuentran formulados a base de laca (Amorolfina, Ciclopiroxolamina).

Todos los antimicóticos actúan en distintas fases de la síntesis del ergosterol. (26)

Como ya se ha mencionado existen varios preparados antifúngicos a base de imidazoles, alilaminas o polienos; además también de utilizarse preparados químicos con propiedades antifúngicas, antisépticas como el Ácido Benzoico, Peróxido de Benzoilo o el Ácido Salicílico.

Las cremas, ungüentos o soluciones no difunden bien a través de la placa ungueal. Los productos especialmente indicados para las uñas se presentan en forma de lacas con las que se logra que el antifúngico esté en contacto con la uña durante un tiempo más prolongado. Se aplican por toda la uña y en un margen de alrededor de 5 mm de la piel circundante. Los fármacos más empleados son: (26)

1. Amorolfina: pertenece a la familia de las morfolinas, es un antifúngico de amplio espectro, es fungistático y fungicida.

Actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. Penetra a través de las distintas capas de la uña y su absorción a nivel plasmático es indetectable. Se aplica una o dos veces por semana, durante 6 meses para las uñas de las manos y 9-12 meses en las de los pies. (26)

Aplicada en forma de líquido/esmalte al 5 %, una vez por semana durante 6 meses, produce curaciones clínicas y micológicas de 40 a 55 %. ⁽¹⁾

2. Ciclopiroxolamina: Es un antimicótico hidroxipiridínico de amplio espectro. Inhibe la absorción de potasio, fosfato y aminoácidos ocasionando la muerte celular.

Formulado a una concentración del 8 % debe aplicarse cada 48 h durante el primer mes y, posteriormente, disminuir el número de aplicaciones a dos veces por semana durante el segundo mes y, finalmente, a una vez por semana, siendo recomendable no superar los seis meses de tratamiento. ⁽²⁶⁾

1.6.5 Desventajas de la administración por vía tópica

Al conocer las desventajas que presenta la administración del tratamiento por vía oral, la mayoría de los pacientes opta por seguir un tratamiento por vía tópica.

Entre los productos farmacéuticos tópicos, que se emplean para tratar este padecimiento se encuentran los polvos en aerosol, cremas, geles o talcos que contienen un agente antimicótico.

Las desventajas que presentan estos productos, son que al aplicarse se requiere el uso de un calzado ventilado para permitir que el producto tenga contacto con la uña lesionada; y ejerza su efecto terapéutico; aunado a esto el consumo elevado de estos productos, ya que al emplear el antimicótico y usar calcetines o zapatos cerrados promueve que el producto no alcance su efecto terapéutico debido a que no se adhiere adecuadamente sobre la superficie de la uña, lo que genera que el tratamiento sea prolongado y costoso.

En la actualidad los antimicóticos tópicos se utilizan como coadyuvantes del tratamiento oral.

1.7 PROPUESTA DE SOLUCIÓN CONTRA LA ONICOMICOSIS

Los antimicóticos que se administran por vía oral presentan reacciones indeseables para quienes los toman, generando posibles trastornos en la salud; y los administrados por vía tópica a menudo no se alcanzan los resultados que se desean; ya que los pacientes no están acostumbrados a seguir indicaciones por lo que los tratamientos se vuelven largos y costosos.

Se propone que los 2 productos desarrollados en forma de laca, un antimicótico y otro un queratolítico y colodión flexible vuelven a los productos viscosos, facilitando su aplicación a la uña afectada, de manera que no toque al tejido adyacente sano, proporciona un secado rápido, formación de una capa oclusiva que hidrata a la uña, promoviendo primeramente una actividad queratolítica y después la actividad antimicótica.

1.8 PRODUCTOS A DESARROLLAR

El desarrollar una forma farmacéutica en forma de laca, es considerada de cierta manera una innovación debido a que los tratamientos de este padecimiento (onicomicosis) por las vías de administración que se emplean tanto oral como tópica han tenido muchas desventajas a lo largo de los años.

Es por ello que sabemos que la onicomicosis además de ser un padecimiento sin distinción de sexo y edad, mucho menos lo es de clases sociales puesto que cualquier grupo poblacional esta propenso a adquirir esta enfermedad tanto en individuos normales como inmunocomprometidos.

La aplicación del tratamiento en laca se considera nueva; ya que los productos que existen en el mercado son de costos elevados pero eficaces.

Como se ha descrito que la onicomycosis afecta a las uñas tanto de pies y manos, para ciertas personas, el aspecto que presentan estas uñas debido a la infección del agente etiológico (*T. rubrum*) es desagradable, se tornan opacas, se engrosan, y se corre el riesgo de que infecten a otras uñas y contagien a los miembros de la familia; de igual modo la administración de antimicóticos ha provocado que muchas personas no los tomen debido a toda la gama de reacciones secundarias que desencadenan a parte de ser tratamientos largos.

1.8.1 Impacto del desarrollo de las lacas

Se han desarrollado una serie de productos farmacéuticos tales como: geles, cremas, soluciones, talco, shampoo; el desarrollo de una laca queratolítica y antimicótica presentará una ventaja sustancial mediante el uso de materiales de bajo costo y teniendo como respuesta productos eficaces debido a que los principios activos que se emplean han sido comprobados a través de los años.

1.8.2 Impacto del desarrollo de las lacas queratolítica y antimicótica

Debido a todas las dificultades y molestias que presenta este padecimiento primero se necesita que la uña se encuentre permeable; para ello, el queratolítico ejercerá su efecto desengrosando las capas de la uña a través del lecho ungueal para después el antimicótico actúe y ejerza su efecto terapéutico.

Las ventajas que presentan las lacas que existen en el mercado es que el efecto que presentan es fungistático y/o fungicida, disminuyen el contenido de ergosterol, son de amplio espectro, no se detectan concentraciones plasmáticas.

1.9 FORMA FARMACÉUTICA

1.9.1 Definición

Una forma farmacéutica se define como una mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos, que presenta ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración. ⁽²⁷⁾

1.9.2 Forma farmacéutica en laca

Son preparaciones líquidas que contienen una nitrocelulosa en una mezcla de éter y etanol en conjunto con un principio activo que presenta características físicas para su adecuada aplicación.

1.9.3 Laca queratolítica

Cubierta transparente que contiene una mezcla de un queratolítico con aditivos que tiene un efecto de descamación sobre uñas que han sido dañadas por especies del género *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

1.9.4 Laca antimicótica

Cubierta transparente o ligeramente opaca que contiene una mezcla de un antimicótico con aditivos que tiene un efecto terapéutico modificando la membrana celular de especies del género *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

1.10 SOLUCIONES NO ACUOSAS

Las soluciones no acuosas se clasifican como:

- Soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas (elixires y esencias).
- Soluciones etéreas (colodiones).
- Soluciones de glicerina (glicerinas).
- Soluciones oleoginosas (linimentos, oleovitaminas).
- Inhalaciones o inhalantes.⁽²⁸⁾

Colodiones

Los colodiones son preparaciones líquidas que contienen piroxilina (una nitrocelulosa) en una mezcla de éter y etanol. Estas preparaciones se aplican en la piel mediante un cepillo blando u otro aplicador y dejan una película de piroxilina en la superficie de la piel después de la evaporación de los solventes. El colodión USP y colodión flexible USP funcionan como agentes protectores contra heridas menores y son repelentes al agua. Una aplicación del colodión ha sido para contrarrestar los efectos colaterales debidos a las queratosis solares. La nitrocelulosa es el componente principal para las lacas de uñas.⁽²⁸⁾

1.11 LACAS

1.11.1 Requerimientos de una laca de uñas

Una laca de uñas debe cumplir los siguientes requisitos:

- Deber ser inocua a la piel y a las uñas.
- Debe aplicarse fácil y cómodamente.
- Debe ser estable durante su almacenamiento en cuanto a la homogeneidad, separación, sedimentación, color e interacción de ingredientes.
- Debe proporcionar una película con características satisfactorias. ⁽²⁰⁾

Las características de una película satisfactoria son:

- Espesor uniforme, que exige una viscosidad satisfactoria de la laca, buenas propiedades de fluidez y mojado.
- 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.
- Propiedades satisfactorias de secado; tiempo de secado aproximadamente uno a dos minutos sin desarrollar eflorescencia, aún en atmósferas húmedas.
- Mantenimiento de estas propiedades aproximadamente durante una semana. ⁽²⁰⁾

1.11.2 Componentes de una laca de uñas

Formadores de películas

La sustancia básica formadora de película 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. ⁽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 se usan plastificantes para dar flexibilidad y reducir la contracción.

Plastificantes

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. Debido a 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. ⁽²⁰⁾

Existen 2 grupos de plastificantes:

- Plastificantes disolventes, estos pueden ser disolventes de la nitrocelulosa.
- Plastificantes no disolventes, conocidos como ablandadores.

El primer grupo comprende 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.

Un buen plastificante debe:

- Ser miscible en todas las proporciones con el disolvente, la nitrocelulosa (aplicado a los plastificantes verdaderos) y las resinas utilizadas;
- Ser 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, debe tener moderada buena estabilidad a la luz;
- Ser estable e inodoro, o debe tener olor agradable, puesto que no se evapora, sino que permanece en contacto con la uña.

Cuando el plastificante cumpla los requerimientos anteriores, la selección de un plastificante tendrá los efectos de: viscosidad, la velocidad de secado, flexibilidad, adhesión y brillo.

La estabilidad de la luz esta relacionada con el hecho de que ciertos plastificantes tienden a amarillear cuando se exponen a la luz, mientras que otros se oscurecen.

La cantidad de plastificantes utilizada en lacas de uñas varía desde aproximadamente el 25 al 50 % basado en el peso seco de la nitrocelulosa presente, y un único plastificante; en otras están presentes dos o más plastificantes. Entre los que se encuentran: ftalatos, fosfatos, glicolatos de ftalilo, sulfonamidas y citratos constituyen el grupo principal de plastificantes utilizados en barnices de uñas. ⁽²⁰⁾

Para el desarrollo de las lacas se uso como plastificantes el alcanfor y aceite de ricino que se encuentran en el colodión.

Disolventes

Es 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. ⁽²⁰⁾

En la literatura generalmente se selecciona 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), por ejemplo; acetato de *n*-butilo.
- Disolventes de elevado punto de ebullición (encima de 150 °C), por ejemplo; Cellosolve, Cellosolve acetato, butil Cellusolve, e incluso todos los plastificantes de nitrocelulosa que también son disolventes de ella. ⁽²⁰⁾

En el caso de lacas de celulosa, en que se emplea 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.

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

- 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 encuentra en exceso, la laca no humedece la uña y, como consecuencia, se extenderá desigualmente.
- Los disolventes de elevada temperatura de ebullición son disolventes más viscosos, dan cuerpo a la laca y dejan tiempo para afinar en 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 la 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 disolventes, originando una precipitación prematura o parcial de la sustancia sólida, con un efecto final de falta de uniformidad. ⁽²⁰⁾

TABLA 6. Coeficientes de evaporación de disolventes basados en la velocidad de evaporación de un volumen estandarizado de éter etílico. ⁽²⁰⁾

DISOLVENTE	COEFICIENTE APROXIMADO DE EVAPORACIÓN	INTERVALO DE EBULLICIÓN (°C)
Éter, etílico (0.72)	1.0	34-35
Éter, petróleo (40-60 °C)	1.3	40-60
Metilo, acetato	2.0	56-59
Acetona	2.1	55-56
Éter, petróleo (60-80 °C)	2.5	60-80
Ciclohexano	4.2	81
Etilo, acetato	4.8	74-79
Metil etil cetona	5.0	79
Tetracloruro de carbono	6.0	77
Alcohol etílico	9.0	78
<i>n</i> -butilo, acetato	12.8	124-128
Amilo, acetato	13.0	137-142
Xilol	13.4	138
Alcohol isopropílico	22.0	80
Alcohol <i>n</i> -butílico	34.0	115-118
Dietilen glicol monometil éter	35.0	134
Dietilen glicol monoetil éter	45.0	135
Etilo, lactato	90.0	150-160

⁽²⁰⁾ fuente: Wilkinson J.B. y Moore R. J. 1990

Diluyentes

Los diluyentes son disolventes orgánicos con los disolventes de la nitrocelulosa. Ayudan a estabilizar la viscosidad de las lacas, pero su mayor importancia es la reducción total de la formulación. Hay tres clases de diluyentes: *a)* alcoholes, *b)* hidrocarburos aromáticos y *c)* hidrocarburos alifáticos. ⁽²⁰⁾

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.

Los alcoholes, especialmente, alcoholes etílicos, butílicos e isopropílicos, son diluyentes muy eficaces, siendo su relación de tolerancia 9:1.

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. ⁽²⁰⁾

Antioxidantes

Un antioxidante es una sustancia que es capaz de inhibir la oxidación de productos que son expuestos al deterioro por procesos oxidativos.

Selección del antioxidante

El antioxidante ideal debe ser estable y efectivo en un intervalo amplio de pH y ser soluble en su forma oxidada, y sus compuestos de reacción deben ser incoloros e inodoros. No debe ser tóxico, ser estable y compatible con los ingredientes en los productos y sus envases. ⁽²⁰⁾

En el desarrollo de las lacas se utilizaron: metabisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT) y vitamina E; con el fin de evitar la oxidación de los principios activos, debido a las condiciones atmosféricas en las que se encuentran las lacas durante y después de su fabricación; de igual manera en la literatura se reporta que el Ketoconazol se degrada rápidamente, es inestable y fotosensible.

1.12 COMPONENTES DE LA LACA QUERATOLÍTICA Y ANTIMICÓTICA

Los reactivos que se emplearon para desarrollar ambas lacas fueron los mismos.

Antioxidantes:

- ✓ Hidroxitolueno butilado (BHT)
- ✓ Metabisulfito de sodio
- ✓ Vitamina E

Formador de película:

- Colodión (nitrocelulosa)

Disolventes:

- Acetato de etilo
- Acetato de amilo
- Alcohol isopropílico
- Alcohol *n*-butílico

1.12.1 Hidroxitolueno butilado

Descripción

El hidroxitolueno butilado (BHT) es utilizado para ácidos grasos y aceites vegetales, y posee varias ventajas sobre los demás antioxidantes fenólicos, esta libre todo olor fenólico, su estabilidad al calor y su baja toxicidad. ⁽²⁰⁾

Son cristales blancos, insípido, con olor suave; estable a la luz y el aire. ⁽²⁸⁾

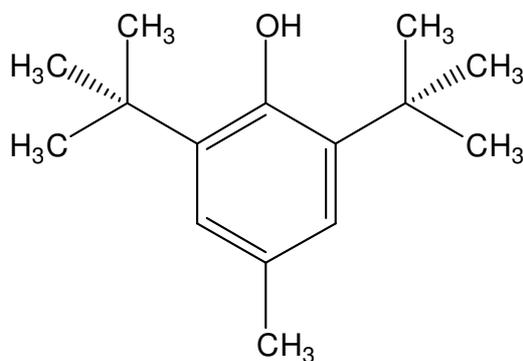
Nombre genérico

Hidroxitolueno butilado (BHT)

Nombre químico

2,6-bis (1,1 dimetiletil)-4-metil-fenol

Fórmula estructural



Fórmula química condensada $C_{15}H_{24}O$

Propiedades fisicoquímicas**TABLA 7. Propiedades fisicoquímicas de Hidroxitolueno butilado (BHT) ⁽²⁹⁾**

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	220.35 g/mol
Punto de ebullición	265 °C
Punto de inflamación	127 °C
Punto de fusión	70 °C
Densidad (granel)	0.48-0.60 g/cm ³
Densidad (verdadera)	1.031 g/cm ³
Solubilidad	Más soluble en butil hidroxianisola, grasas. Soluble en acetona, benceno, etanol (95 %), éter, metanol, tolueno, aceite mineral. Insoluble en agua, glicerina, propilenglicol.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.12.2 Metabisulfito de sodio**Descripción**

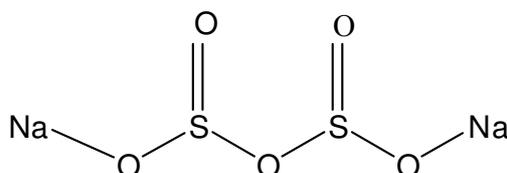
Cristales blancos o polvo cristalino blanco a blanco amarillento con olor anhídrido sulfuroso; expuesto al aire y a la humedad se oxida lentamente a sulfato. ⁽²⁸⁾

Nombre genérico

Metabisulfito de sodio

Nombre químico

Pirosulfito disódico

Fórmula estructural**Fórmula química condensada** $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ **Propiedades fisicoquímicas****TABLA 8. Propiedades fisicoquímicas de Metabisulfito de sodio ⁽²⁹⁾**

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	190.1 g/mol
Punto de fusión	Se descompone a menos de 150 °C
Solubilidad (20 °C)	Ligeramente soluble en etanol (95 %). Más soluble en glicerina. 1: 1.9 partes de agua. 1: 1.2 partes de agua a 100 °C.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.12.3 Vitamina E

Descripción

Poco o ningún olor y sabor. Es un aceite viscoso, transparente, y amarillo. ⁽²⁸⁾

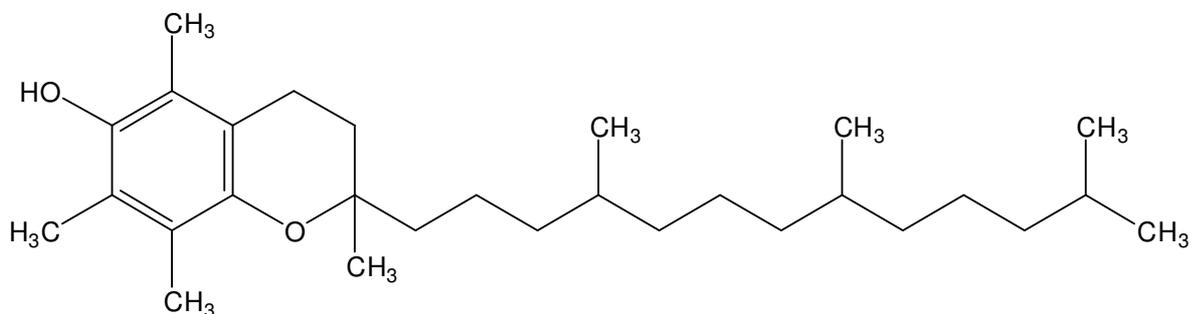
Nombre genérico

Vitamina E

Nombre químico

(±)-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzopirán-6-ol;
5,7,8-trimetiltocol; α-tocoferol

Fórmula estructural



Fórmula química condensada $C_{29}H_{50}O_2$

Propiedades fisicoquímicas

TABLA 9. Propiedades fisicoquímicas de α tocoferol ⁽²⁹⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	430.72 g/mol
Punto de ebullición	235 °C
Punto de inflamación	240 °C
Punto de fusión	<i>d</i> -isómero 75 °C <i>dl</i> cerca de 70 °C
Punto de ignición	340 °C
Densidad	0.947-0.951 g/cm ³
Solubilidad	Soluble en acetona, etanol, éter, aceites vegetales. Insoluble en agua.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.12.4 Colodión

Descripción

Solución de piroxilina (nitrocelulosa) en éter y alcohol. Las especificaciones USP son: piroxilina 40 g, éter 750 mL, y alcohol 250 mL. ⁽³⁰⁾

Líquido viscoso transparente o ligeramente opalescente, incoloro o levemente amarillento, con olor a éter. ⁽²⁸⁾

Nombre genérico

Colodión

Nombre químico

Sin información

Fórmula estructural

Sin información

Fórmula química condensada sin información**Propiedades fisicoquímicas****TABLA 10. Propiedades fisicoquímicas de Colodión** ^(28,30)

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso específico	0.765 y 0.775 g/mL
Punto de inflamación	-17.7 °C
Solubilidad	Inmiscible con agua.

^(28, 30) fuente: Alfonso R. Gennaro 2003 y Hawley 1993**1.12.5 Acetato de etilo****Descripción**

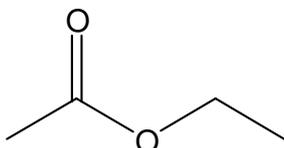
Es un líquido volátil, incoloro, transparente con un olor a frutas y acético, es inflamable.

⁽²⁹⁾**Nombre genérico**

Acido acético, Éster etílico

Nombre químico

Acetato de etilo

Fórmula estructural**Fórmula química condensada** $C_4H_8O_2$ **Propiedades fisicoquímicas****TABLA 11. Propiedades fisicoquímicas de Acetato de etilo** ⁽²⁹⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	88.1 g/mol
Punto de ebullición	77 °C
Punto de inflamación	+ 7.2 °C (envase abierto) - 5.0 °C (envase cerrado)
Punto de congelación	- 83.6 °C
Temperatura de autoignición	486.1 °C
Densidad	0.902 g/cm ³ (a 20 °C)
Solubilidad	Soluble en agua a bajas temperaturas. Miscible con acetona, cloroformo, diclorometano, etanol (95%), éter y otros líquidos orgánicos.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.12.6 Acetato de amilo

Descripción

El acetato de amilo comercial es una mezcla de isómeros cuya composición y propiedades dependen de la calidad y el modo de obtención. Los isómeros principales son los acetatos de isoamilo, amilo normal y amilo secundario. ⁽³⁰⁾

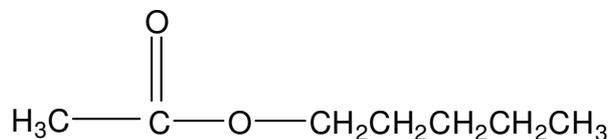
Nombre genérico

Acetato de 1-pentanol, aceite de plátano

Nombre químico

Acetato de amilo

Fórmula estructural



Fórmula química condensada $\text{C}_7 \text{H}_{14}\text{O}_2$

Propiedades fisicoquímicas

TABLA 12. Propiedades fisicoquímicas de Acetato de amilo ⁽³⁰⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	130.2 g/mol
Peso específico	0.880 g/mL
Punto de ebullición	149 °C
Punto de fusión	-71 °C
Densidad relativa de la mezcla vapor/aire	1.02 g/cm ³ (a 20 °C)
Solubilidad	Soluble en etanol, acetona, cloroformo y éter. Insoluble en agua.

⁽³⁰⁾ fuente: Hawley 1993

1.12.7 Alcohol isopropílico

Descripción

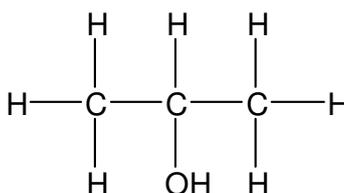
Es un líquido volátil, móvil, transparente, incoloro; su olor se asemeja al de una mezcla de etanol y acetona. Tiene un sabor ligeramente amargo. ⁽²⁹⁾

Nombre genérico

Isopropanol, 2-propanol, *sec*-propil alcohol

Nombre químico

Alcohol isopropílico

Fórmula estructural

Fórmula química condensada $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$

Propiedades fisicoquímicas

TABLA 13. Propiedades fisicoquímicas de Alcohol isopropílico ⁽²⁹⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	60.1 g/mol
Punto de ebullición	82.4 °C
Punto de inflamación	11.7 °C (envase cerrado) 13 °C (envase abierto)
Punto de fusión	--88.5 °C
Punto de congelamiento	-89.5 °C
Temperatura de autoignición	425 °C
Densidad	0.7863 g/cm ³
Solubilidad	Miscible con benceno, cloroformo, etanol (95 %), éter, glicerina y agua. Soluble en acetona. Insoluble en soluciones salinas.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.12.8 Alcohol *n*-butílico

Descripción

Líquido incoloro, transparente con olor a vino. ⁽³⁰⁾

Nombre genérico

Alcohol *n*-butílico

Nombre químico

1-butanol, *n*-butanol

Fórmula estructural



Fórmula química condensada $C_4H_{10}O$

Propiedades fisicoquímicas

TABLA 14. Propiedades fisicoquímicas de Alcohol *n*-butílico ⁽³⁰⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	74 g/mol
Punto de ebullición	118 °C
Punto de inflamación	35 °C
Punto de congelamiento	-89 °C
Temperatura de autoignición	365 °C
Densidad	0.8109 g/cm ³ (20/ 20 °C)
Solubilidad	Miscible con alcohol y éter.

⁽³⁰⁾ fuente: Hawley 1993

1.13 PRINCIPIO ACTIVO: ÁCIDO SALÍCILICO / ÁCIDO LÁCTICO

El Ácido Salicílico es un ácido orgánico, derivado de los salicilatos que tiene acción queratolítica, ablanda y provoca la caída de las capas córneas de la epidermis, se encuentra en conjunto con el Ácido Láctico en tratamientos y productos farmacéuticos.

1.13.1 Descripción

Cristales blancos y finos en forma de aguja o polvo cristalino esponjoso de color blanco; el ácido salicílico sintético es blanco e inodoro; sabor dulce y luego acre; estable en el aire. ⁽²⁸⁾

Se decolora gradualmente por efecto de la luz. ⁽³⁰⁾

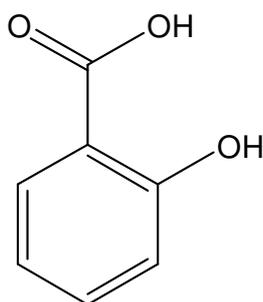
1.13.2 Nombre genérico

Ácido Salicílico

1.13.3 Nombre químico

Ácido 2-hidroxibenzoico; ácido o-hidroxibenzoico

1.13.4 Fórmula estructural



Fórmula química condensada $C_7H_6O_3$

1.13.5 Propiedades fisicoquímicas

TABLA 15. Propiedades fisicoquímicas de Ácido Salicílico ^(28,30)

Forma cristalina	Cristales en forma de aguja
Peso molecular	138.1 g/mol
Densidad (20/4°C)	1.443 g/mL
Punto de fusión	158-161 °C
Punto de ebullición (20 mm)	211 °C
Punto de sublimación	76 °C
Pka	3.0 y 13.4
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua. Muy soluble en etanol y éter. Muy soluble en alcohol isopropílico. Soluble en alcohol n-butílico. Soluble en acetato de etilo. Escasamente soluble en cloroformo.

^(28, 30) fuente: Alfonso R. Gennaro 2003 y Hawley 1993

1.13.6 Indicaciones terapéuticas

Es útil para el tratamiento de verrugas vulgares, verrugas plantares y callosidades.

El ácido salicílico tiene acción queratolítica, al producir descamación y solubilizar el cemento intercelular que une a las escamas del estrato córneo. ⁽³¹⁾

1.13.7 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

El ácido salicílico se absorbe percutáneamente, la toxicidad sistémica es improbable con el uso tópico normal. Las cantidades de ácido salicílico que se absorben son mínimas.

En humanos, del 65-85% de la dosis administrada se absorbe; esta depende del grado de hidratación de la piel, de la frecuencia en el número de aplicaciones del medicamento además si la lesión se encuentra ocluida o no.

1.13.8 Reacciones secundarias y adversas

Si no se aplica adecuadamente puede producir irritación en la piel sana.

Además, el uso prolongado de preparaciones de ácido salicílico en áreas grandes, especialmente en niños y sujetos con alteraciones renales o hepáticas, puede dar como resultado salicilismo; y como ya habíamos mencionado la irritación es un efecto adverso frecuente si se utilizan concentraciones más altas. ⁽³²⁾

1.13.9 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Se ha utilizado por muchos años, sin observarse efectos indeseables. Sin embargo su uso durante el embarazo o la lactancia, deberá hacerse en caso necesario y bajo vigilancia médica. ⁽³¹⁾

1.13.10 Interacciones medicamentosas y de otro género

Dada la acción queratolítica del producto, no debe aplicarse conjuntamente con otro queratolítico. ⁽³¹⁾

1.13.11 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Hasta el momento no se tienen reportes al respecto. ⁽³¹⁾

1.13.12 Preparados farmacéuticos

TABLA 16. Preparados farmacéuticos de Ácido Salicílico ⁽²⁸⁾

PREPARADOS	DOSIS
Tópico (colodión flexible)	16.7 o al 17 %
Crema	2.5-10 %
Espuma	2 %
Gel	5 o al 6 %
Loción	1.8 %
Ungüento	3-10 %
Shampoo	2 al 4 %
Jabón	3.5 %
Solución tópica	17 %

⁽²⁸⁾ fuente: Alfonso R. Gennaro 2003

1.13.13 Ácido Láctico: componente de la laca queratolítica

El Ácido Láctico en concentraciones elevadas afecta la queratina quemando el tejido, es por eso que se emplea en conjunto con el Ácido Salicílico para tener un efecto queratolítico.

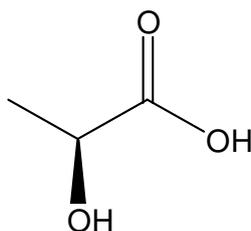
Descripción

El ácido láctico consiste en una mezcla de ácido 2-hidroxipropionico, así como sus productos de condensación, ácido poliláctico y otros ácidos además del agua.

El ácido láctico es inodoro, incoloro pero a veces ligeramente amarillo, viscoso, higroscópico y es un líquido no volátil. ⁽²⁹⁾

Nombre genérico

Ácido láctico

Nombre químicoÁcido 2-hidroxipropanoico, ácido α -hidroxipropanoico**Fórmula estructural****Fórmula química condensada** $C_3H_6O_3$ **Propiedades fisicoquímicas****TABLA 17. Propiedades fisicoquímicas de Ácido Láctico ⁽²⁹⁾**

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Peso molecular	90.08 g/mol
Punto de ebullición (15 mm Hg)	122 °C
pKa (22.5 °C)	4.14
Punto de inflamación	> 110 °C
Punto de fusión	17 °C
Densidad	1.206 g/cm ³
Solubilidad	Miscible con etanol (95%), eter y agua. Insoluble en cloroformo.

⁽²⁹⁾ fuente: Rowe, Raymond C. 2006

1.14 PRINCIPIO ACTIVO: KETOCONAZOL

El Ketoconazol es una sustancia que ha servido de base para muchos estudios, su amplio espectro contra los hongos ha permitido que sea muy eficaz para el tratamiento de infecciones por dermatófitos en piel.

1.14.1 Descripción

Polvo blanco o ligeramente amarillo.

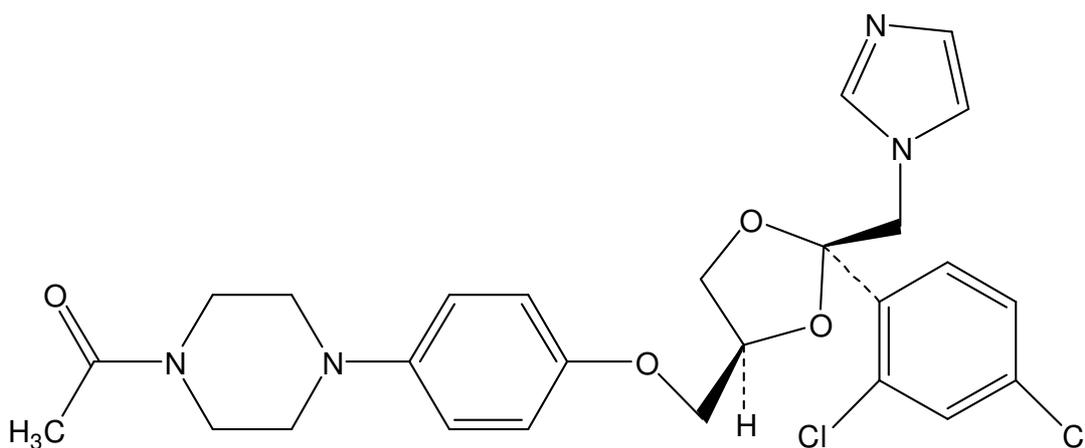
1.14.2 Nombre genérico

Ketoconazol

1.14.3 Nombre químico

Piperazina, 1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxalan-4-il]metoxil]fenil]-,cis-(+/-)-cis-1-Acetil-4-[p-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxilan-4-il]metoxi]fenil]-piperazina

1.14.4 Fórmula estructural



Fórmula química condensada $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

1.14.5 Propiedades fisicoquímicas

TABLA 18. Propiedades fisicoquímicas de Ketoconazol ⁽³³⁾

Forma cristalina	Polvo blanco o ligeramente amarillo
Peso molecular	531.44 g/mol
Punto de fusión	148-152 °C
pka	2.94 y 6.51
Solubilidad	Muy soluble en cloruro de metileno. Muy soluble en cloroformo. Soluble en metanol. Soluble en acetato de butilo. Soluble en acetato de amilo. Ligeramente soluble en alcohol isopropílico y acetato de etilo. Muy ligeramente soluble en metanol y éter. Casi insoluble en agua.

⁽³³⁾ fuente: THE MERCK INDEX 2006

1.14.6 Indicaciones terapéuticas

Está indicado para aplicación tópica en el tratamiento de las infecciones por dermatófitos en la piel: tiña de cuerpo, tiña crural, tiña de mano, tiña de pie, tiña de pelo, tiña de uña, micosis en membranas mucosas debido a *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*. ⁽³¹⁾

1.14.7 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

El Ketoconazol es un antimicótico de amplio espectro. Dependiendo de la concentración puede ser fungicida, inhibe la biosíntesis del ergosterol y otros esteroides, dañando la membrana celular del hongo y alterando su permeabilidad, dando como resultado una pérdida de elementos celulares esenciales, inhibiendo también la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos de los hongos; en adición inhibe la oxidación y la actividad de enzima peroxidada, dando como resultado un incremento intracelular de concentraciones tóxicas de peróxido de hidrógeno, lo cual puede contribuir al deterioro de organelos subcelulares y necrosis celular. ⁽³¹⁾

1.14.8 Reacciones secundarias y adversas

Después a su aplicación tópica no se observan niveles detectables de Ketoconazol al no presentar absorción a través de la piel y/o las mucosas.

El Ketoconazol está contraindicado en individuos que han mostrado hipersensibilidad a los componentes de la fórmula de este producto, produciendo ardor o comezón. ⁽³¹⁾

1.14.9 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

No hay ninguna restricción ya que el Ketoconazol tópico no se absorbe.

1.14.10 Interacciones medicamentosas y de otro género

Ninguna.

1.14.11 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Puede ocurrir irritación cuando la crema es usada inmediatamente después de un periodo largo de tratamiento con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, es recomendable seguir aplicando los corticosteroides tópicos por las mañanas y aplicar Ketoconazol por las noches, e ir retirando gradualmente la terapia corticosteroidea en un periodo de 2 a 3 semanas. En caso de que un esteroide potente sea usado, reemplácelo por un esteroide menos potente y retire su terapia en el mismo período. ⁽³¹⁾

1.14.12 Preparados farmacéuticos

TABLA 19. Preparados farmacéuticos de Ketoconazol ⁽³⁴⁾

PREPARADO	DOSIS
Comprimidos ranurados	200 mg
Crema tópica	2 %
Shampoo	1 %
Gel- shampoo	2 %
Suspensión	2 %
Óvulos	400 mg

⁽³⁴⁾ fuente: P.R. VADEMECUM 2000

Para realizar el desarrollo del producto farmacéutico se uso como herramienta de trabajo un diseño de experimentos.

1.15 DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Los métodos en el diseño experimental han tenido relevancia e importancia en todas las disciplinas, la parte experimental nos ayuda a conocer el funcionamiento de los procesos.

Los diseños experimentales se han aplicado en formulaciones de todo tipo:

Productos farmacéuticos sólidos (tabletas, comprimidos, supositorios); semisólidos (geles, suspensiones, cremas) líquidos (inyectables, soluciones).

Se puede definir como un plan para analizar datos y obtener conclusiones útiles que nos sirvan para conocer más de ellos.

Al aplicar un Diseño de Experimentos en el desarrollo de una formulación en laca, se conocen los efectos de los componentes de la formulación sobre variables de respuesta por ejemplo; viscosidad, tiempo de secado, etc. Se pueden encontrar modelos matemáticos en términos de proporciones de mezcla y con ello detectar la zona en la que se debe tener la formulación para alcanzar la respuesta que se desea.

1.15.1 Diseño Símplex

Se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre la variable de respuesta.

Un diseño símplex reticular $\{p, m\}$ para p componentes consta de los puntos definidos por los siguientes arreglos de las coordenadas: las proporciones asumidas por cada componente toman los $m + 1$ valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1.

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1 \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (\text{ecuación 1})$$

Y se usan todas las combinaciones posibles (mezclas) de las proporciones de la ecuación 1. Como por ejemplo, sean $p = 3$ y $m = 2$. Entonces

$$X_i = 0, \frac{1}{2}, 1 \quad i = 1, 2, 3$$

Y el diseño símplex reticular consta de las seis corridas siguientes:

$$(x_1, x_2, x_3) = (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0), (\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}), (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$$

Los tres vértices $(1, 0, 0)$, $(0, 1, 0)$ y $(0, 0, 1)$ son las mezclas puras, mientras que los puntos $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$, $(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$ y $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ son mezclas binarias o mezclas de dos componentes localizadas en los puntos medios de los tres lados del triángulo.

En general, el número de puntos en un diseño símplex reticular $\{p, m\}$ es:

$$N = (p + m - 1)! / m! (p - 1)!$$

Una alternativa del diseño símplex reticular es el diseño símplex centroide. En un diseño símplex de centroide con p componentes, hay $2^p - 1$ puntos, que corresponden a las p permutaciones de $(1, 0, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{2}$ permutaciones de $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{3}$ permutaciones de $(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}, 0, \dots, 0)$, ..., y el centroide global $(\frac{1}{p}, \frac{1}{p}, \dots, \frac{1}{p})$.

Una crítica a los diseños símplex descritos antes es que la mayoría de las corridas ocurren en la frontera de la región y, por consiguiente, incluyen sólo $p - 1$ de los p componentes. Suele ser deseable aumentar el diseño símplex reticular o de centroide con puntos adicionales en el interior de la región donde las mezclas estarán formadas por la totalidad de los p componentes. ⁽³⁵⁾

1.15.2 Diseño Símplex Lattice

El objetivo de un experimento con Diseño Símplex Lattice es encontrar un modelo para la respuesta "Y", en términos de proporciones de la mezcla.

El método tipo tamiz tiene dos características:

1. Las propiedades o respuestas son medidas en los puntos de la composición del arreglo.
2. Las ecuaciones polinomiales resultantes de aplicar el modelo propuesto, tienen una correspondencia especial con los puntos del arreglo que son usados para representar la respuesta.

Los polinomiales son funciones simples de las respuestas medidas, en los puntos del arreglo. Las gráficas facilitan los cálculos asociados con las varianzas de los valores que se obtuvieron además de la adecuabilidad del modelo.

Un modelo Símplex debe cumplir con las siguientes características:

- Los puntos experimentales, deben estar uniformemente distribuidos en toda la región experimental (Símplex).
- Proporcionar una buena estimación (σ^2 pequeña) de los coeficientes (bs), de las ecuaciones.
- Poder estimar en forma adecuada el error experimental.
- Poder medir la bondad de ajuste del modelo, a los datos experimentales.

Este tipo de Diseño de Experimentos es útil en el desarrollo de formas farmacéuticas ya que se cumplen las siguientes condiciones:

- La respuesta depende de la proporción de los componentes.
- Las variables de control no son independientes

$$0.0 \leq X_i \leq 1.0$$

$$q$$

$$\sum_{i=1} X_i = 1.0$$

$$i=1$$

Entonces

$$q-1$$

$$X_q = 1.0 - \sum_{i=1} X_i$$

$$i=1$$

- Los puntos experimentales cubren el espacio experimental máximo.
- Es posible estimar el error y la bondad de ajuste.

CAPÍTULO II

DESARROLLO
EXPERIMENTAL

El diagrama resume la metodología que se llevo a cabo para el desarrollo de las lacas queratolítica y antimicótica; a continuación se hace una breve explicación de dichas etapas las cuales se explican con detalle más adelante.

1) *Definir problema*: se decide que se va a desarrollar, para que se realiza y los motivos que nos llevan a resolver el problema.

2) *Revisión bibliográfica*: se realiza la búsqueda en todas las fuentes de información posible como por ejemplo; libros, artículos, revistas, Internet, etc. Se debe seleccionar la información que consideremos más importante y relevante que nos de un panorama general y detallado del problema a solucionar.

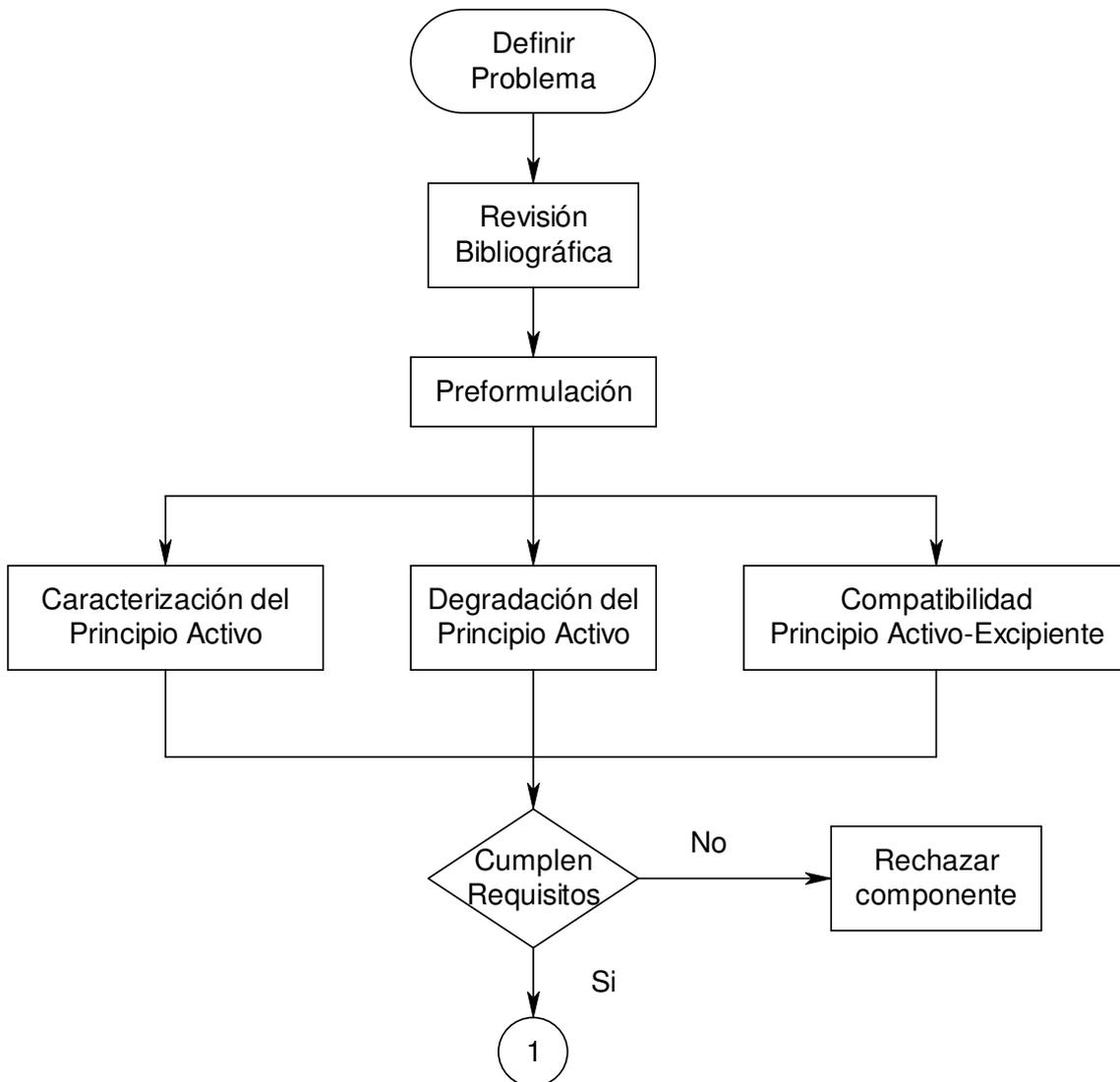
3) *Preformulación*: en esta etapa se realizan las pruebas preeliminares considerando la información pertinente de los principios activos y excipientes a utilizar (características generales).

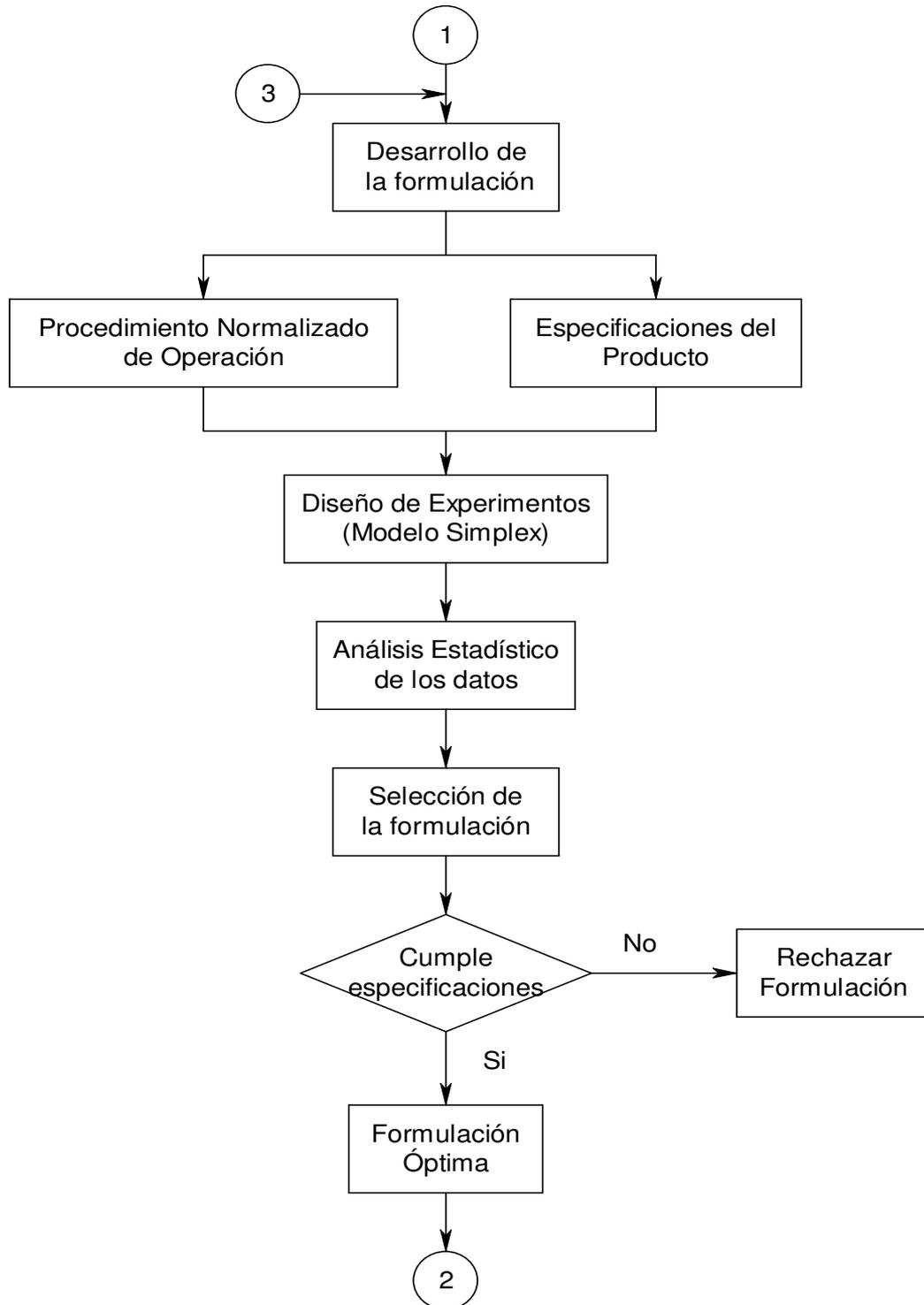
3.1) *Caracterización del principio activo*: se realizan pruebas físicas de los principios activos que se utilizarán, comparándolos con la información bibliográfica que se encuentra reportada de esos principios activos.

3.2) *Degradación del principio activo*: se someten los principios activos a condiciones ácidas, básicas, neutras y atmosféricas; con el fin de conocer los posibles cambios que pudieran tener los principios activos.

3.3) *Compatibilidad principio activo-excipientes*: los principios activos se someten a una compatibilidad con los excipientes que se van a utilizar, para conocer las posibles interacciones que pudieran tener.

- 4) *Cumplen requisitos*: si se cumple con los requisitos 3.1, 3.2 y 3.3 satisfactoriamente, se podrá pasar a la etapa de desarrollo de formulación. Si no se cumple se rechaza el componente (principio activo) y se regresa a la etapa de *preformulación*.
- 5) *Desarrollo de la formulación*: en esta etapa, se desarrolla la formulación de acuerdo a los resultados que se obtuvieron en la preformulación.
- 6) *Procedimiento normalizado de operación*: se realiza la metodología a seguir para el desarrollo del producto. Conjuntamente se realizan las *especificaciones del producto*, debido a que nosotros decidimos los parámetros a evaluar.
- 7) *Diseño de Experimentos (MODELO SIMPLEX)*: se emplea el Modelo Simplex Lattice para el desarrollo de la formulación además para conocer los efectos de los componentes de la formulación sobre las variables que se especificaron.
- 8) *Análisis estadístico de los datos*: mediante el programa estadístico se analizan los datos mediante tablas, gráficas.
- 9) *Selección de la formulación*: una vez que se analizaron todos los datos, se selecciona la mejor formulación.
- 10) *Cumple especificaciones*: si la formulación seleccionada cumple con las especificaciones establecidas, se obtiene la formulación óptima. Si no cumple se rechaza la formulación y se regresa a la etapa de *desarrollo de formulación*.
- 11) *Formulación óptima*: una vez obtenido la formulación se puede continuar con estudios microbiológicos, clínicos con el fin de probar su eficacia y seguridad.

FIGURA 6. Etapas para el desarrollo de lacas con actividad queratolítica y antimicótica.



2.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

2.1.1 Caracterización de principios activos y excipientes

2.1.1.1 Laca queratolítica

ACIDO SALÍCILICO

TABLA 20. Propiedades físicas de Ácido Salicílico ^(28, 30)

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Físicas	Polvo cristalino de color blanco o incoloro
Peso molecular	138.1 g/mol
Punto de fusión	158-161 °C
pka	3.0 y 13.4
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua. Muy soluble en etanol y éter. Muy soluble en alcohol isopropílico. Soluble en alcohol n-butílico. Soluble en acetato de etilo. Escasamente soluble en cloroformo.

^(28, 30) fuente: Alfonso R. Gennaro 2003 y Hawley 1993

2.1.1.2 Laca antimicótica

KETOCONAZOL

TABLA 21. Propiedades físicas de Ketoconazol ⁽³³⁾

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Físicas	Polvo blanco o ligeramente amarillo
Peso molecular	531.44 g/mol
Punto de fusión	148-152 °C
pka	2.94 y 6.51
Solubilidad	Muy soluble en cloruro de metileno. Muy soluble en cloroformo. Soluble en metanol. Soluble en acetato de butilo. Soluble en acetato de amilo. Ligeramente soluble en alcohol isopropílico y acetato de etilo. Muy ligeramente soluble en metanol y éter. Casi insoluble en agua.

⁽³³⁾ fuente: THE MERCK INDEX 2006

2.1.2 Degradación de principios activos

Se llevo a cabo un estudio de compatibilidad de los principios activos con los excipientes que se utilizaron en la formulación del producto.

Los principios activos se trabajaron bajo condiciones ácidas, básicas y de oxidación durante un tiempo de exposición ya que se sabe de acuerdo con la información bibliográfica, que ambos productos son fotosensibles.

Se utilizó como herramienta la cromatografía en capa fina (ccf), se determinó si existen productos de degradación en las diferentes condiciones de exposición, para dicha determinación se diseñó el sistema de elución adecuado para los principios activos.

Este sistema de elución se diseñó de acuerdo a la solubilidad de los principios activos; después se basó en los resultados de las ccf y se pudo determinar cuál fue la compatibilidad de excipientes para el desarrollo de la formulación estable.

Seguridad

El personal involucrado en el desarrollo, producción y control de las lacas queratolítica y antimicótica debe portar bata blanca, limpia y cerrada, así como cofia, cubre bocas y guantes desechables. No debe portar ningún tipo de joyería ni cosméticos. El personal que opere el equipo que se requiere para los procesos, debe observar cuidadosamente las indicaciones de seguridad del equipo.

Surtido y pesado de materias primas:

1. Se verificó el orden y limpieza del cubículo de trabajo.
2. Se verificó la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas; así como aprobación de las mismas.
3. Se verificó cada una de las pesadas de las materias primas requeridas.
4. Se identificó cada una de las materias primas pesadas y se trasladaron las materias primas una vez que se inspeccionó el cubículo de trabajo.
5. Se verificó el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el trabajo en esta área.

Material:

- 12 vasos de precipitados de 50 mL
- Espátula de cromo-níquel
- Parrilla eléctrica y agitador magnético
- 2 agitadores de vidrio
- 6 vidrios de reloj
- 1 pipeta graduada de 1 mL
- 1 pipeta graduada de 3 mL
- 1 pipeta graduada de 10 mL
- 6 pipetas graduada de 5 mL
- Propipeta
- Balanza analítica
- 3 frascos de conserva limpios y con tapa de 100 mL
- 6 placas para ccf
- 7 capilares
- ✓ Ácido Salicílico (principio activo)
- ✓ Ácido Láctico (principio activo)
- ✓ Ketoconazol (principio activo)

Reactivos:

- H₂SO₄ (7 N)
- NaOH (7 N)
- H₂O₂ (al 30%)
- Éter etílico anhidro
- Alcohol absoluto
- Alcohol etílico
- Éter etílico anhidro

Procedimiento:**Ácido Salicílico y Ketoconazol**

1. Se pesaron aproximadamente 10 mg de ácido salicílico y ketoconazol en un vidrio de reloj empleando la balanza analítica y se colocaron en cada vaso de precipitado. de 50 mL, a cada vaso se le adiciono mediante una pipeta graduada 2 mL de alcohol absoluto.
2. Mediante el uso de la parrilla y con la ayuda de un agitador magnético se mezclaron principios activos y disolvente, y se observo si hubo algún cambio.
3. Por otro parte; se pesaron aproximadamente 10 mg de ácido salicílico en un vidrio de reloj empleando la balanza analítica y se colocaron en un vaso de precipitado de 50 mL, este paso se realizo por triplicado.
4. En un de los 3 vasos de precipitado de 50 ml que contenían las muestras de ácido salicílico se adiciono 1 mL de H_2SO_4 (7 N), a otro vaso 1 mL de NaOH (7 N) y al último vaso 1 mL de (H_2O_2 al 30%).
5. Mediante el uso de la parrilla y con la ayuda de un agitador magnético se mezclaron los principios activos con los reactivos.
6. Por otra parte; se pesaron aproximadamente 10 mg de ketoconazol en un vidrio de reloj empleando la balanza analítica y se colocaron en un vaso de precipitado de 50 mL, este paso se realizo por triplicado.
7. En un de los 3 vasos de precipitado de 50 mL que contenían las muestras de ketoconazol se adiciono 1 mL de H_2SO_4 (7 N), a otro vaso 1 mL de NaOH (7 N) y al último vaso 1 mL de (H_2O_2 al 30%).
8. Mediante el uso de la parrilla y con la ayuda de un agitador magnético se mezclaron los principios activos con los reactivos.
9. Los 6 vasos de precipitado se sometieron a un tiempo de exposición bajo estas condiciones de 1-8 días, al término del tiempo se observo si hubo algún cambio.

Sistema de elución:

1. El sistema de elución se diseñó con una mezcla de éter:alcohol etílico en las proporciones de 6.7 mL y 2.2 mL correspondientemente.
2. En un frasco de conserva limpio y con tapa de 100 mL, se adicionaron mediante una pipeta graduada 6.7 mL de éter.
3. Después se adicionaron con otra pipeta graduada 2.2 mL de alcohol etílico, y se mezclaron ambos disolventes con un agitador de vidrio.

Cromatografía en capa fina (ccf):

1. Se introdujo un capilar en el vaso de precipitado que contenía la mezcla de ácido salicílico en condiciones ácidas.
2. Se extrajeron unas 3 gotas aproximadamente de la mezcla mediante el capilar.
3. Se dejaron caer 3 gotas sobre un extremo de la placa cromatográfica e inmediatamente con otro capilar se dejaron caer 3 gotas de la referencia del ácido salicílico a lado de la muestra.
4. Se introdujo la placa en el frasco y se dejó que corrieran las muestras.
5. Se realizaron las pertinentes observaciones.
6. Se realizaron los pasos 1-5 con los otros 5 vasos de precipitado.

Base

1. Se tomaron 0.5 mL de la muestra y se colocaron en un vaso de precipitado de 50 mL y se adicionaron 1 mL de éter etílico anhidro, se mezclaron la muestra y el disolvente, y se observó si hubo algún cambio.
2. Se tomó 1 mL de la base y se adicionó 1 mL de H_2SO_4 (7 N), a otro vaso 1 mL de NaOH (7 N) y al último vaso 1 mL de (H_2O_2 al 30%); se mezclaron las muestras con sus respectivos reactivos y se observó si hubo algún cambio.

2.1.3 Compatibilidad de principios activos con excipientes

Como se sabe en la literatura se encontraron reportados los datos relacionados a la solubilidad de los principios activos donde se tiene que el ácido salicílico es muy soluble en alcohol isopropílico, etanol, éter; soluble en alcohol n-butílico, acetato de etilo; y el ketoconazol es soluble en acetato de butilo, acetato de amilo, ligeramente soluble en alcohol isopropílico, acetato de etilo, metanol, éter.

Material:

- 1 vaso de precipitados de 50 mL
- 3 tubos de ensaye de 16*150 mm
- Espátula de cromo-níquel
- 2 vidrios de reloj
- 2 pipetas graduadas de 1 mL
- 1 pipeta graduada de 3 mL
- 1 pipeta graduada de 10 mL
- Balanza analítica

Procedimiento:

Ácido salicílico

1. Se pesaron aproximadamente 20 mg de ácido salicílico empleando la balanza analítica y se colocaron en un tubo de ensaye.
2. Se adicionaron mediante una pipeta graduada de 1 mL, 0.2 mL de éter etílico anhidro, se mezclaron principio activo y disolvente, y se observó si hubo algún cambio.
3. Por otra parte, se pesaron aproximadamente 20 mg de ácido salicílico empleando la balanza analítica y se colocaron en otro tubo de ensaye.

4. Se adicionaron mediante una pipeta graduada 0.2 mL de alcohol etílico absoluto, se mezclaron principio activo y disolvente, y se observó si hubo algún cambio.
5. Ambos tubos se monitorearon durante 20 días para ver si sufrieron algún cambio.

Ketoconazol

1. Se pesaron aproximadamente 20 mg de ketoconazol empleando la balanza analítica y se colocaron en 1 vaso de precipitado de 50 mL.
2. Se adicionaron mediante una pipeta graduada de 10 mL, 12 mL de éter etílico anhidro.
3. Mediante el uso de la parrilla y con la ayuda de un agitador magnético se mezclaron el principio activo con el reactivo, y se observó si hubo algún cambio.
4. Por otra parte, se pesaron aproximadamente 20 mg de ketoconazol empleando la balanza analítica y se colocaron en un tubo de ensaye.
5. Se adicionaron mediante una pipeta graduada de 3 mL, 2 mL de alcohol etílico absoluto, se mezclaron principio activo y disolvente, y se observó si hubo algún cambio.
6. Se monitorearon los cambios que pudieron haber sufrido durante 20 días.

2.2 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Una vez que se realizaron las pruebas de degradación de los principios activos y la compatibilidad con los excipientes, se continuó con el desarrollo de las lacas.

Primeramente se realizó el desarrollo de la laca antimicótica y después se prosiguió con el desarrollo de la laca queratolítica esto debido a fines prácticos.

Surtido y pesado de materias primas:

1. Se verifico el orden y limpieza del cubículo de trabajo.
2. Se verifico la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas; así como aprobación de las mismas.
3. Se verifico cada una de las pesadas de las materias primas requeridas. El colodión se adiciono en el frasco o vaso de precipitados donde se realizo la disolución de todos los componentes.
4. Se identifico cada una de las materias primas pesadas y se trasladaron las materias primas una vez que se inspeccionó el cubículo de trabajo.
5. Se verifico el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el trabajo en esta área.

Material:

- 20 frascos de conserva limpios y con tapa de 470 mL
 - 2 vasos de precipitados de 50 mL
 - 4 vasos de precipitados de 100 mL
 - Espátula de cromo-níquel
 - Parrilla eléctrica y agitador magnético
 - Balanza analítica
 - Agitador de vidrio
 - 2 probetas graduadas de 50 mL
 - 1 probeta graduada de 25 mL
 - 2 pipetas graduadas de 10 mL
 - Propipeta
 - Papel aluminio
- ✓ Ketoconazol (principio activo)

Reactivos:

- Hidroxitolueno butilado (BHT)
- Metabisulfito de sodio
- Vitamina E
- Colodión
- Acetato de etilo
- Acetato de amilo
- Alcohol isopropílico
- Alcohol n-butílico

Procedimiento:

1. Se verifico el orden y limpieza del cubículo de trabajo.
2. Se realizaron los experimentos de acuerdo con los resultados de la aleatorización de los experimentos (ver tabla 26. Diseño de Experimentos de la formulación 1).
3. Se identifico cada uno de los frascos, indicando la formulación correspondiente.
4. Al frasco donde se peso el colodión, se introdujo un agitador magnético y se coloco en la parrilla, se inicio la agitación sin proporcionar calentamiento.
5. En primer lugar, se adicionaron los agentes antioxidantes.
6. Se adiciono el ketoconazol y se agitó hasta su completa disolución.
7. Posteriormente se midieron y se adicionaron los diferentes disolventes de prueba de acuerdo con la tabla de experimentación hasta la completa disolución de los componentes.
8. Al finalizar este período de tiempo se evaluaron las características de calidad de cada uno de los frascos fabricados.
9. Se conservo el producto en ausencia de luz, a temperatura ambiente, en un lugar fresco y seco.

A continuación se describieron las especificaciones que se establecieron para este producto y las metodologías que determinaron las variables de respuesta.

2.2.1 Especificaciones de la laca antimicótica

Antes de describir las especificaciones que se realizaron para el desarrollo de la laca, fue conveniente mencionar algunos requisitos que debió tener el producto para que fuese óptimo.

Los requisitos de una laca de uñas que debe tener son las siguientes:

- Ser inocua a la piel y a las uñas
- Debe aplicarse fácil y cómodamente
- Debe ser estable durante su almacenamiento en cuanto a la homogeneidad, separación, sedimentación, color e interacción de ingredientes
- Debe proporcionar una película con características satisfactorias

Una vez terminado el producto, este debe presentar características satisfactorias de la película las cuales se presentan a continuación:

- Espesor uniforme, exigiendo una viscosidad adecuada de la laca, ni demasiado fina ni demasiado gruesa de la laca, buenas propiedades de fluidez y mojado
- Color uniforme
- Buen brillo que dependen de la superficie lisa y de las propiedades del medio
- Buena adhesión a la uña
- Superficie dura, no pegajosa, resistente al impacto a rasguños, que no se adhiera a otras superficies o deje color en tejidos
- Propiedades satisfactorias de secado; tiempo de secado ≤ 2 minutos sin desarrollar eflorescencia, aún en atmósferas húmedas
- Mantenimiento de estas propiedades por lo menos durante una semana

TABLA 22. Especificaciones para la laca antimicótica

PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característicos.
Tiempo de secado (s)	≤ 120
Viscosidad (cp)	36 – 44
Adherencia (% en peso)*	90-100
Eflorescencia	No presenta
pH	6.0-7.0

*Se estableció como la excelente adherencia una pérdida de peso ≤ 10 % y como buena 11 - 30 %.

2.2.1.1 Determinaciones

Las determinaciones nos ayudaron a evaluar ciertas características que el producto antimicótico debió presentar después de su fabricación y antes de su utilización.

TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 100 mL

2.2.1.1.1 Descripción

Esta determinación se realizó con la simple observación de las muestras y siguiendo las especificaciones se seleccionó la que mejor describió con lo requerido.

2.2.1.1.2 Tiempo de secado

El tiempo de secado indica el tiempo que transcurre desde que se coloca la primer gota de la laca en la uña hasta que se forma la película uniformemente, se mide en segundos.

Material:

- Portaobjetos
- Pipeta Pasteur
- Maskintape
- Cronómetro

Procedimiento:

Se lavaron y secaron perfectamente los portaobjetos, en un extremo del portaobjetos se colocó una banda de maskintape para identificar el número de experimento y la fecha en que se realizó la evaluación; mediante la pipeta Pasteur se tomaron 1 mL aproximadamente de la mezcla de una de las veinte muestras y se dejaron caer tres gotas en el otro extremo del portaobjetos, con otro portaobjetos limpio y seco se colocó inclinado sobre la muestra y se deslizó para distribuir sobre el primero toda la muestra y formar una película uniforme.

Inmediatamente con el cronómetro se midió el tiempo que tardó en secarse la película. Se realizó por triplicado para cada experimento y se obtuvo un promedio.

2.2.1.1.3 Viscosidad

La viscosidad se define como la fuerza tangencial por unidad de superficie en dinas/cm² necesaria para mantener una diferencia de velocidad de 1 cm/s entre dos capas paralelas de líquido separadas por 1 cm. Su unidad se denomina *poise*, debido a que muchos líquidos comunes, incluyendo el agua, tienen viscosidades del orden de 1/100 de poise, su viscosidad suele expresarse en *centipoises* (anexo 6.1).⁽²⁸⁾

Material:

- 2 vasos de precipitados de 100 mL
- Viscosímetro Brookfiel MV
- Viscosímetro automatizado MV2000

Procedimiento:

Se tomo una muestra y se vertio en dos vasos de precipitados, primeramente se utilizo el viscosímetro de Brookfiel MV se realizo la medición por triplicado, después se obtuvo un promedio.

Después con el otro vaso se empleo el viscosímetro automatizado MV2000 se realizo la medición por triplicado, y se obtuvo un promedio.

El viscosímetro de Brookfiel MV trabajo bajo especificaciones (anexo 6.2).

Las lecturas que se determinaron con el equipo automatizado MV2000 solo sirvieron como comparativo con las lecturas tomadas en el equipo manual.

FIGURA 7. Viscosímetro de BROOKFIEL MV



FIGURA 8. Viscosímetro Automatizado MV2000



2.2.1.1.4 Adherencia (% en peso)

Estado en el cual dos superficies se mantienen unidas por fuerzas interfaciales. ⁽³⁰⁾

Material:

- Portaobjetos con muestra
- Cinta adhesiva
- Maskintape
- Balanza analítica

Procedimiento:

Posteriormente a la determinación del tiempo de secado, se conservaron las muestras de los portaobjetos a temperatura ambiente durante 24 h; concluido este período de tiempo.

Se peso un portaobjetos con muestra, y se anoto la pesada, sobre una superficie plana se coloco el portaobjetos y encima de él se coloco perfectamente un trozo de cinta adhesiva, se peso nuevamente el portaobjetos con la cinta adhesiva.

Se esperaron 5 minutos y se retiró la cinta adhesiva, inmediatamente después se pesó el portaobjetos para obtener su peso final, haciendo una serie de operaciones matemáticas se obtuvo el % en peso que permaneció de laca en el portaobjetos, estos se realizaron por triplicado para cada experimento y se obtuvo un promedio.

El resultado que se reportó se tomó en cuenta como se menciona en el (anexo 6.3) y se dio una puntuación a cada portaobjetos.

2.2.1.1.5 Eflorescencia

La mezcla de disolventes que forman parte de una laca deben ser de alto, medio y bajo punto de ebullición, cuando estas proporciones no son las idóneas es posible que se presente un efecto llamado eflorescencia.

Este efecto se produce entre el agente filmógeno y los disolventes, ya que la nitrocelulosa y la mezcla de disolventes al expandirse sobre la superficie debe formarse una película uniforme y ser visible un efecto de mojado, a esto se le considera como ausencia de eflorescencia; pero cuando las proporciones de los disolventes no son las adecuadas, hay una combinación de moléculas de los disolventes con agua del medio ambiente y la película que se forma es quebradiza y blanquecina, a esto se le considera presencia de eflorescencia.

Material:

- Pipeta Pasteur
- Portaobjetos
- Maskintape

Procedimiento:

Se lavaron y secaron perfectamente los portaobjetos, en un extremo del portaobjetos se colocó una banda de maskintape para identificar el número de experimento y la fecha en que se realizó la evaluación; mediante la pipeta Pasteur se tomaron 1 mL aproximadamente de la mezcla de una de las veinte muestras y se dejaron caer tres gotas en el otro extremo del portaobjetos, con otro portaobjetos limpio y seco se colocó inclinado sobre la muestra y se deslizó para distribuir sobre el primero toda la muestra y formar una película uniforme, se realizó por triplicado para cada experimento y se obtuvo un promedio.

Después se inspeccionaron las características de la superficie de la película; estas debieron ser: uniforme; transparente y/o con brillo (eflorescencia negativa).

Si presentó franjas o rayas de color blanquecino sobre la superficie del portaobjetos, esto indicó que se presentó el fenómeno de eflorescencia.

2.2.1.1.6 pH

Material:

- Papel pH
- Pipeta Pasteur
- Agitador de vidrio

Reactivos:

- Trietanolamina

Procedimiento:

Se adiciono trietanolamina debido a que anteriormente se midió el pH a seis de los veinte experimentos, se encontro que los experimentos tenían un pH de 5.

Mediante una pipeta Pasteur se tomaron aproximadamente 1 mL de trietanolamina y a cada experimento se le adicionaron aproximadamente 10 gotas, después se empleo el agitador de vidrio para incorporar la trietanolamina a la mezcla.

Se introdujo una tira de papel pH, y se esperaron unos segundos antes de leer el pH, este procedimiento se realizo con los veinte experimentos.

2.2.2 Especificaciones de la laca queratolítica

Los requerimientos que se necesitaron para el desarrollo de la laca queratolítica fueron los mismos que para la laca antimicótica tanto los generales como la apariencia de la película.

Revisando la información relacionada con otros productos farmacéuticos, se opto por seguir la composición química de uno de ellos, solo en el caso de la cantidad de ácido salicílico y ácido láctico.

El marbete del producto que se utilizo fue el siguiente:

- Cada 100 mL de solución contiene: ácido salicílico 16.7 %, ácido láctico 16.7 %; base de colodión flexible c.s.p. 100 mL.

Se escogio el experimento que tuvo mejores resultados en las determinaciones de la laca antimicótica; por lo que los excipientes y cantidades de dicha laca fueron los mismos que se emplearon para la laca queratolítica.

Pero se tuvo una consideración ya que se ajustaron ciertas cantidades.

TABLA 23. Especificaciones para la laca queratolítica

PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característicos.
Tiempo de secado (s)	≤ 120
Viscosidad (cp)	36 – 44
Adherencia (% en peso)*	90-100
Eflorescencia	No presenta
pH	6.0-7.0

*Se estableció como la excelente adherencia una pérdida de peso ≤ 10 % y como buena 11 - 30 %.

2.2.2.1 Determinaciones

Estas determinaciones fueron las mismas que se le realizaron a la laca antimicótica. Además se realizaron estas mismas determinaciones al producto comercial, y se compararon ambos productos.

TAMAÑO ESTADAR DEL LOTE: 100 mL

2.2.2.1.1 Descripción

Esta determinación se realizo con la simple observación del lote.

2.2.2.1.2 Tiempo de secado

Se realizo por triplicado para la mezcla que se selecciono siguiendo la metodología de la sección 2.2.1.1.2 (tomando en cuenta que fue solo para un experimento, y no para veinte como se indicó en la sección).

2.2.2.1.3 Viscosidad

Se determino por triplicado para la mezcla siguiendo la metodología de la sección 2.2.1.1.3, con la excepción que en esta determinación se uso una aguja No. 3 y factor 20.

2.2.2.1.4 Adherencia (% en peso)

Se determino por triplicado para la mezcla siguiendo la metodología de la sección 2.2.1.1.4.

2.2.2.1.5 Eflorescencia

Se determino por triplicado para la mezcla siguiendo la metodología de la sección 2.2.1.1.5.

2.2.2.1.6 pH

No se realizo la determinación.

2.2.3 Pruebas de susceptibilidad antimicótica de las lacas por Método de Dilución en Agar ^(36, 37, 38)

MGA 0571 Límites microbianos

Se realizan pruebas de susceptibilidad microbiológica *in vitro* con la finalidad de probar la posible actividad antimicótica de las lacas elaboradas.

Para la realización de estas pruebas se utilizó al microorganismo *Trichophyton rubrum*, el cual es un agente etiológico que se encuentra con mayor frecuencia en la dermatofitosis en México.

Estas pruebas se hacen por el método de dilución en agar y determinación de límites microbianos MGA 0571, con algunas modificaciones de acuerdo a nuestras circunstancias.

2.2.3.1 Método por Microdilución en Agar para dermatófitos

2.2.3.1.a Aislamiento

a) Se sembraron las cepas *T. rubrum* en agar papa-dextrosa, se incubaron durante 7 días a 28 °C.

2.2.3.1. b Preparación de la muestra

1. Se marcaron las cajas indicando la laca a evaluar y la dilución correspondiente.
2. Se peso 1 gramo de cada laca.
3. Se adiciono 0.5 mL de tween al 5 %.
4. Se adiciono 8.5 mL de buffer de fosfatos (pH 7.2), y se homogeneizo. (1^a dilución).
5. Se tomo 1mL de la solución anterior y se llevo a 9.0 mL con buffer de fosfatos. (2^a dilución).
6. Se tomo 1mL de la solución y se llevo a 9.0 mL con buffer de fosfatos.(3^a dilución)
7. Se adiciono por duplicado 1mL de cada dilución del producto en cajas Petri y se agrego a cada caja 20 mL del medio Agar dextrosa Sabouraud, evitando la formación de burbujas.
8. Con movimientos suaves se mezclo la alícuota de la muestra en el medio de cultivo, evitando el derrame del líquido.
Debemos señalar que el medio debió estar previamente esterilizado y mantenido en baño de agua a una temperatura aproximada de 45 a 48 °C, para evitar que solidifique.
9. Se permitió que el medio de cultivo solidifique y se incubaron las placas en posición invertida a 35±2 °C por 48 horas, para su control de calidad.

2.2.3.1.c Evaluación de las lacas, sin dilución

1. Se marcaron las cajas indicando la laca a evaluar.
2. Se peso 1 gramo de cada laca.
3. Se adiciono 0.5 mL de tween 20 al 5 %, y se mezclo perfectamente hasta formar una pasta.
4. Se adiciono 20 mL del medio de Agar dextrosa Sabouraud, y se homogenizo con movimientos suaves.
5. Se vertió el producto con el medio en una caja Petri, evitando la formación de burbujas.
6. Se permitió que el medio con la laca, solidifique y se incubaron las cajas en posición invertida a 35 ± 2 °C por 48 horas, para su control de calidad.

2.2.3.1.d Preparación de inóculo

1. Se cubrieron las cepas con 10 mL de solución salina 0.9 % estéril.
2. Se introdujo el asa en Tween 20 y se paso por encima de las conidias y se agito hasta formar una suspensión.
3. Se filtro con papel comercial.
4. Se comparo la suspensión de microconidias por turbidez con la curva de McFarland (anexo 6.4) y se realizaron las diluciones correspondientes donde se obtuvo una concentración de 1×10^4 (UFC/mL).

2.2.3.1.e Inoculación de placas

1. Se inocularon las placas antes preparadas, con 100µL de la suspensión de microconidias con concentración de 1×10^4 (UFC/mL) y se distribuyo el inóculo con un asa bacteriológica, mediante el estriado por agotamiento.
2. Se incubo a 28 °C y se examino si el microorganismo crecio en cada una de las cajas después de 72, 120 y 168 hrs.

3. Este procedimiento se llevo a cabo para cada una de las lacas y para un control positivo, que fue la laca base; es decir la laca sin principio activo, y un control negativo que fue una caja Petri con medio de cultivo sin inocular.

Nota: Para cada una de las etapas de la evaluación de susceptibilidad antimicótica, es indispensable, delimitar la zona de trabajo limpiando con alcohol etílico al 70 %, y trabajar en una zona de esterilidad creada por la llama de un mechero.

2.3 MODELO SIMPLEX LATTICE (LACA ANTIMICÓTICA)

2.3.1 Planteamiento del Diseño de Experimentos

El Diseño Tamiz es un arreglo que consta de una serie de puntos uniformemente distribuidos en un Símplex (región experimental). Con el Diseño de Experimentos (Modelo Simplex Lattice), se pretende determinar cuales son las proporciones de los disolventes que constituyen la formulación y finalmente se podrá seleccionar la formulación óptima.

El procedimiento para el desarrollo de un experimento Simplex Lattice de Q componentes fueron los siguientes pasos:

1. Se definió el número de componentes (q).
2. Se definió el orden del modelo (m).
3. Se definió el número de experimentos (n).
4. Se determinaron las proporciones de las mezclas.
5. Se elaboro la tabla de experimentos, incluyendo puntos de prueba.
6. SE ALEATORIZARON LOS EXPERIMENTOS.
7. Se realizaron todos los experimentos.
8. Se calcularon los coeficientes de la ecuación.
9. Se calculo la bondad de ajuste y se seleccionó el modelo más adecuado.
10. Se construyo la superficie de respuesta.

De acuerdo con lo antes expuesto, se aplicó para el desarrollo de nuestra formulación un Diseño Simplex Lattice:

Formulación: cúbico completo para 4 componentes ($q = 4$), realizando 20 experimentos ($n = 20$) donde el orden del modelo es 3 ($m = 3$).

TABLA 24. Formulación general de la laca antimicótica

FORMULACIÓN GENERAL	
INGREDIENTES	PARA UN LOTE DE 100 mL
Ketoconazol	2.000 g
BHT	0.050 g
Metabisulfito de sodio	0.050 g
Vitamina E	0.200 g
Colodión	30.0 mL
Acetato de etilo*	X ₁
Acetato de amilo*	X ₂
Alcohol isopropílico*	X ₃
Alcohol n-butílico*	X ₄

* Las proporciones de los disolventes se describen en la tabla de experimentación.

TABLA 25. Diseño de Experimentos: Modelo Simplex Lattice

DISEÑO DE EXPERIMENTOS									
Aleatorio	Experimento	Proporción X ₁	Proporción X ₂	Proporción X ₃	Proporción X ₄	X ₁ mL	X ₂ mL	X ₃ mL	X ₄ mL
15	1	1	0	0	0	10	20	10	30
5	2	0	1	0	0	5	25	10	30
20	3	0	0	1	0	5	20	15	30
8	4	0	0	0	1	5	20	10	35
18	5	1/3	2/3	0	0	6.7	23.3	10	30
1	6	1/3	0	2/3	0	6.7	20	13.3	30
7	7	1/3	0	0	2/3	6.7	20	13.3	33.3
12	8	0	1/3	2/3	0	5	21.7	13.3	30
4	9	0	1/3	0	2/3	5	21.7	10	33.3
11	10	0	0	1/3	2/3	5	20	11.7	33.3
19	11	2/3	1/3	0	0	8.3	21.7	10	30
10	12	2/3	0	1/3	0	8.3	20	11.7	30
14	13	2/3	0	0	1/3	8.3	20	10	31.7
13	14	0	2/3	1/3	0	5	23.3	11.7	30
9	15	0	2/3	0	1/3	5	23.3	10	31.7
17	16	0	0	2/3	1/3	5	20	13.3	31.7
3	17	1/3	1/3	1/3	0	6.7	21.7	11.7	30
16	18	1/3	1/3	0	1/3	6.7	21.7	10	31.7
2	19	1/3	0	1/3	1/3	6.7	20	11.7	31.7
6	20	0	1/3	1/3	1/3	5	21.7	11.7	31.7

Respuestas:

Y₁ = viscosidad (especificaciones 36-44 cp)

Viscosidad	Puntuación
36-44 cp	1
< 36 cp	0
> 44 cp	0

Y_2 = tiempo de secado (especificación ≤ 120 s)

Tiempo de secado	Puntuación
≤ 120 s	1
> 120 s	0

Y_3 = adherencia (90-100 %)

adherencia	Pérdida de la película (%)	Puntuación
Excelente	0-10	4
Buena	11-30	3
Regular	31-45	2
Mala	> 45	1

Y_4 = eflorescencia (no presenta)

eflorescencia	Puntuación
Positiva	1
Negativa	0

2.4 LACA QUERATOLÍTICA

Cuando se hicieron las determinaciones de los 20 experimentos de la laca antimicótica, se escogió el aleatorio no.16 / experimento no.18 debido a fines prácticos, pero se le hicieron unos ajustes en las cantidades de los disolventes.

TABLA 26. Formulación general de la laca queratolítica

FORMULACION GENERAL		
INGREDIENTES	PARA UN LOTE DE 100 mL	AJUSTES
Ácido salicílico	16.7 %	-
Ácido láctico	16.7 %	-
BHT	0.050 g	-
Metabisulfito de sodio	0.050 g	-
Vitamina E	0.200 g	-
Colodión	30.0 mL	25.0 mL
Acetato de etilo*	X ₁ (6.7 mL)	10.8 mL
Acetato de amilo*	X ₂ (21.7 mL)	10.8 mL
Alcohol isopropílico*	X ₃ (10 mL)	15 mL
Alcohol n-butílico*	X ₄ (31.7 mL)	5 mL

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

3.1.1 Caracterización de principios activos

3.1.1.1 Laca queratolítica

ÁCIDO SALICÍLICO

TABLA 27. Evaluación de las características físicas de Ácido Salicílico

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
Físicas	Polvo cristalino de color blanco o incoloro.	CUMPLE
Punto de fusión	158-161 °C	159.4-159.6 °C
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua. Muy soluble en etanol y éter. Muy soluble en alcohol isopropílico. Soluble en alcohol n-butílico. Soluble en acetato de etilo. Escasamente soluble en cloroformo	CUMPLE

3.1.1.2 Laca antimicótica

KETOCONAZOL

TABLA 28. Evaluación de las características físicas de Ketoconazol

CARACTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
Físicas	Polvo blanco o ligeramente amarillo.	CUMPLE
Punto de fusión	148-152 °C	146-152 °C
Solubilidad	Muy soluble en cloruro de metileno. Muy soluble en cloroformo. Soluble en metanol. Soluble en acetato de butilo. Soluble en acetato de amilo. Ligeramente soluble en alcohol isopropílico y acetato de etilo. Muy ligeramente soluble en metanol y éter. Casi insoluble en agua.	CUMPLE

En las tablas 28 y 29 tenemos los resultados que se obtuvieron al evaluar las características físicas de ambos principios activos tomando en cuenta las reportadas en la bibliografía, lo que se obtuvo fue que cumplían con las especificaciones, así que se tiene que los principios activos fueron ácido salicílico y ketoconazol.

3.1.2 Compatibilidad de principios activos con excipientes

TABLA 29. Degradación de Ácido Salicílico en diferentes condiciones

CONDICIÓN	RESULTADO
Ácida H ₂ SO ₄ (7 N)	Se observa una sola mancha, en la misma posición del producto de referencia.
Básica NaOH (7 N)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.
Oxidación (H ₂ O ₂ al 30 %)	Se observa una sola mancha en la misma posición del producto de referencia.

TABLA 30. Degradación de Ketoconazol en diferentes condiciones

CONDICIÓN	RESULTADO
Ácida H ₂ SO ₄ (7 N)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.
Básica NaOH (7 N)	Se observa una sola mancha en la misma posición del producto de referencia.
Oxidación (H ₂ O ₂ al 30 %)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.

De acuerdo con los resultados de las tablas 30 y 31, se observa que el Ácido salicílico que es un (ácido débil) es degradado en condiciones básicas; por otro lado el Ketoconazol es degradado en condiciones acidas (hidrólisis ácida) ya que se trata de una base débil en un medio acuoso; por lo que ambos principios activos pueden reaccionar entre sí, lo cual impediría que ejercieran su efecto terapéutico uno o el otro, si es que se adicionaran ambos a la forma farmacéutica.

Por este motivo se decide que la mejor opción es desarrollar dos formas farmacéuticas por separado y así que cada una contenga uno de los dos principios activos.

3.2 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA: LACA ANTIMICÓTICA

Antes de iniciarse la evaluación de los parámetros se refrigeraron los experimentos durante 5 días para observar si sufrían algún cambio físico.

Para determinar la mejor formulación es necesario establecer los modelos matemáticos que describan el efecto que tienen los factores (variables independientes) con respecto a cada uno de las variables de respuesta (variables dependientes) y con base a los resultados de este análisis se pueden obtener conclusiones y realizar predicciones. El análisis estadístico de los resultados se llevo a cabo utilizando el programa denominado "STATISTICA" versión 5.0.

Antes de realizar el análisis de los resultados, es necesario diseñar una base de datos que describa las condiciones de prueba del Diseño Simplex y contenga el promedio de los resultados obtenidos para cada una de las variables de respuesta evaluadas.

TABLA 31. Diseño de Experimentos: variables de respuesta de la laca antimicrobica

Experimento	Proporción X_1	Proporción X_2	Proporción X_3	Proporción X_4	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
1	1	0	0	0	44.00	139.33	53.86	1
2	0	1	0	0	32.00	84.00	33.44	0
3	0	0	1	0	44.00	85.66	57.04	1
4	0	0	0	1	32.00	73.33	32.49	1
5	1/3	2/3	0	0	36.00	64.33	10.66	0
6	1/3	0	2/3	0	21.33	120.00	52.65	1
7	1/3	0	0	2/3	28.00	137.33	33.70	0
8	0	1/3	2/3	0	44.00	145.66	36.27	1
9	0	1/3	0	2/3	32.00	123.00	37.07	1
10	0	0	1/3	2/3	28.00	83.00	29.16	1
11	2/3	1/3	0	0	44.00	115.00	51.61	0
12	2/3	0	1/3	0	28.00	136.66	33.65	0
13	2/3	0	0	1/3	36.00	390.00	35.87	1
14	0	2/3	1/3	0	36.00	82.00	38.27	0
15	0	2/3	0	1/3	32.00	77.66	23.21	1
16	0	0	2/3	1/3	40.00	84.33	20.68	1
17	1/3	1/3	1/3	0	28.00	76.33	53.01	0
18	1/3	1/3	0	1/3	40.00	86.66	72.20	1
19	1/3	0	1/3	1/3	24.00	110.00	50.48	1
20	0	1/3	1/3	1/3	28.00	83.33	47.48	0

La primer variable de respuesta analizada es la **viscosidad**, mediante el ANOVA se determina cual es el modelo que mejor describe la respuesta, para lo cual inicialmente se realiza un análisis de los datos con el modelo de mayor orden (cúbico completo) para establecer la significancia estadística; en caso de no ser el modelo más adecuado, se procede a analizar los datos con uno de menor orden y continuar hasta seleccionar aquel que sea significativo estadísticamente.

Para que un modelo sea estadísticamente significativo para la respuesta analizada, los valores calculados de p deben ser < 0.05 (para alguno de los modelos) analizados con la prueba de ANOVA; otro indicador que nos muestra la significancia estadística es el valor de F ($\alpha=0.05, v_1, v_2$) de Fisher de cada modelo (ANEXO 6.5), determinando que el valor $F_{exp} > F_{teo}$ para la prueba de hipótesis:

$$H_0: E = 0$$

$$H_a: E \neq 0$$

En caso de cumplir con estos requisitos, ese es el modelo que describe mejor los resultados y entonces se procede a determinar los coeficientes que se incluyen en la ecuación.

SIMPLEX-LATTICE DESIGN (degree M = 3)

FACTORS = 4

TABLA 32. ANOVA: Modelo Cúbico Completo para viscosidad

ANOVA; Var.: VISCOSIDAD

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

Sequential fit of models of increasing complexity

MODELO	SS effect	df effect	MS effect	SS error	df error	MS error	F	p	R-Sqr	R-Sqr adjusted
Lineal	84.9850	3	28.3283	855.1875	16	53.44922	0.530004	0.668109	0.090393	0.000000
Cuadrática	706.9799	6	117.8300	148.2076	10	14.82076	7.950332	0.002405	0.842361	0.700486
Cúbico especial	80.2272	4	20.0568	67.9804	6	11.33007	1.770228	0.253218	0.927694	0.771030
Cúbico	67.9804	6	11.3301	0.0000	0	0.000000	---	---	1.000000	1.000000
Ajustado Total	940.1725	19	49.4828							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describen nuestro resultados con respecto a la variable de respuesta VISCOSIDAD (probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que existe un modelo específico y adecuado que describe nuestros datos, ya que los valores de $p < 0.05$ para el modelo cuadrático; por lo tanto nos indica que es estadísticamente significativo.

El valor de R^2 nos indica que el 84.2 % de los datos están expresados por el modelo.

TABLA 32.1 ANOVA: Modelo Cúbico Completo

Overall Fit of Model; Var.: VISCOSIDAD

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	p
Model	940.1725	19	49.48276	---	---
Total error	0.0000	0	0.0000		
Total	940.1725	19	49.48276		
Adjusted					

Al analizar los valores experimentales de F y p, se observa que estos no son estadísticamente significativos, es importante comparar estos resultados con los obtenidos en el modelo cuadrático.

TABLA 32.2 ANOVA: Modelo Cuadrático

Overall Fit of Model; Var.: VISCOSIDAD

Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20

Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	p
Model	791.9648	9	87.99609	5.937353	0.005097
Total error	148.2076	10	14.82076		
Total Adjusted	940.1725	19	49.48276		

Al comparar el modelo cúbico completo y el modelo cuadrático podemos ver que al comparar el valor de $F_{teo} = 3.22$ vs. $F_{exp} = 5.93$, se observa que $F_{exp} > F_{teo}$. Por lo tanto para la prueba de hipótesis planteada:

$$H_0: E = 0$$

$$H_a: E \neq 0$$

Se rechaza H_0 y se acepta H_a , nuevamente se demuestra la significancia estadística. En este caso se cumple con los requisitos, el modelo cuadrático es el que describe mejor los resultados; para lo que se tiene que determinar la ecuación en función de los pseudocomponentes, para ello se calcula los coeficientes de los disolventes.

TABLA 32.3 Coeficientes de la variable dependiente: viscosidad

Coeffs (recoded comps); Var.:VISCOSIDAD; R-sqr=.84236; Adj.:.7004

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 9

DV: VISCOSIDAD; MS Residual=14.82076

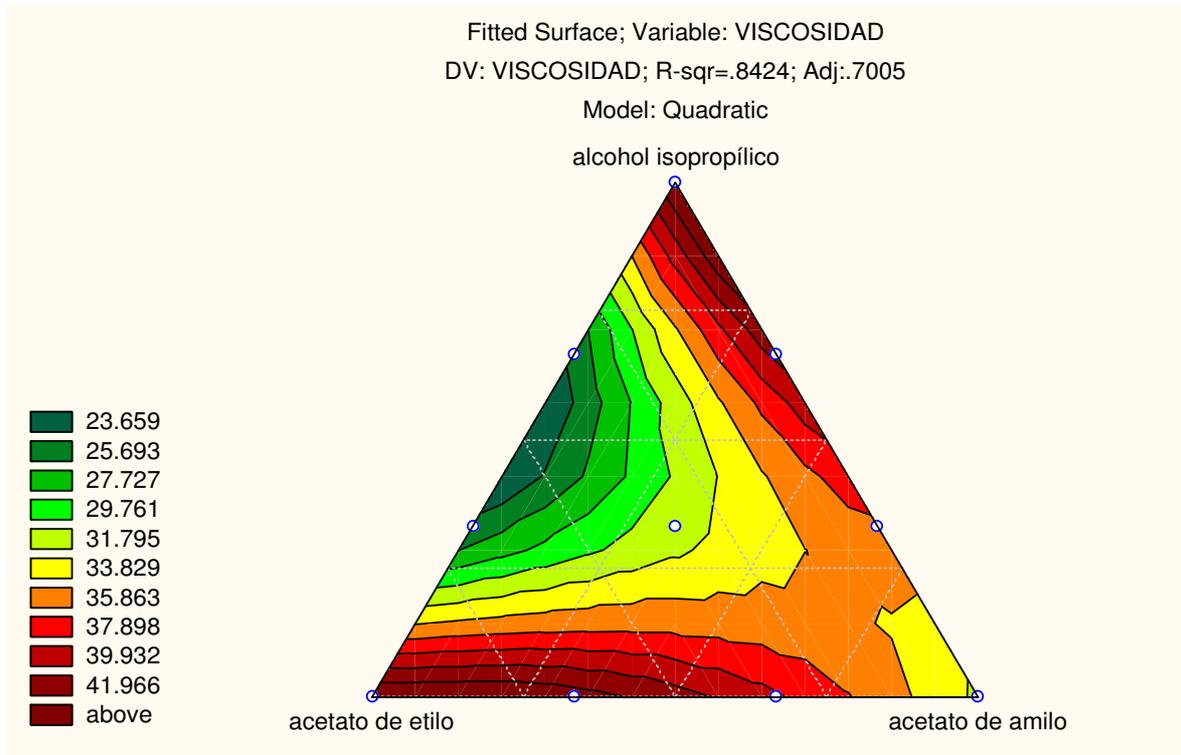
Factor	Coeff	Std Err.	t(10)	p	-95% Cnf. Limt	+95% Cnf. Limt
(A)ETILO	45.8098	3.48915	13.12920	0.000000	38.036	53.5841
(B)AMILO	31.3809	3.48915	8.99384	0.000004	23.607	39.1552
(C)ISOPROP	45.9518	3.48915	13.16989	0.000000	38.17763	53.7261
(D)BUTILICO	30.5238	3.48915	8.74818	0.000005	22.749	38.2981
AB	9.0000	15.00301	0.59988	0.561932	-24.429	42.4288
AC	-99.0056	15.00301	-6.59905	0.000061	-132.434	-65.5768
AD	-22.5000	15.00301	-1.49970	0.164584	-55.929	10.9288
BC	-2.9981	15.00301	-0.19983	0.845615	-36.427	30.4307
BD	4.5000	15.00301	0.29994	0.770365	-28.929	37.9288
CD	-25.4981	15.00301	-1.69953	0.120059	-58.927	7.9307

De acuerdo con la tabla que se presenta, los valores de los intervalos de confianza nos indican que las interacciones: (AB, AD, BC, BD, CD) no son estadísticamente significativas por que sus valores pasan por el 0 (E = 0) y deben ser eliminados de la ecuación. Por lo que la viscosidad de la laca, esta en función de la concentración del acetato de etilo, acetato de amilo, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico y la interacción acetato de etilo-alcohol isopropílico; por que para estos factores e interacción los valores del intervalo de confianza no pasan por el 0, indicando que es estadísticamente significativo.

Así que la ecuación en términos de pseudocomponentes que describe la viscosidad de la laca es la siguiente:

$$\text{Viscosidad} = 14.82076 + 45.8098A + 31.3809B + 45.9518C + 30.5238D - 99.0056AC$$

GRÁFICA 1. Superficie de respuesta para viscosidad, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0

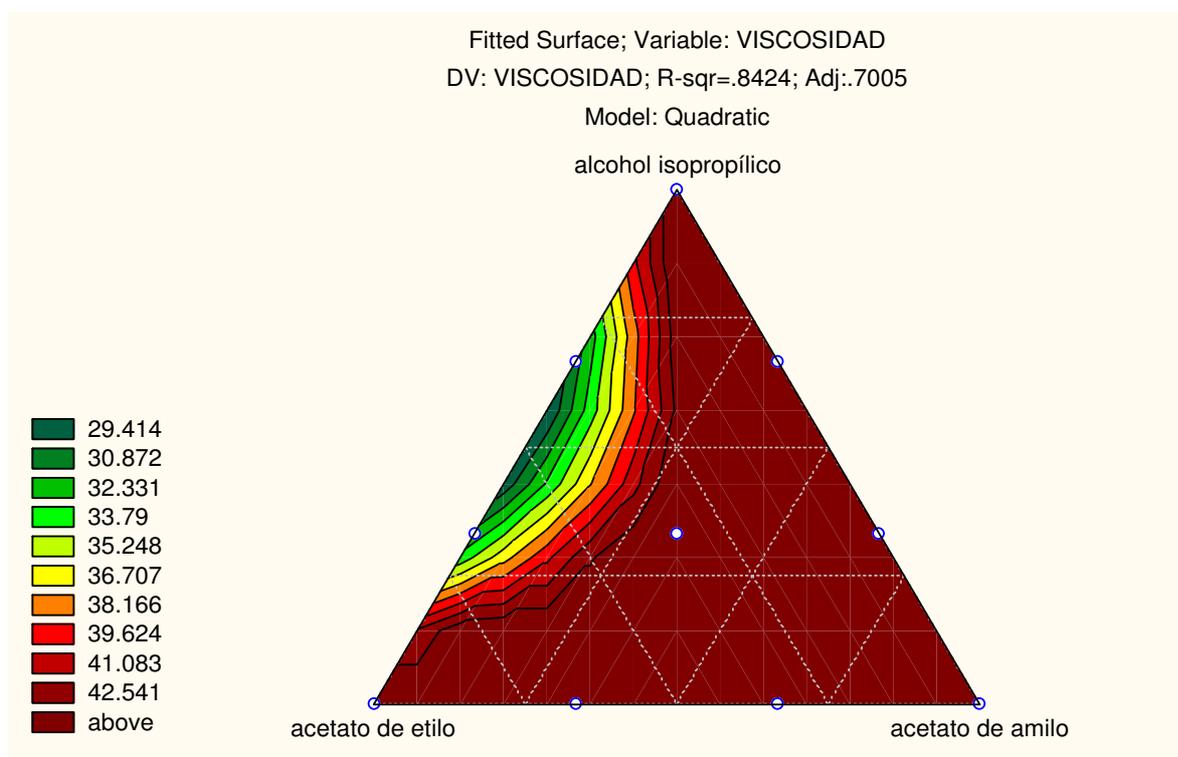


La gráfica nos muestra la superficie de respuesta para el modelo cuadrático, en ella se observan las proporciones en las que se encuentran los disolventes, para esta variable la viscosidad debe estar entre 36-44 cp.

Cuando el alcohol n-butílico se encuentra en la proporción mínima, se observa que el intervalo de viscosidad que se desea, se presenta cuando existen niveles bajos y altos de alcohol isopropílico, niveles bajos y medios de acetato de etilo, niveles bajos y medios de acetato de amilo.

Como lo que se quiere es que la viscosidad oscile entre 36-44 cp, podemos predecir que teniendo el alcohol n-butílico en niveles mínimos, las proporciones de alcohol isopropílico pueden ser bajas o altas ya que como se muestra en la gráfica, los niveles de este disolvente no son determinantes; al igual que para el acetato de etilo; mientras que el acetato de amilo, es un disolvente de elevada temperatura de ebullición viscoso, dando cuerpo a la laca.

GRÁFICA 2. Superficie de respuesta para viscosidad, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel máximo = 1



La gráfica anterior nos muestra que el alcohol n-butílico en nivel máximo, la viscosidad que se obtiene es mayor que la esperada; se observa que teniendo niveles bajos o altos de alcohol isopropílico se mantiene la viscosidad por encima de 42 cp, al igual que para el acetato de etilo, pero debemos observar que tanto el alcohol isopropílico como el acetato de etilo pueden bajar la viscosidad de la laca cuando ambos se encuentran en niveles medios, en cambio para el acetato de amilo solo puede alcanzar el intervalo de viscosidad cuando sus niveles son bajos.

Podemos predecir que para obtener una laca con el intervalo de viscosidad deseada y el alcohol n-butílico en niveles máximos, se deben tener bajos niveles de acetato de amilo, y niveles medios de acetato de etilo y alcohol isopropílico.

Además de haber obtenido la ecuación que describe los datos, seleccionamos la región experimental óptima de acuerdo a las evaluaciones y observaciones, la formulación que cumple mejor las especificaciones establecidas para el producto, en este caso es el experimento 18*.

La segunda variable de respuesta a analizar es el tiempo de secado, se procede de la misma manera que en la variable anterior.

El análisis se realizó con el modelo de mayor orden y los resultados se presentan a continuación:

TABLA 33. ANOVA: Modelo Cúbico Completo para tiempo de secado

ANOVA; Var.: TIEMPO DE SECADO

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

Sequential fit of models of increasing complexity

MODELO	SS effect	df effect	MS effect	SS error	df error	MS error	F	p	R-Sqr	R-Sqr adjusted
Lineal	24.805.89	3	8268.629	67307.71	16	4206.732	1.965571	0.159847	0.269297	0.132290
Cuadrática	30946.65	6	5157.775	36361.06	10	3636.106	1.418489	0.297682	0.605259	0.249991
Cúbico especial	8889.34	4	2222.335	27471.72	6	4578.620	0.485372	0.747571	0.701763	0.055582
Cúbico	27471.72	6	4578.620	0.00	0	0.000	---	---	1.000000	1.000000
Ajustado total	92113.59	19	4848.084							

Al analizar la prueba de análisis de varianza ANOVA, para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta **tiempo de secado** (probar la bondad de ajuste del modelo) se observa que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de p son > 0.05 para cada uno de ellos, por lo que nos indica que no son estadísticamente significativos; al igual al observar los valores de F vemos que para cada modelo estos datos indican que $F_{teo} > F_{exp}$ (ver anexo 6.5).

TABLA 33.1 ANOVA: Modelo Cúbico Completo

Overall Fit of Model; Var.: TIEMPO DE SECADO

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

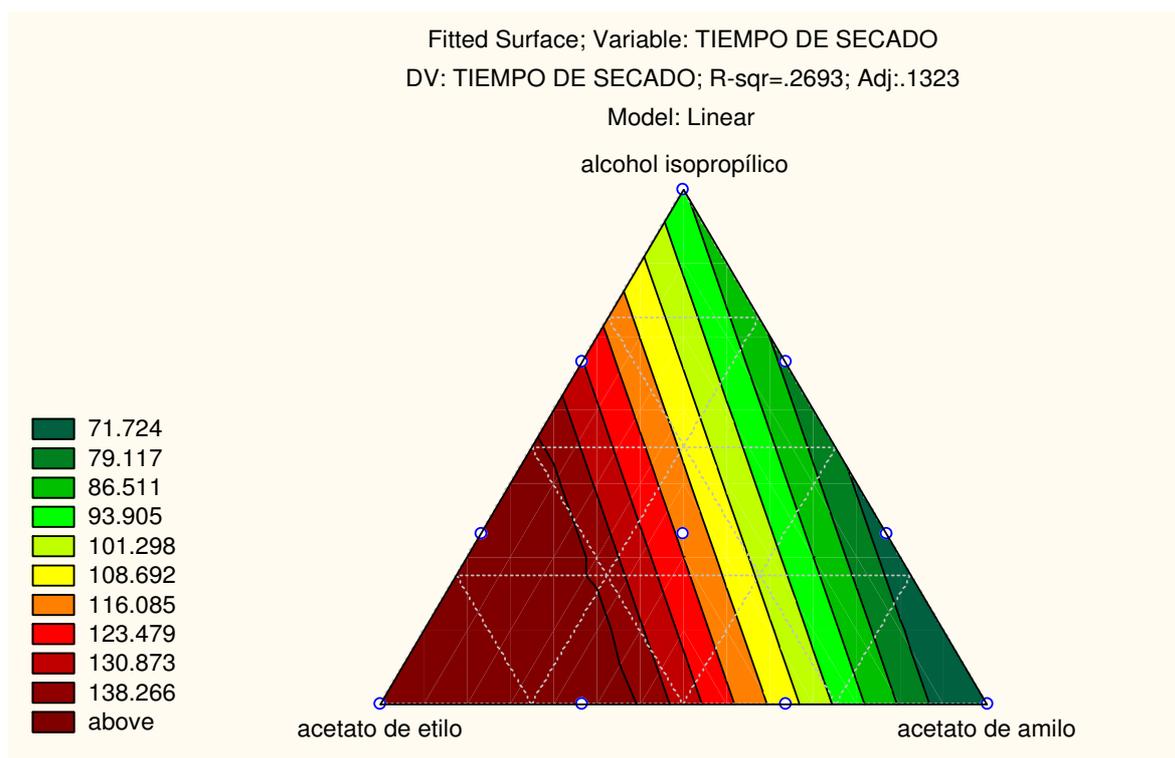
Source	SS	df	MS	F	p
Model	92113.59	19	4848.084	---	---
Total error	0.00	0	0.000		
Total	92113.59	19	4848.084		
Adjusted					

Al desarrollar por separado la tabla ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el **tiempo de secado**, como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirmando que el modelo no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

En base a los resultados antes reportados no se puede obtener una ecuación final en término de los pseudocomponentes, por lo que al igual que en la variable anterior se selecciona la región experimental óptima de acuerdo a las evaluaciones y la formulación que cumple mejor las especificaciones es el experimento 18*.

Como no se ajustan los datos a ningún modelo matemático, se optó por escoger el modelo que tuvo el valor más cercano de $p < 0.05$ aunque fue solo para mostrar las gráficas y sus posibles predicciones, en este caso fue el modelo lineal, presentándose a continuación:

GRÁFICA 3. Superficie de respuesta para tiempo de secado, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0

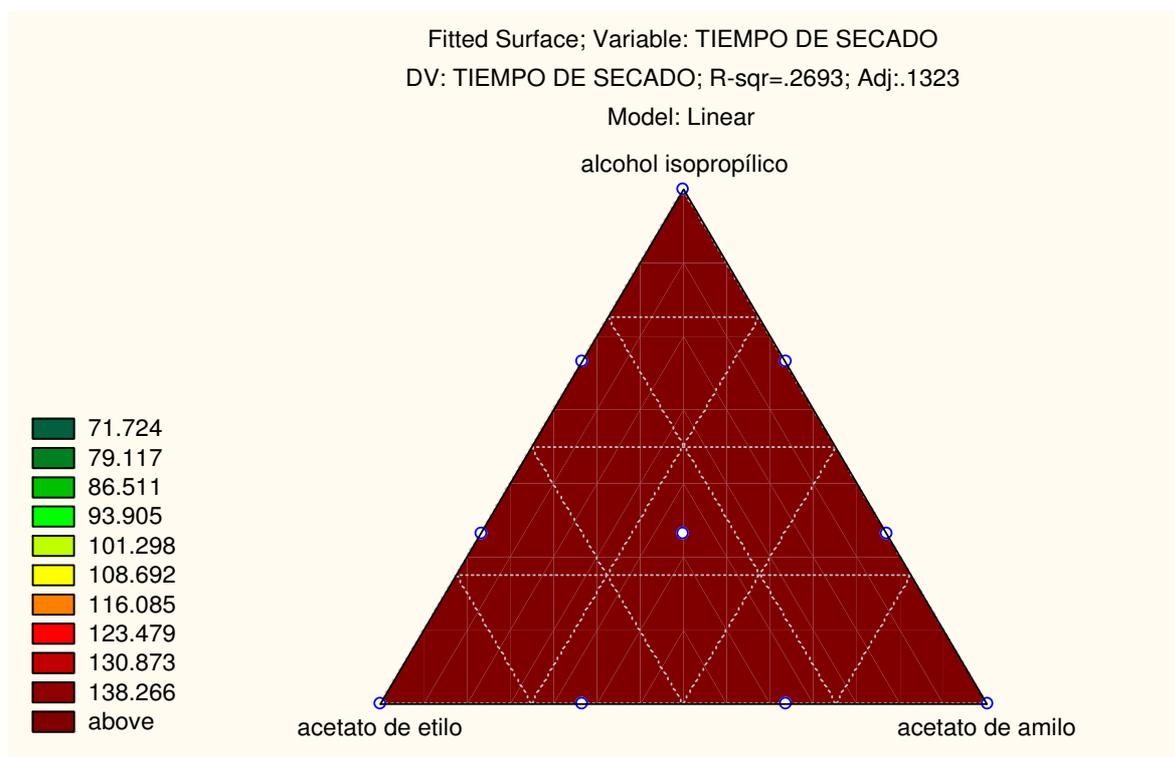


La gráfica nos muestra la superficie de respuesta para el modelo lineal, lo que se observa es que al estar el alcohol n-butílico en el nivel mínimo, el acetato de etilo en niveles máximos hace que el tiempo que tarda en secarse la laca sea mayor, conforme los niveles de acetato de amilo sean mayores el tiempo de secado es menor, para el alcohol isopropílico mientras sus niveles son mínimos se obtiene el tiempo de secado deseado.

Esta gráfica nos indica que si se tiene el alcohol n-butílico en los niveles mínimos, el acetato de etilo, alcohol isopropílico en niveles mínimos y en niveles máximos el acetato de amilo se tendrá el tiempo de secado menor a los 120 s.

Por lo que el tiempo de secado depende de los niveles en que se encuentre el acetato de amilo siempre y cuando los niveles de los otros disolventes sean mínimos.

GRÁFICA 4. Superficie de respuesta para tiempo de secado, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel máximo = 1



Cuando se tiene el alcohol n-butílico en máximos niveles, se observa que no importa los niveles de los demás disolventes ya que estos no influyen en el tiempo de secado de la laca, se pueden tener en máximos y mínimos niveles los disolventes, estas interacciones dan como resultado un tiempo de secado lento.

Por lo que podemos predecir que se tendrá un secado rápido cuando los niveles de alcohol n-butílico sean mínimos.

La tercera variable de respuesta a analizar es la adherencia, se procede de la misma manera que en la variable anterior.

El análisis se realizó con el modelo de mayor orden y los resultados se presentan a continuación:

TABLA 34. ANOVA: Modelo Cúbico Completo para adherencia

ANOVA; Var.: ADHERENCIA

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

Sequential fit of models of increasing complexity

MODELO	SS effect	df effect	MS effect	SS error	df error	MS error	F	p	R-Sqr	R-Sqr adjusted
Lineal	666.240	3	222.0800	3385.216	16	211.5760	1.049646	0.397715	0.164445	0.007778
Cuadrática	541.214	6	90.2024	2844.002	10	284.4002	0.317167	0.913541	0.298030	0.000000
Cúbico especial	1874.630	4	468.6575	969.372	6	161.5620	2.900790	0.117904	0.760735	0.242327
Cúbico	969.372	6	161.5620	0.000	0	0.0000	---	---	1.000000	1.000000
Ajustado total	4051.456	19	213.2345							

Como se puede observar para esta variable de respuesta: **adherencia**, el análisis de varianza ANOVA nos indica que no existe un modelo que describa nuestros resultados por lo que no se prueba la bondad de ajuste ya que los valores de p son > 0.05 para cada uno de ellos, entonces no son estadísticamente significativos, al observar los valores de F vemos que para cada modelo los datos nos indican que $F_{teo} > F_{exp}$ (ver anexo 6.5).

TABLA 34.1 ANOVA: Modelo Cúbico Completo

Overall Fit of Model; Var.: ADHERENCIA

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

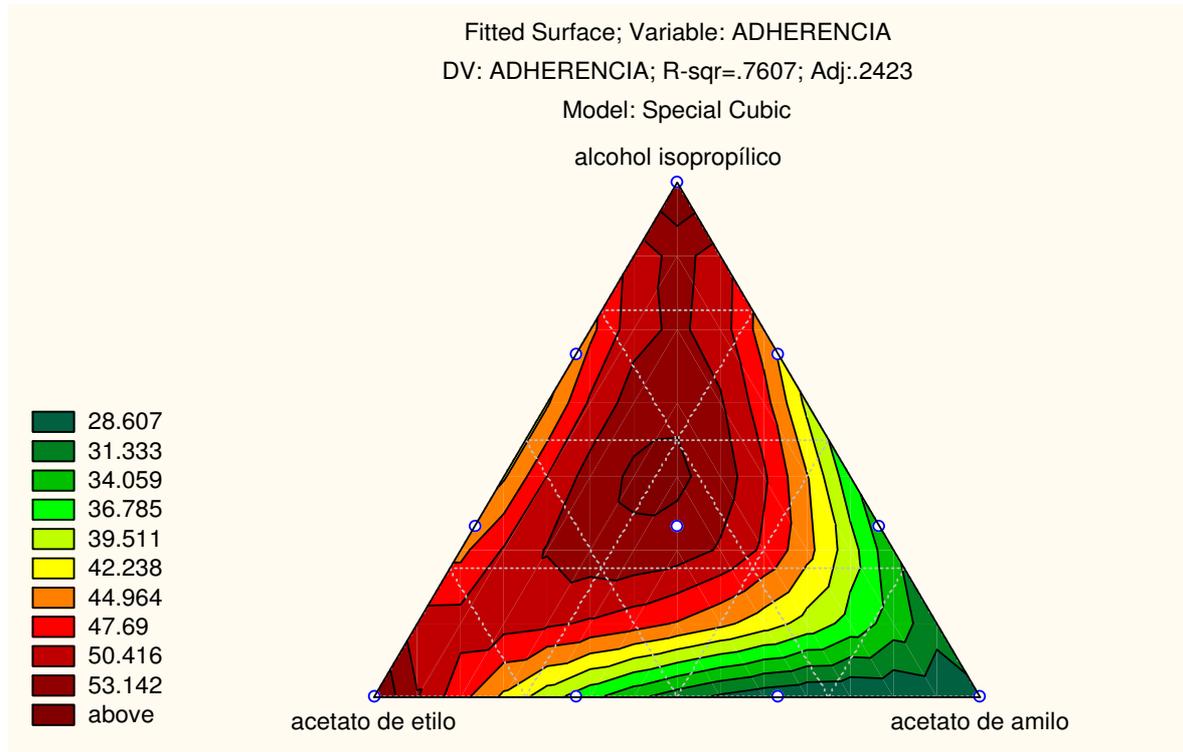
Source	SS	df	MS	F	p
Model	4051.456	19	213.2345	---	---
Total error	0.000	0	0.0000		
Total Adjusted	4051.456	19	213.2345		

La tabla de ANOVA nos indica que los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirmando que el modelo no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

Por lo que no se puede obtener una ecuación final en término de los pseudocomponentes, así que se selecciona la región experimental óptima de acuerdo a las evaluaciones y la formulación que cumple mejor las especificaciones es el experimento 18*.

Como no se ajustan los datos a ningún modelo matemático, se opto por escoger el modelo que tuvo el valor más cercano de $p < 0.05$ aunque fue solo para mostrar las gráficas y sus posibles predicciones, en este caso fue el modelo cúbico especial, presentándose a continuación:

GRÁFICA 5. Superficie de respuesta para adherencia, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0

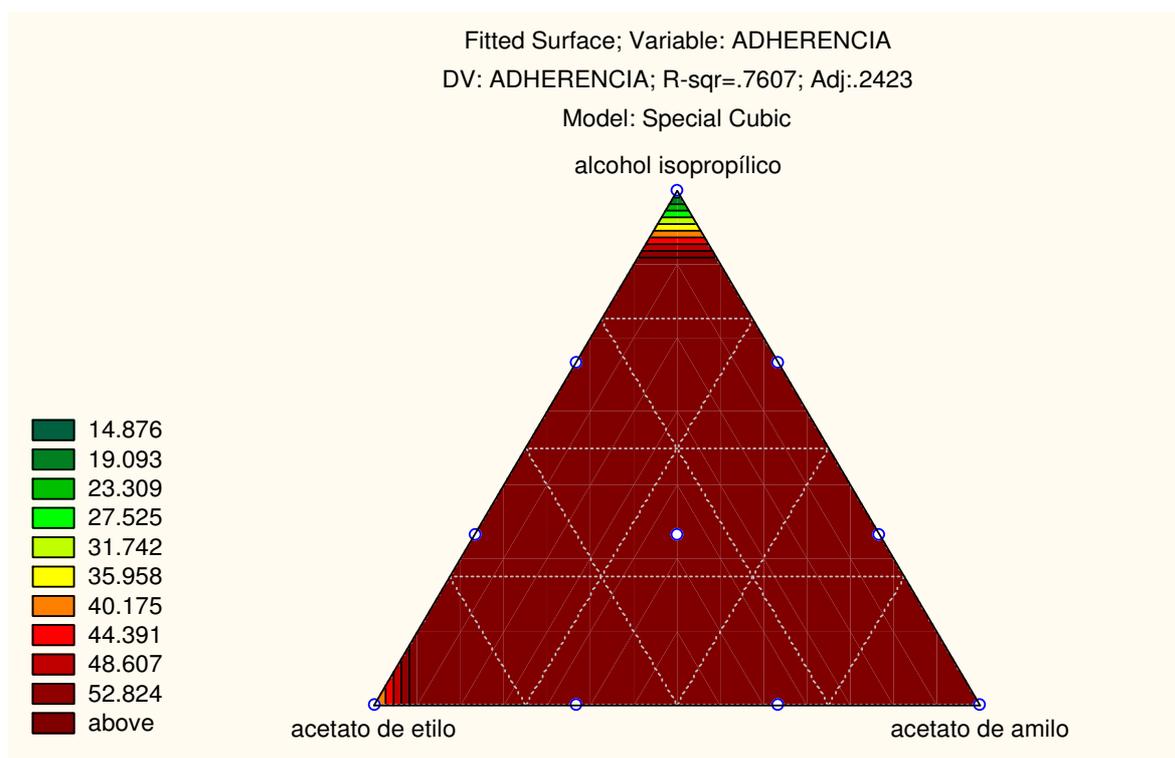


La gráfica anterior nos muestra la superficie de respuesta para el modelo cúbico especial, en ella podemos observar que cuando se tiene el alcohol n-butílico en nivel mínimo, los niveles de los otros disolventes presentan cambios, por ejemplo: cuando hay niveles máximos de acetato de amilo no se tiene una adherencia excelente, todo lo contrario con el acetato de etilo y alcohol isopropílico que ambos en niveles máximos obtienen la adherencia que se requiere, aún si solo se tienen niveles medios de los disolventes antes mencionados y niveles bajos de acetato de amilo.

Para predecir una adherencia excelente se debe tener el mínimo nivel de alcohol n-butílico, niveles medios y altos de acetato de etilo-alcohol isopropílico y niveles bajos de acetato de amilo.

Como se observa el acetato de amilo si interfiere en la buena adherencia que se necesita tener para que el producto permanezca en la superficie de la uña y pueda ejercer su efecto terapéutico.

GRÁFICA 6. Superficie de respuesta para adherencia, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel máximo = 1



Al analizar la gráfica donde nos muestra la superficie de respuesta para el modelo cúbico especial, se observa que mientras se tiene un nivel máximo de alcohol n-butílico, en términos generales se obtiene una excelente adherencia excepto cuando al observar el nivel máximo de alcohol isopropílico esta adherencia tiende a ser menor del 52% este fenómeno es parecido cuando se tiene un nivel máximo de acetato de etilo ya que la adherencia es menor al 52%.

La predicción para este caso, es tener el nivel máximo de alcohol n-butílico, aún y cuando los niveles de alcohol isopropílico-acetato de etilo no deben ser los máximos.

La cuarta variable de respuesta a analizar es la eflorescencia, se procede de la misma manera que en la variable anterior.

El análisis se realizó con el modelo de mayor orden y los resultados se presentan a continuación:

TABLA 35. ANOVA: Modelo Cúbico Completo para eflorescencia

ANOVA; Var.: EFLORESCENCIA

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

Sequential fit of models of increasing complexity

MODELO	SS effect	df effect	MS effect	SS error	df error	MS error	F	p	R-Sqr	R-Sqr adjusted
Lineal	1.428571	3	0.476190	3.371429	16	0.210714	2.259887	0.120731	0.297619	0.165923
Cuadrática	1.050000	6	0.175000	2.321429	10	0.232143	0.753846	0.620986	0.516369	0.081101
Cúbico especial	1.094156	4	0.273539	1.227273	6	0.204545	1.337302	0.356691	0.744318	0.190341
Cúbico	1.227273	6	0.204545	0.000000	0	0.000000	---	---	1.000000	1.000000
Ajustado total	4.800000	19	0.252632							

La tabla de análisis de varianza ANOVA, nos indica que los resultados de la evaluación de **eflorescencia** no se ajustan a ningún modelo matemático, ya que los valores de F y p no demuestran significancia estadística, al observar los valores de F vemos que para cada modelo los datos nos indican que $F_{teo} > F_{exp}$ (ver anexo 6.5).

TABLA 35.1 ANOVA: Modelo Cúbico Completo

Overall Fit of Model; Var.: EFLORESCENCIA

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20

Factor = 4

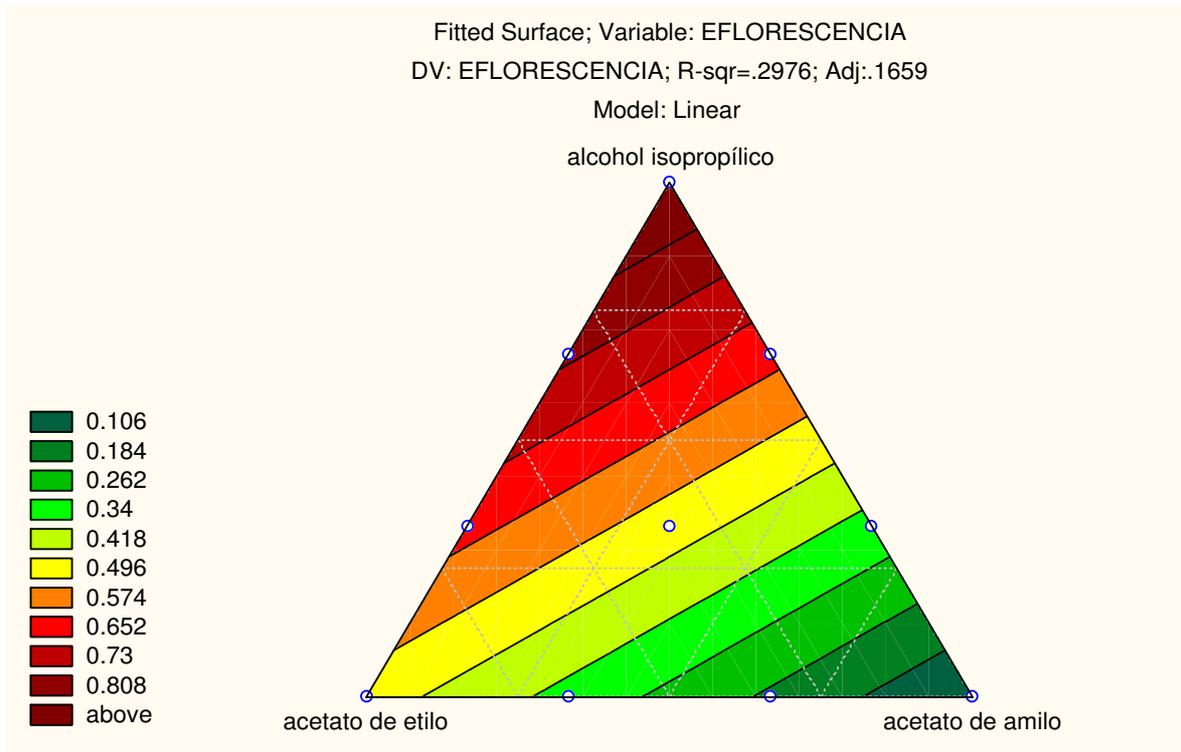
Source	SS	df	MS	F	p
Model	4.800000	19	0.252632	---	---
Total error	0.000000	0	0.000000		
Total Adjusted	4.800000	19	0.252632		

La tabla de ANOVA nos indica que los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirmando que el modelo no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

Por lo que no se puede obtener una ecuación final en término de los pseudocomponentes, así que se selecciona la región experimental óptima de acuerdo a las evaluaciones y la formulación que cumple mejor las especificaciones es el experimento 18*.

Como no se ajustan los datos a ningún modelo matemático, se opto por escoger el modelo que tuvo el valor más cercano de $p < 0.05$ aunque fue solo para mostrar las gráficas y sus posibles predicciones, en este caso fue el modelo lineal, presentándose a continuación:

GRÁFICA 7. Superficie de respuesta para eflorescencia, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel mínimo = 0

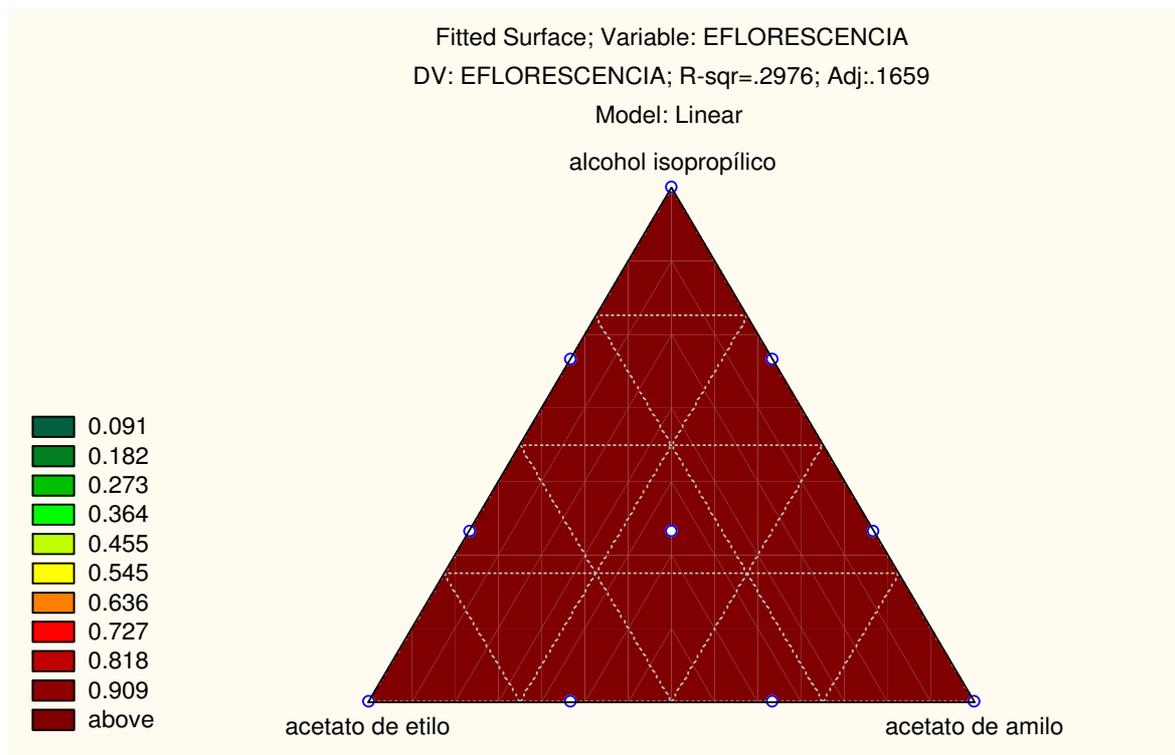


La gráfica nos muestra la superficie de respuesta para el modelo lineal, en ella podemos determinar si se presenta el efecto de eflorescencia; para esto se tiene al alcohol n-butílico en su nivel mínimo, se observa que al disminuir los niveles de acetato de etilo y alcohol isopropílico aunado a un nivel máximo de acetato de amilo se puede eliminar el efecto de eflorescencia el cual no es recomendable que se presente ya que la película se vuelve opaca y quebradiza.

El que se presente o no el efecto tiene que ver con la mezcla de disolventes puesto que debe existir una mezcla de disolventes de bajo, medio y alto punto de ebullición.

Como se requiere que este efecto no se presente la predicción tiene que ser: nivel mínimo de alcohol n-butílico, niveles bajos de acetato de etilo-alcohol isopropílico y nivel alto de acetato de amilo.

GRÁFICA 8. Superficie de respuesta para eflorescencia, cuando el Alcohol n-butílico se encuentra en el nivel máximo = 1



En la gráfica anterior se muestra la superficie de respuesta para el modelo lineal, se observa que al tener un nivel máximo de alcohol n-butílico aunque los niveles de los otros disolventes sean altos o bajos el efecto de eflorescencia tiende a presentarse.

Por lo que si se desea que el efecto no se presente entonces el nivel de alcohol n-butílico debe ser mínimo.

Además de realizar el análisis de la tendencia de las gráficas y sus posibles predicciones también se selecciono la mejor formulación de los 20 experimentos, para ello se evaluaron por separado cada una de las variables dependientes y la que mejor describe las especificaciones deseadas fue = **experimento No. 18 aleatorio No. 16**

TABLA 36. Laca antimicótica: mejor formulación

PARÁMETRO	ESPECIFICACIONES	RESULTADO	
		EXPERIMENTO 18	ALEATORIO 16
DESCRIPCIÓN	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característicos.	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con un olor a plátano debido al acetato de amilo	
TIEMPO DE SECADO (s)	≤ 120	88.66	
VISCOSIDAD (cp)	36 – 44	40	
ADHERENCIA (% en peso)*	90- 100	72.20	
EFLORESCENCIA	NO PRESENTA	NO PRESENTA	
pH	6.0-7.0	7.0	

*Se estableció como la excelente adherencia una pérdida de peso ≤ 10 % y como buena 11-30 %.

Como podemos observar el experimento No. 18 (Aleatorio No. 16) reunió las características que se establecieron en un principio; es importante indicar que las especificaciones fueron establecidas en base a los posibles inconvenientes que se presentan en la aplicación de un agente antimicótico en forma de laca. La viscosidad es de 40 cp; ya que al adicionar cada uno de los componentes de la formulación, esta adquiere una consistencia viscosa que afecta las características pero representa una ventaja; ya que no se presentan problemas de derrames o desperdicio del producto. El tiempo de secado fue de 86.66 s por lo que en este producto la aplicación y secado serán rápidos y no obstaculizará las actividades del paciente.

La adherencia fue buena (72.2 %) dicha característica permitirá que el producto tenga contacto con la región lesionada y ejerza el efecto terapéutico.

No se presentó el efecto de eflorescencia; lo que demuestra que la laca no se tornará quebradiza y no se desprenderá fácilmente de la uña.

3.3 DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA: LACA QUERATOLÍTICA

Debido a fines prácticos una vez que se tuvo seleccionada la mejor formulación de la laca antimicótica, se sustituyó el principio activo, ácido salicílico/ácido láctico en vez de ketoconazol.

Esta formulación es el **experimento No. 18** pero ahora se ajustaron las cantidades de disolventes de manera que se llegara cbp 100 mL.

Se ajustaron las cantidades de los disolventes debido a que se realizaron pruebas preliminares, observándose que la laca al aplicarse se cristalizaba.

Lo relevante de esta parte es que se evaluaron las mismas variables que en la laca antimicótica, ahora comparándolo con un producto comercial.

Se omitió el nombre del producto comercial, ya que solo sirvió para fines demostrativos.

En las 4 pruebas que se llevaron a cabo se realizaron sólo por triplicado.

Los resultados de ambos productos tanto el comercial como el que se desarrollo se presentan a continuación:

3.3.1 Tiempo de secado (s)

TABLA 37. Tiempo de secado: laca queratolítica vs producto comercial

Laca queratolítica				Producto comercial			
1	2	3	Promedio	1	2	3	promedio
57"	67"	58"	74"	69"	90"	85"	81"

Al analizar los resultados se observa que la laca queratolítica tarda 74" en secarse uniformemente la película en comparación con la del producto comercial, aunque ambos productos se encuentran dentro de las especificaciones que se determinaron al inicio, se tendrá con el producto desarrollado una aplicación y secado rápido para evitar que el paciente deje de realizar sus actividades mientras se forma uniformemente la película asegurando desde el inicio una adherencia.

3.3.2 Viscosidad (cp)

La viscosidad se determino únicamente a la laca queratolítica y no al producto comercial debido a que el costo de dicho producto es elevado y no se tenían suficientes medios económicos para costear la compra del producto.

TABLA 38. Viscosidad: laca queratolítica

Laca queratolítica			
1	2	3	Promedio
70 cp	150 cp	70 cp	96.7 cp

La tabla anterior nos muestra la viscosidad promedio que se determino a la laca queratolítica, como ya se ha mencionado se utilizaron otras especificaciones del viscosímetro (aguja No. 3 factor 20) esto debido a que se sustituyeron varios componentes y las cantidades de los disolventes también variaron, por lo que se ve reflejado en la viscosidad.

Se tiene que mencionar que el producto comercial en su marbete indica que contiene colodión flexible lo que hace que se vuelva viscoso, por lo que se piensa que su viscosidad es moderada ya que si fuese muy viscoso se tendría dificultad al aplicar la laca y la formación de la película no fuese uniforme, por motivos que ya se mencionaron esta determinación no pudo ser comparada con la del producto comercial.

La viscosidad obtenida no cumple con las especificaciones que se plantearon pero se debe mencionar que al observarse la laca, esta es transparente, espesa, de coloración amarilla tenue.

3.3.3 Adherencia por peso (%)

TABLA 39. Adherencia por peso: laca queratolítica vs producto comercial

Laca queratolítica				Producto comercial			
1	2	3	Promedio	1	2	3	promedio
75.0 %	75.5 %	73.7 %	74.7 %	50 %	20.1 %	55.6 %	41.9 %

Lo que se busca con la adherencia es que esta sea lo suficientemente buena para asegurar que el producto realmente se quede sobre la superficie de la uña, al observar nuestros resultados vemos que la adherencia del producto comercial es menor al 50 % y comparándola con la laca queratolítica ésta es del 74.7 %, aunque no se conoce la composición del producto comercial se sabe que su base esta compuesta de colodión, por lo que se puede suponer que las modificaciones que se realizaron a las cantidades de disolventes fue lo que permitió una mayor adherencia ya que se disminuyo sustancialmente la cantidad de alcohol n-butílico así como la de acetato de amilo ambos disolventes con puntos de ebullición altos, en cambio el alcohol isopropílico y acetato de etilo tienden a evaporarse más rápido por que sus puntos de ebullición son más pequeños comparados con los anteriores; teniendo en cuenta que lo que se evapora son pequeñas cantidades de laca.

Esta característica permite que el producto tenga contacto con la región lesionada y poder permitir el efecto terapéutico.

3.3.4 Eflorescencia (-/+)

TABLA 40. Eflorescencia: laca queratolítica vs producto comercial

Laca queratolítica			Producto comercial		
1	2	3	1	2	3
1	0	0	1	1	1

Esta prueba prácticamente es visual; al analizar ambos productos se observa que el producto comercial presenta en casi toda la muestra una proporción de laca, una especie de película blanquecina que se observa en todo el portaobjetos, es todo lo contrario al observarse en la laca queratolítica ya que en ella no se distingue a simple vista. Otro indicador de este efecto es la prueba de adherencia ya que cuando se tiene una buena-excelente adherencia no se desprende fácilmente y se evita el que se produzca dicho efecto.

Por lo que la laca no se tornara quebradiza y no se desprenderá de la uña teniendo como resultado que se alcance el efecto terapéutico.

TABLA 41. Laca queratolítica: mejor formulación

PARÁMETRO	ESPECIFICACIONES	RESULTADO	
		EXPERIMENTO 18	ALEATORIO 16
DESCRIPCIÓN	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característicos.	Líquido transparente, espeso, ligera coloración amarilla, sin presencia de precipitados.	
TIEMPO DE SECADO (s)	≤ 120	74	
VISCOSIDAD (cp)	36 – 44	96.7	
ADHERENCIA (% en peso)*	90- 100	74.70	
EFLORESCENCIA	NO PRESENTA	NO PRESENTA	
pH	6.0-7.0	3.0	

*Se estableció como la excelente adherencia una pérdida de peso ≤ 10 % y como buena 11-30 %.

Aunque para el desarrollo de esta laca el experimento No. 18 (Aleatorio No. 16) no reunió las características que se especificaron debido a las modificaciones que se realizaron y que ya se han expuesto, es importante remarcar que los requerimientos establecidos son debido a los inconvenientes que se presentan en la aplicación de una laca. La descripción esta dentro del rango que se estableció aunque hay que tomar en cuenta que son otras cantidades de disolventes y sustitución de materia prima; la viscosidad es de 96.7 cp; la finalidad de esta variable es que no existen derrames o desperdicio del producto al momento de su envasado. El tiempo de secado fue de 74 s, lo que nos indica que el producto tendrá un secado rápido y no obstaculizará las actividades del paciente.

La adherencia fue buena (74.7 %) esta característica permitirá que el producto tenga contacto con la región de la uña lesionada y permita el efecto terapéutico.

No se presentó el efecto de eflorescencia, lo que nos indica que la laca al aplicarse no se tornará quebradiza y no se desprenderá fácilmente. Por último debemos mencionar que el pH fue de 3.0 debido a los ácidos que componen la laca queratolítica.

3.4 SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICÓTICA

Ambos productos desarrollados fueron sometidos a una evaluación microbiológica, esto con la finalidad de probar la actividad de *T. rubrum* vs la laca queratolítica y antimicótica, además de evaluarse de igual forma la base y diluciones de cada laca.

BASE Y LACA ANTIMICÓTICA

BASE Y LACA QUERATOLÍTICA

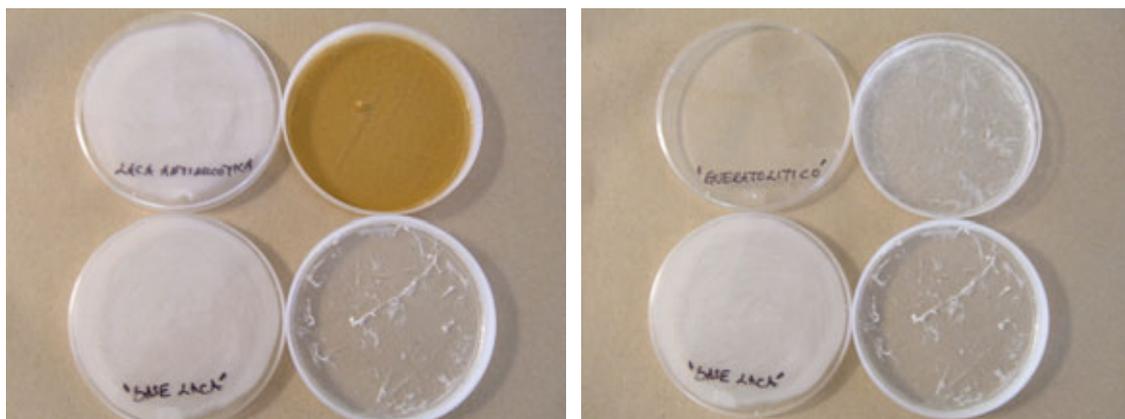


FIGURA 9. *T. rubrum* en agar papa dextrosa. **Izquierda:** Base y laca antimicótica. **Derecha:** Base y laca queratolítica

En la figura anterior se observa que base y laca tanto antimicótica como queratolítica no mostraron presencia de *T. rubrum* en agar papa dextrosa, lo que nos indica que ambos productos cumplieron con la función de inhibir al microorganismo.

T. rubrum se sembró en agar Sabouraud, ya que debido a su composición es el medio de elección para demostrar la presencia o ausencia de hongos; es importante indicar que se debe contar con un control positivo y negativo para comparar nuestros resultados con estos controles y así tener un criterio para dar una conclusión veraz y confiable. (ver FIG. 10)

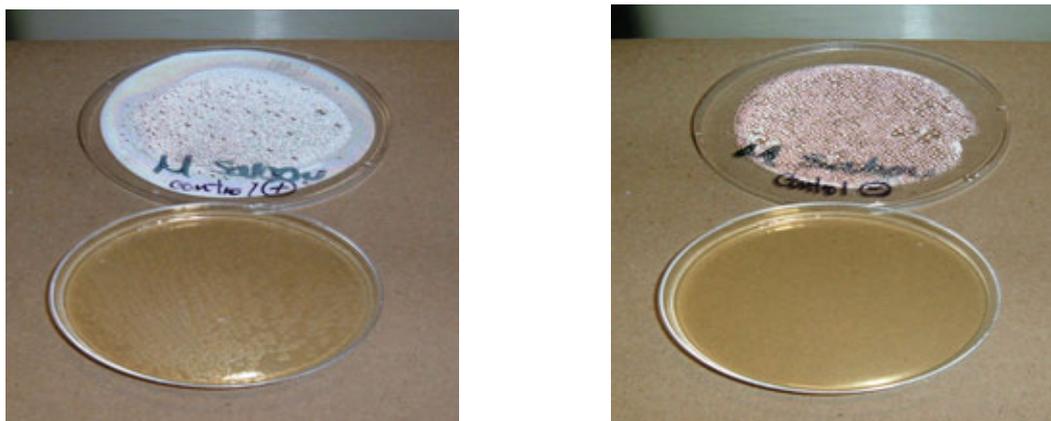


FIGURA 10. *T. rubrum* en agar Sabouraud. **Izquierda:** Control positivo. **Derecha:** Control negativo.

De igual forma se llevo a cabo la evaluación de las diluciones de la base y laca de ambos productos, esto con la finalidad de encontrar un posible crecimiento de colonias en concentraciones bajas de producto queratolítico y antimicótico. (ver FIG. 11 y 12)

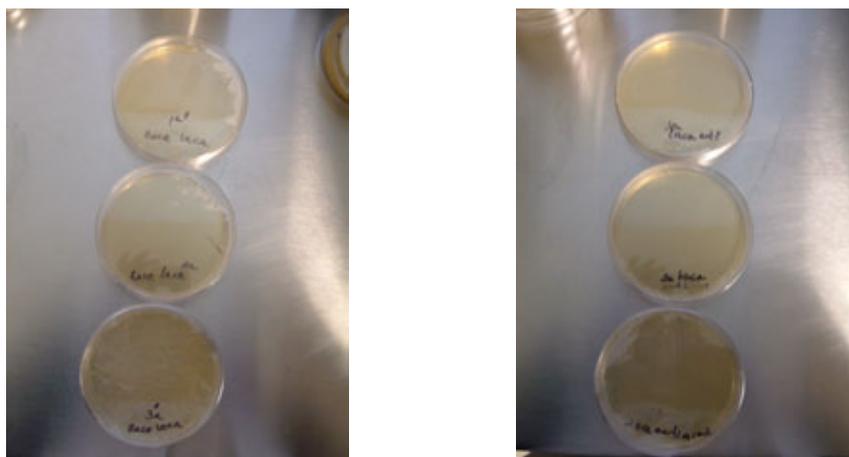


FIGURA 11. *T. rubrum* en agar Sabouraud. **Izquierda:** 3 diluciones de la base. **Derecha:** 3 diluciones de la laca antimicótica.

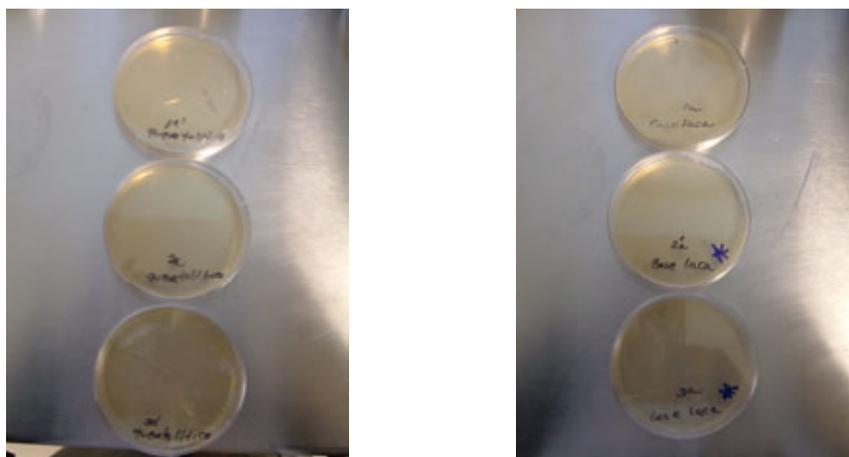


FIGURA 12. *T. rubrum* en agar Sabouraud. **Izquierda:** 3 diluciones de la base. **Derecha:** 3 diluciones de la laca queratolítica.

Al observar las figuras nos muestran que no existe la presencia del microorganismo *T. rubrum* en ambas lacs así como en sus respectivas diluciones, lo que indica que tanto la laca queratolítica como antimicótica tienen un efecto positivo en contra de *T. rubrum*, microorganismo que ocasiona onicomicosis, y es el agentes etiológico más representativo que en la actualidad se trata de controlar en México.

3.5 ACONDICIONAMIENTO DE LACAS

A las lacas queratolítica y antimicótica se les realizó un acondicionamiento de producto final, con el propósito de brindar un aspecto aceptable y sea de fácil manejo entre los pacientes.

Se espera una aceptación por parte de los pacientes y consideren a los nuevos productos farmacéuticos como una alternativa médica.



FIGURA 13. Laca queratolítica. **Izquierda:** envase primario.

Derecha: envase secundario.



FIGURA 14. Laca antimicótica. **Izquierda:** envase primario.

Derecha: envase secundario.



FIGURA 15. Izquierda: envase primario y secundario de laca queratolítica. Derecha: envase primario y secundario de laca antimicótica.



FIGURA 16. Laca queratolítica y antimicótica.

3.6 CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años, con padecimiento de onicomicosis en la uña del dedo pulgar del pie derecho.

Tratamiento: Aplicar los productos terapéuticos para onicomicosis, de acuerdo a las instrucciones que se indican en los envases de cada producto.



FIGURA 17. Antes de la aplicación del tratamiento contra la onicomicosis



FIGURA 18. A 30 días de usar el tratamiento contra la onicomicosis

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental se concluye lo siguiente:

- ✓ Se desarrollaron 2 productos en forma de laca que contienen 3 principios activos: un queratolítico (Ácido Salicílico, Ácido Láctico) y un antimicótico (Ketoconazol) para el tratamiento de la onicomiosis.
- ✓ Aplicando el modelo estadístico SIMPLEX-LATTICE se puede desarrollar una formulación y evaluar factores para generar posibles predicciones para optimizar el producto.
- ✓ Mediante la aplicación de Diseño de Experimentos (Modelo Simplex Lattice), podemos determinar el efecto que tienen los componentes en las características de la forma farmacéutica y también establecer las condiciones óptimas de cada componente.
- ✓ Para la laca antimicótica y teniendo como respuesta la viscosidad se pudo determinar un modelo matemático que explique el comportamiento de los resultados, en este caso fue el Modelo Cuadrático.
- ✓ Para las otras respuestas, no se encontró un modelo matemático que pudiera explicar el comportamiento de los resultados, esto se puede deber a que existen otros factores (componentes de la formulación) no evaluados que influyen en las respuestas); aunque se tomo el modelo más cercano para cada respuesta sólo con fines ilustrativos.
- ✓ Revisando los resultados y comparándolos con las especificaciones establecidas para una formulación óptima, se pudo seleccionar el mejor experimento, el cual fu el **No. 18**; el cual si cumplió con lo requerido.

- ✓ Para la laca queratolítica se escogió la formulación No. 18 de la laca antimicótica y se sustituyeron los principios activos, se comparo dicho producto con uno comercial.
- ✓ Comparando ambos productos: laca queratolítica y producto comercial se observo que el queratolítico presento ventajas en las variables evaluadas (tiempo de secado, adherencia por peso, eflorescencia).
- ✓ Ambos productos desarrollados han generado la evidencia indicando que tienen ventaja con respecto a los existentes en el mercado, además de la factibilidad de fabricar una forma farmacéutica y lanzarla al mercado como innovadora.
- ✓ La formulación No. 18 cumple con los parámetros que se establecieron para la laca antimicótica. Con las siguientes especificaciones:

PARÁMETRO	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con un olor a plátano debido al acetato de amilo
TIEMPO DE SECADO (s)	88.66
VISCOSIDAD (cp)	40
ADHERENCIA (% en peso)*	72.20
EFLORESCENCIA	NO PRESENTA
pH	7.0

- ✓ Los parámetros que se determinaron para la laca queratolítica. Son los siguientes:

PARÁMETRO	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Líquido transparente, espeso, ligera coloración amarilla, sin presencia de precipitados.
TIEMPO DE SECADO (s)	74
VISCOSIDAD (cp)	96.7
ADHERENCIA (% en peso)*	74.70
EFLORESCENCIA	NO PRESENTA
pH	3.0

ANEXOS

ANEXO 6.1 Unidades equivalentes del *poise*

POISE	SISTEMA DE MEDICIÓN	EQUIVALENCIA	UNIDADES
	Sistema Cegesimal de Unidades		
1	1	1:1	dinas/cm ² seg ⁻¹
1	1	1:1	g/cmseg ⁻¹
	Sistema Internacional		
10	1	10:1	Newton/m ² seg ⁻¹ ó Pascal*seg

ANEXO 6.2 Especificaciones del viscosímetro BROOKFIEL RV

VISCOSÍMETRO BROOKFIEL RV	ESPECIFICACIONES	
PARAMETROS		
Velocidad	50	50
Aguja	2	3
Factor de conversión	8	20

ANEXO 6.3 Pérdida de la película (%) en peso

ADHERENCIA	PÉRDIDA DE LA PELÍCULA (%) EN PESO	PUNTUACIÓN
Excelente	0-10	4
Buena	11-30	3
Regular	31-45	2
Mala	Mayor de 45	1

ANEXO 6.4 Escala de McFarland. Preparación e interpretación

Clave de tubo	BaCl₂ 1.0% MI	H₂SO₄ 1.0% MI	Número aproximado de bacterias representadas X 10⁶/ mL D.O.
1	0.1	9.9	300
2	0.2	9.8	600
3	0.3	9.7	900
4	0.4	9.6	1,200
5	0.5	9.5	1,500
6	0.6	9.4	1,800
7	0.7	9.3	2,100
8	0.8	9.2	2,400
9	0.9	9.1	2,700
10	1.0	9.0	3,000

ANEXO 6.5 Tabla de FISHER. Valores críticos de La distribución F

V ₂	V ₁								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

Reproducida de la tabla 18 de *Biometrika Tables for Statisticians*, Vol. I, con autorización de E.S. Pearson y Biometrika Trustees.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valsecia, Mabel. Farmacología 2004. (Disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas4to/35_antimicoticos.pdf)
2. Padilla, María del Carmen. Micosis superficiales. Revista Facultad Medicina UNAM 2003; 46 (4): p.p. 134-137.
3. Del Palacio, Amalia; M. Garau; M.S. Cuétara. Tratamiento actual de la dermatofitosis. Revista Iberoamericana de Micología 2002; 19: p.p. 68-71.
4. Bonifaz, Alexandro. Micología Médica Básica; 2ª edición. Méndez Editores. México 2000. p.p. 35-44, 60-62.
5. Capítulo II. Antecedentes históricos. (Disponible en: <http://www.unab.edu.sv/bvirtual/10529/capituloII.pdf>)
6. López, Martínez Rubén; L.J. Méndez-Tovar; F. Hernández-Hernández; R. Castañón-Olivares. Micología Médica: Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio; 2ª edición. Editorial Trillas. México 2004. p.p. 31-32.
7. Fernández, Torres Belkys. Sensibilidad antifúngica de los dermatófitos. Tesis doctoral. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira i Virgili. Reus España 2005. 119 p.
8. Vázquez del Mercado, Elsa; R. Arenas Guzmán. Datos epidemiológicos y etiológicos de las micosis superficiales en los niños de un servicio de dermatología de la ciudad de México. Dermatología Revista Mexicana 2004; 48: p.p. 295-299.
9. González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C. Systemic antifungal therapy for *Tinea capitis* in children. (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
10. Asz, Sigall Daniel; R. Arenas. *Epidermophyton floccosum* causa de dermatofitosis: Experiencia de 24 casos estudiados en 10 años. Dermatología Revista Mexicana 2004; 48: p.p. 67-70.
11. Crawford F, Hollis S. Tratamientos tópicos para las infecciones sicóticas de la piel y de las uñas del pie. (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
12. Bell-Syer SEM, Hart R. Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Tratamientos orales para la micosis cutánea del pie. (Cochrane Review). In: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.

13. Miranda, Roman M.A. Onicomycosis. Cuaderno de Divulgación Científica. Revisión bibliográfica. Facultad de Medicina UAEM. p.p. 1-6.
14. Murdan, Sudaxshina. Review: Drug delivery to the nail following topical application. International Journal of Pharmaceutics 2002; 236: p.p. 1-26.
15. Hernández, Salazar Amparo; P. Carbajal-Pruneda; R. Fernández Martínez; R. Arenas. Dermatofitosis por *Trichophyton rubrum*: Experiencia de 10 años (1996-2005) en un servicio de dermatología de un hospital general de la ciudad de México. Revista Iberoamericana de Micología 2007; 24: p.p. 122-124.
16. Bell, Smythe Allison; M. Asbati; Y. Díaz; E. Caballera. *Candida* como agente causal de onicomycosis en pies. Dermatología Venezolana 2004; 42 (1): p.p. 25-29.
17. Lavallo, Pedro; M.C. Padilla; S. Reynoso; A. Elizondo; A. Hernández. *Microsporum gypseum*, su aislamiento del suelo y de dermatofitosis humanas, las minitiñas de *Microsporum gypseum*. Dermatología Revista Mexicana 2002; 46 (3): p.p. 101-107.
18. Lloret, Caballeria Ana; C. Segura-Martínez; M. Bosque-Vall. *Microsporum canis*: características y diagnósticos. Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (Disponible en: [http:// www.seimc.org/control/revi_Mico/dermatof.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Mico/dermatof.htm))
19. Padilla, Desgarenes María del Carmen; B. Bengoa-Inzunza. Onicomycosis por mohos. Dermatología Revista Mexicana 2004; 48: p.p. 237-241.
20. Wilkinson J. B.; Moore R. J. Cosmetología de Harry; Ediciones Díaz Santos. México 1990. Pp. 403 – 409, 418 – 430, 783 – 806.
21. Mellado, Emilia; M. Cuenca-Estrella; J.L. Rodríguez-Tudela. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2002; 20 (10): p.p. 523-530.
22. Méndez, Tovar Luis Javier; P. Manzano-Gayosso; V. Velásquez-Hernández; B. Millán-Chiu; F. Hernández-Hernández; R. Mondragón-González; R. López-Martínez. Resistencia a compuestos azólicos de aislamientos clínicos de *Trichophyton* spp. Revista Iberoamericana de Micología 2007; 24: p.p. 320-322.

23. Lumbreras, Carlos; M. Lizasoain; J.M. Aguado. Antifúngicos de uso sistémico. *Enfermedades Infecciosas de Microbiología Clínica* 2003; 21 (7): p.p. 366-380.
24. Llambrich, Alex; M. Lecha. Tratamiento actual de la onicomicosis. *Revista Iberoamericana de Micología* 2002; 19: p.p. 127-129.
25. Arce, Martín; R. Arenas. Itraconazol: un derivado triazólico bajo la prueba del tiempo en el tratamiento de las micosis. *Dermatología Revista Mexicana* 2002; 46 (1): p.p. 23-27.
26. Idigoras, Viedma Pedro; J. Larruskain-Garmendia; J. Mendiola-Arza. Onicomicosis: diagnóstico y tratamiento. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 32 (2008). P.p 83 – 92.
27. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-001-SSA1-93
28. Alfonso, R. Gennaro. Remington Farmacia; 20^a edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina 2003. p.p. 388, 853, 1178, 1179, 1410, 1423, 2158, 2159, 2162, 2163.
29. Rowe, Raymond C. Hanbook of pharmaceutical excipient; 5^a edición. Pharmaceutical Press. London 2006. p.p 32-34, 81, 82, 268, 269, 371, 372, 381, 382, 690, 691.
30. Hawley. Diccionario de química y de productos químicos; Ediciones Omega. España 1993. p.p 24, 59, 164, 265, 881, 882.
31. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. PLM S.A de C.V. 52^a edición. TOMO I y II. Thomsonplm. México 2006. p.p. 1347, 3478, 3479.
32. Goodman & Gilman. Las bases farmacéuticas de la terapéutica; TOMO I y II. 10^a edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México 2003. p.p. 707-714, 1317, 1318.
33. THE MERCK INDEX. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 40^a edición. Whitehouse Station New Jersey USA 2006. p.p. 5302, 8327.
34. P.R. VADEMECUM México 2000.
35. Montgomery, Douglas C. Diseño y análisis de experimentos; 2^a edición. Editorial Limusa Wiley. México 2002. p.p 472-476.

36. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 8ª edición. TOMO I. México 2004. p.p. 489, 490, 518.
37. Hammer, K.A.; C.F. Carson; T.V. Riley. *In Vitro* activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50: p.p. 195-199.
38. Pujol, Guarro J.; C. Llop; L. Soler; J. Fernández-Baltazar. Comparison study of broth macrodilution and microdilution antifungal susceptibility test for the filamentous fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40 (9): p.p. 2106-2110.