



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: Formas farmacéuticas de**  
**administración unguar**

Autor: Ana Rodríguez Palencia

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2018

## 1. RESUMEN

Los problemas en las uñas son bastante habituales en la mayor parte de la población, pero los tratamientos que existen actualmente no tienen una alta tasa de éxito. Debido a la naturaleza hiperqueratótica de la uña, las formulaciones farmacéuticas en forma de cremas, geles y lociones son incapaces de penetrar en la placa de la uña y los tratamientos con lacas de uñas son demasiados prolongados. En este trabajo se resumen los problemas más habituales que afectan a las uñas y se centra en las diferentes formas farmacéuticas de administración ungueal que existen actualmente para su tratamiento, analizando sus características y sus ventajas e inconvenientes.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### a. Características de la uña

La placa de la uña humana está compuesta por capas de células queratinizadas, aplastadas, fusionadas en una masa densa pero algo elástica. Tiene 0.5-1.0 mm de grosor y crece distalmente desde la matriz a una tasa de aproximadamente 2-3 mm por mes. En los ancianos la velocidad de crecimiento es menor, mientras que en los niños es mayor. En las uñas de los pies el crecimiento es más lento, aproximadamente la mitad que en las uñas de las manos.

La uña se compone principalmente de queratinas duras con alto contenido en azufre y presenta proteínas fisicoquímicamente estables, escasamente solubles en agua. Además, la uña tiene un contenido lipídico mucho menor que el del estrato córneo de la piel y, por tanto, muestra un comportamiento totalmente diferente de la absorción habitual de fármacos en la piel. [1]

### b. Anatomía de la uña

La uña está formada por la matriz, la placa y el lecho ungueal:

- La matriz es la raíz de la uña y la lúnula, la parte distal de la matriz, visible en muchas personas con un color diferente al resto de la uña.

- La placa ungueal es lo que normalmente conocemos como uña. Está formado por una serie de capas con diferentes células córneas que forman un conglomerado. La placa ungueal está rodeada por el perioniquio, constituido por los pliegues ungueales proximal y laterales.
- El lecho ungueal es el tejido conectivo adherente que está debajo de la placa ungueal. El hiponiquio es la zona que marca la transición entre el lecho ungueal y el pulpejo del dedo, donde empieza el borde libre de la uña. [2]

c. Permeabilidad de las uñas

La permeabilidad ungueal es generalmente deficiente, aunque aumenta cuando la uña está hidratada. En general, la permeabilidad de las uñas enfermas es sustancialmente menor que la de las uñas sanas debido a que la uña enferma es más gruesa, éste es uno de los problemas a los que se enfrentan los antifúngicos tópicos. [3]

El contenido de agua es un indicador de las condiciones físicas de las uñas, pero también es un factor importante que influye en las propiedades físicas de las uñas, aunque estudios recientes no encontraron ninguna relación entre el contenido de agua de la placa de la uña y su fragilidad. Sin embargo, el contenido en lípidos y queratina son los factores que más influyen en la cohesión de la placa ungueal.

d. Factores que influyen en el transporte transungular:

Factores	Efectos
<b>Peso molecular permeable</b>	La permeabilidad decrece con un incremento en el peso molecular
<b>Coefficiente de partición permeable</b>	No existe relación entre la lipofilia y la permeabilidad
<b>Solubilidad en agua permeable</b>	El flujo máximo generalmente aumenta con la solubilidad
<b>Vehículo/cosolvente</b>	Efectos combinados
<b>pH del vehículo</b>	Afectan a la disociación ácida del permeante y la permselectividad a pH 1-10. A pH >10 se produce un cambio estructural de la uña

Varios estudios han afirmado que sólo los fármacos con alta solubilidad y tamaño molecular pequeño son buenos candidatos para la administración trans-ungular. [3]

e. Trastornos en las uñas

Dentro de las afecciones que pueden sufrir las uñas, las más habituales son la onicomicosis y la psoriasis.

La psoriasis ungueal afecta hasta al 50 % de los pacientes con psoriasis y se estima que del 80 al 90% de los pacientes con psoriasis tienen uñas afectadas en algún momento de su vida. Es dolorosa y afecta mayoritariamente a las uñas de los dedos de las manos. El tratamiento de psoriasis ungueal se enfoca en mejorar aspectos funcionales y psicosociales de la enfermedad, ya que en la actualidad no existe tratamiento curativo. El tratamiento por vía tópica es la terapia primaria para la psoriasis de la piel, sin embargo su uso en las uñas no está muy documentado y la prueba de su efectividad en distrofias de uñas es una extrapolación de las ventajas consideradas para tratar lesiones de la piel. A fin de ser efectiva, la droga deberá penetrar a través de la placa de la uña para alcanzar al lecho de la uña y la matriz objetivo. [4]

Los síntomas de la psoriasis ungueal (PU) son inespecíficos, aunque se observan una serie de síntomas característicos:

- Uñas con cavidades (“pitting”). Son depresiones puntiformes o irregulares sobre la superficie del cuerpo de la uña. [5]
- Leuconiquia o presencia de manchas blancas en la uña.
- Decoloración del lecho ungueal (en forma de gotas de aceite) [6]
- Hiperqueratosis subungueal

La onicomicosis es una enfermedad fúngica de la uña muy habitual, ya que afecta del 10-40% de la población, y en aproximadamente el 80 % de los casos de onicomicosis, la infección afecta a las uñas de los pies. Los síntomas de esta enfermedad incluyen láminas ungueales separadas, engrosadas, endurecidas y ásperas [5]. La onicomicosis resulta en la decoloración de las uñas de los dedos y de los pies que con frecuencia se ve acompañada de dolor al aplicar presión sobre la uña infectada. [7]

La existencia de una onicomicosis es fácil de detectar a partir de las manchas blanquecinas que aparecen en la superficie de la uña. Sin embargo, para un correcto diagnóstico será siempre necesario la realización de una prueba microbiológica para identificar el tipo de hongo que la causa, ya que el tratamiento será diferente en cada caso.

#### Clasificación de las OM:

1. Según el agente causal: Las OM pueden estar producidas por tres tipos de hongos:
  - a. Dermatofitos. La especie más frecuentemente aislada es *Trichophyton rubrum*. Al comienzo se afecta superficialmente la uña, empezando por el borde lateral o distal. Es un proceso lento que finaliza cuando la uña está afectada en su totalidad. Se produce en usuarios de instalaciones donde la humedad y caminar descalzo favorecen su transmisión. La lesión afecta casi siempre a las uñas de los pies.
  - b. Levaduras. Afectan generalmente a las uñas de la mano produciendo dolor, enrojecimiento, y a veces supuración por la zona de la matriz de la uña y el repliegue subungueal. Frecuentemente se produce una infección mixta con la asociación de *Candida albicans* y *Candida parasilopsis*. Cuando la onicomicosis es producida por *Candida albicans*, afecta mayoritariamente a las uñas de las manos en individuos inmunocompetentes. [8]
  - c. Hongos no dermatofitos. Están producidas por hongos saprofitos ambientales oportunistas con poca capacidad queratinolítica, entre ellos: *Aspergillus spp* y *Fusarium spp*. Afecta tanto a uñas de las manos como de los pies.
2. Según la clínica de las OM:
  - a. OM subungueal distal y lateral (OSDL): Es la más frecuente y está casi siempre causada por dermatofitos (*T.rubrum*), generalmente en las uñas de los pies. Afecta inicialmente al hiponiquio y los bordes laterales, extendiéndose en dirección proximal y produciendo hiperqueratosis subungueal. Cuando llega a la matriz, la uña puede desprenderse.
  - b. OM superficial (OS): Es debida casi siempre a *T. mentagrophytes*. Es mucho menos frecuente que la OSDL y afecta a la superficie de la uña, dónde aparecen parches de color blanquecino. Se presenta más frecuentemente en las uñas de los pies.

- c. OM proximal subungueal (OPS): el hongo (principalmente *T.rubrum*) penetra a través del pliegue ungueal proximal e invade la superficie inferior de la placa de la uña recién formada, produciendo una decoloración blanca en el área de la lúnula. No se acompaña de paroniquia. Generalmente aparece en pacientes con SIDA, enfermedad vascular periférica o diabetes, que deben ser investigadas cuando se diagnostica este tipo de OM.
- d. OM endonyx (OE): causada por *T. soudanense*. En EO, hay menos engrosamiento y opacificación de la placa de la uña, aunque esta última presenta picaduras y se producen divisiones lamelares en el extremo distal de la placa, lo que hace que esta última sea friable y se parta.
- e. OM con distrofia total (ODT): cualquiera de las anteriores, particularmente la OSDL, puede progresar a esta forma clínica con destrucción total de la placa ungueal. [2]

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer las formas farmacéuticas que se utilizan actualmente para la administración ungueal de fármacos, de tal forma que se puedan conocer las ventajas y desventajas de cada forma farmacéutica y la forma de tratamiento en cada una de ellas

### 4. METODOLOGÍA

En este trabajo se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con el tratamiento de las uñas. Se han seleccionado aquellos artículos en los que se describen las propiedades tecnológicas. Se ha empleado como base de datos PubMed utilizando las palabras claves “nails”, “Onychomycosis”. Para el apartado de discusión y resultados se ha procedido a realizar una búsqueda en la oficina española de patentes y marcas (OEPM), con las palabras claves: “onicomicosis” y lacas de uñas y se han seleccionado aquellas publicaciones a partir del año 2000. Por último se ha realizado una búsqueda bibliográfica en google patents, con las palabras claves “nails”, “treatment”, “nails lacquers”, “topical treatment”, “nail fung conditions”

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a que el problema ungueal más habitual es la onicomicosis, éste trabajo se centra en las formas farmacéuticas de administración ungueal que se pueden utilizar en su tratamiento.

Se han realizado varios intentos de tratar eficazmente los hongos de las uñas, todos ellos con éxito limitado. Existen tres formas de tratamiento de las onicomicosis: sistémico, quirúrgico o químico y tópico.

- Tratamiento sistémico: el medicamento se administra por vía oral, el principio activo se absorbe por la circulación sistémica y una pequeña fracción llega a la uña. Se recomienda en onicomicosis con afectación superior al 50 % de la lámina ungueal y cuando la administración de antifúngicos por vía tópica no ha sido efectiva. [9]. Sus principales problemas son: presencia de múltiples efectos adversos, interacciones con otros fármacos [3], requiere una terapia farmacológica de varios meses por lo que el cumplimiento por parte del paciente disminuye [10] y la recurrencia del proceso infeccioso es alta [3]. Se suele usar la combinación de dos antifúngicos ya que incrementa el espectro antimicótico al usar moléculas con sinergia y mecanismos de acción diferentes. Se han descrito los tratamientos con itraconazol y terbinafina como los más efectivos por su balance positivo coste/beneficio. [9]
- Tratamiento quirúrgico o químico: La extracción de la uña es una medida que la mayoría de las personas que padecen onicomicosis preferirían evitar debido al dolor e incomodidad asociados a la intervención quirúrgica [10]. Se suele usar en casos que no pueden ser tratados por vía oral, aunque siempre acompañado de tratamientos tópicos [2], ya que compuestos como el miconazol y el ketoconazol han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la onicomicosis tras la extracción de la uña [5].
- Tratamiento tópico: Se aplica un agente antimicótico de forma local en las uñas. Es el que se prefiere ya que no es tan agresivo, no posee muchos efectos secundarios y actúan de forma local sobre la infección de la uña. [11], aunque presente como inconveniente la escasa penetración del fármaco en la matriz de la uña y en la uña. Éste trabajo se centra en conocer más acerca del tratamiento tópico de trastornos que afecten a las uñas.

a. Características de las formulaciones unguales tópicas

Para tratar correcta y eficazmente una infección ungueal producida por hongos dermatofitos es importante tener en cuenta la potencia o efectividad de los antifúngicos, la edad del paciente, la forma farmacéutica utilizada, la extensión y el tiempo de evolución de la infección. La eficacia del tratamiento también depende del área de la uña afectada y de problemas derivados de la estructura de la uña. [9]

Para elegir adecuadamente un tratamiento para la onicomycosis hay que valorar principalmente las características farmacodinámicas del antifúngico, ya que debe ser capaz de difundir por toda la masa ungueal. Esta propiedad depende del vehículo utilizado y de la vía de administración elegida. El antifúngico debe permanecer retenido allí en concentración suficiente como para garantizar el cese de la actividad invasiva del hongo. [9]

La monoterapia tópica se indica en:

- Infecciones leves, donde unas pocas uñas están afectadas, pero la matriz de la uña no está involucrada.
- Niños menores de 2 años, debido a que sus uñas son más finas.
- Casos donde el tratamiento sistémico está contraindicado o desaconsejado. [3]

La terapia tópica debe de ser considerada en primer lugar debido a sus escasos efectos secundarios [12]. Está indicada en candidiasis ungueales, aunque se puede utilizar en casos de *tinea unguium* (OM superficial blanca y OSDL incipiente que afecte a menos del 50% de la superficie de la placa ungueal), en micosis superficiales por hongos oportunistas y como complemento a los tratamientos sistémicos. Todos los antimicóticos actúan en distintas fases de la síntesis del ergosterol. Se han utilizado también preparados químicos con propiedades antifúngicas, antisépticas y a menudo queratolíticas como el ácido benzoico, el peróxido de benzoilo o el ácido salicílico, en los que hay evidencia de su ineficacia. [2]

b. Inconvenientes de las formulaciones ungulares tópicas:

- La difusión del principio activo a través de la superficie de la uña es muy reducida.
- El principio activo carece del poder penetrante necesario para alcanzar directamente la infección fúngica [7]
- La duración del tratamiento es bastante prolongada, aunque depende de la intensidad, de la localización de la infección y de la superficie de uña afectada [10].
- El 85% de las onicomicosis son incapaces de responder al tratamiento tópico. [9]
- Se estima que la tasa de cumplimiento del tratamiento es tan solo del 51%

c. Principios activos más utilizados:

La capacidad de desarrollar actividad antifúngica va a variar según la familia química del fármaco, debido a que algunos son fungicidas, mientras que otros se comportan como fungistáticos (sólo producen el cese del desarrollo del hongo).

- Amorolfina: Es un fungicida de amplio espectro. 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. El prurito y la dermatitis de contacto son sus principales efectos secundarios. La amorolfina parece el tratamiento tópico más efectivo hasta el momento, aunque no hay estudios comparativos entre el tratamiento tópico con amorolfina y con tioconazol.
- Tioconazol: Es fungistático y de amplio espectro. Pertenece a la familia de los azoles y actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol. Hay trabajos publicados sobre la eficacia del tioconazol con tasas de curación muy variables (del 20 hasta el 70%). [2]
- Ciclopirox: Es una hidroxipiridona, por lo que tiene como característica su elevada potencia fungicida incluso en células que no crecen. Además es efectivo contra bacterias gram positivas y gram negativas, por lo que es bastante útil en onicomicosis que concurren con infecciones bacterianas secundarias. [13]

Para garantizar una terapia tópica exitosa, la droga debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Agente antifúngico altamente eficaz
- Vehículo que garantiza la adhesión de la formulación en las uñas
- Sistema de administración de fármacos por vía ungular adecuado que proporciona un alto gradiente de concentración y libera de manera óptima el fármaco del vehículo
- Sustancia farmacológica que penetra rápidamente en la lámina ungueal
- Concentración del principio activo fungicida en el sitio de la infección
- Facilidad y conveniencia de la aplicación [13]

Los resultados de diversos estudios muestran que, en el caso de la terapia de graves onicomycosis, la combinación de un preparado de laca tópico con una administración sistémica de itraconazol o terbinafina es claramente superior a la monoterapia con itraconazol y terbinafina. Los resultados obtenidos hasta el momento apuntan a que la tasa de fracasos en el caso de la terapia sistémica de onicomycosis se puede reducir considerablemente por la terapia de combinación con un preparado de laca que contiene un agente antimicótico tópicamente eficaz y un agente antimicótico eficaz aplicado de forma sistémica. [14]

Desventajas del tratamiento combinado con un agente antimicótico tópico y uno sistémico en la terapia de onicomycosis:

- Carga sistémica, que puede dar lugar a reacciones adversas.
- Escasa cantidad del principio activo antifúngico sistémico que alcanza las uñas de los pies o de las manos.
- Métodos muy costosos y drásticos. [14]

d. Formas farmacéuticas de administración ungular

Existen diferentes tipos de formulaciones tópicas ungulares, a continuación, describiré los siguientes:

- I. Soluciones
- II. Lacas de uñas
- III. Semisólidos:

- a. Geles
- b. Ungüento
- c. Cremas

IV. Películas y parches

V. Polvos

### **I. Soluciones para uñas**

Las soluciones para uñas son preparados altamente concentrados de uno o más principios activos en un solvente adecuado. Las soluciones se aplican en la superficie de la uña con la ayuda de un cepillo y se dejan secar, aunque a diferencia de las lacas de uñas, la solución así aplicada puede no formar una película insoluble en la superficie de la uña. Cuando la solución para uñas es una solución concentrada acuosa o alcohólica antimicrobiana formulada en un vehículo volátil, se le denomina pintura. [3]

Algunas de las soluciones indicadas para el tratamiento tópico de la onicomycosis incluyen solución de tioconazol, solución de ácido undecilénico y solución de salicilato.

En general, se piensa que la eficacia de las soluciones tópicas se ve obstaculizada por la escasa penetración de los principios activos en la uña, por lo cual la mayoría de estos agentes se sugieren para su uso después de procedimientos de avulsión ungueal quimio-mecánica, debido a que mejora la eficacia.

En una patente registrada en 2002, se profundizó sobre una invención cuya composición era el 75% en peso de alcohol (metanol, etanol, propanol, butanol y similares) y 25% en peso de ácido carboxílico (ácido fórmico, acético, propiónico, butírico y pentanoico). Ambos se mezclaban generando una solución homogénea de baja viscosidad, por lo que la penetración a través de la uña será bastante alta. Las soluciones se deben almacenar en un recipiente adecuado debido a que los compuestos son de bajo peso molecular y por tanto, son volátiles. La composición de la solución es bastante estable, por lo que los tiempos de almacenamiento pueden ser bastante prolongados. Ésta solución trató eficazmente infecciones en uñas causadas por un hongo, sobre todo en infecciones que no son una lesión abierta. Se puede aplicar de varias maneras: mediante el barnizado de las uñas, mediante un cuentagotas o mediante formas de dosificación unitaria. [7].

Ventajas:

- ✓ Baja viscosidad de la preparación permite la penetración a través de las uñas y debajo de las mismas, por lo que es bastante eficaz a la hora de acabar con el hongo y sus esporas.
- ✓ La composición de esta invención es capaz de desplazar la humedad presente bajo las uñas, con lo que crean un ambiente hostil para el crecimiento fúngico.
- ✓ Administración ocasional de la solución.
- ✓ Los componentes de la composición se encuentran fácilmente disponibles y son económicos. [7]

En otra patente reciente se describe la preparación de una solución que consiste en la mezcla de agentes, que tienen una acción sinérgica: urea y ácido láctico o urea y etoxidiglicol. Ésta mezcla de agentes hace posible que el principio activo tenga mejor biodisponibilidad sobre la uña, para aplicación ungueal y periungueal para uso farmacéutico o cosmético, por lo que los resultados muestran que las combinaciones de agentes como urea y etoxidiglicol o urea y ácido láctico aumentan sinérgicamente el paso del agente activo a través de la uña. [15]. Respecto a la efectividad, se apreció una reducción significativa en hiperqueratosis después de 3 meses de tratamiento. [4]

## **II. Lacas de uñas**

Las lacas de uñas son las formulaciones tópicas preferidas para el uso en el tratamiento de onicomycosis debido al largo tiempo de residencia del fármaco en la uña y al aspecto estéticamente agradable. [3]

Las lacas medicamentosas se aplican en la placa de la uña con un pincel, depositan una película polimérica insoluble en agua sobre la superficie de la placa de la uña. Al evaporarse el disolvente, la concentración del fármaco en la película polimérica será mucho mayor que en la laca de uñas. La alta concentración de fármaco en la película polimérica promueve la administración trans-ungular, debido al mayor gradiente de difusión creado a través de la placa ungueal. Además, la película polimérica oclusiva formada cuando el disolvente se ha evaporado reduce la pérdida de agua de la superficie de la placa de la uña, por lo que se produce la hidratación de las capas superiores de la placa ungueal y, por tanto, se promueve la difusión del fármaco en el lecho ungueal. El residuo de la película de laca actúa como un depósito de fármaco, lo que permite que el

fármaco antifúngico permanezca en contacto con la placa insertada durante un largo período.

La película polimérica que contiene el fármaco se puede considerar como un sistema de liberación controlado por matriz en el que el fármaco se disuelve o se dispersa uniformemente en la película polimérica. La liberación del fármaco a través de una superficie planar se regirá por la ley de difusión de Fick:  $J = -D \frac{dc}{dx}$ , donde D es el coeficiente de difusión del fármaco en la película polimérica y dc es la diferencia en la concentración a lo largo de la longitud del camino difusional de dx. El grosor (dx) o la longitud del camino difusional aumenta con el tiempo a medida que la superficie de la película adyacente a la uña se agota del fármaco. [3]

La difusión del fármaco en la placa ungueal depende de la solubilidad del fármaco en la película polimérica, la solubilidad del fármaco en la uña, el coeficiente de difusión del fármaco en la película polimérica, el coeficiente de difusión de la droga en la placa de la uña, y el contenido de la droga en la película polimérica. Por lo tanto, todos estos factores deben ser considerados durante el desarrollo de la formulación de una laca de uñas para optimizar la entrega de fármacos de forma ungueal y trans-ungueal. Además, la formulación de la laca de uñas debe ser química y físicamente estable. [3]

Las lacas de uñas convencionales tienen una serie de componentes, que deben ser compatibles entre sí:

- Agente terapéutico
- Disolventes: incluyen tolueno, butilo, acetato de etilo o alcohol isopropílico. Se evapora de forma rápida dejando una película elástica que se adhiere bien a la placa de la uña.
- Polímeros formadores de película: el más utilizado es una nitrocelulosa que forma un componente resistente al agua.
- Resina termoplástica: se utiliza frecuentemente una resina tolueno sulfonamida-formaldehído, que ayuda en la adhesión de la laca a la uña.
- Plastificante: se añaden para impartir flexibilidad y durabilidad al film. Se utiliza el ftalato de dibutilo
- Agente de suspensión: se utilizan porque mantienen la viscosidad, capacidad de esparcimiento y fluidez de la laca. Ejemplo: bentonita

- Colorante y materiales perlados, si es necesario. Ejemplos: óxido de hierro, mica y óxido de titanio.

Las lacas de uñas medicamentosas ofrecen muchas ventajas.

- Una laca de uñas inhibe la adhesión de esporas de hongos en y debajo de la placa de la uña; esto evita la reinfección en su paso inicial.
- La película de laca no oclusiva, además, mejora la hidratación de la placa de la uña. La hidratación aumenta la difusión del fármaco antifúngico a través de la placa ungueal, facilita la germinación de las hifas fúngicas susceptibles a los medicamentos y limita la formación y la persistencia de esporas de hongos resistentes a los medicamentos. [16]

Dentro de los tratamientos tópicos de las micosis y onicomiosis, se utilizan esmaltes de uñas, pero aunque pueden ser adecuados para prevenir y tratar, también tienen desventajas dermatológicas y estéticas:

- Cuando se aplica la laca, sobre todo en el lecho periungueal, puede quemar
- Para retirar la laca de uñas, se tienen que usar disolventes orgánicos que pueden tener un efecto negativo sobre la piel adyacente expuesta
- El esmalte de uñas da como resultado una película brillante y pegajosa que a veces no es del agrado de los enfermos de micosis
- Las formulaciones de lacas de uñas son, debido a la naturaleza de sus componentes, impermeables a la humedad y al aire, lo que conlleva una medicación oclusiva. [11]

En una patente reciente, se da a conocer una composición de esmalte de uñas antifúngica de doble acción que contiene un agente antifúngico para mejorar o prevenir particularmente la onicomiosis. Ésta composición proporciona el principio activo a través de la placa ungueal y también a través del tejido cutáneo circundante, de tal forma que se optimiza la biodisponibilidad del agente antifúngico.

Las composiciones de esmalte de uñas antifúngicas se pueden formular como de tipo “monocapa” o de tipo “bicapa”.

En la composición de tipo monocapa, el esmalte de uñas antifúngico contiene un vehículo orgánico volátil a fin de facilitar la distribución inicial del agente antifúngico de forma uniforme sobre la uña y la piel adyacente, el cual se volatiliza posteriormente, con el fin

de proporcionar un recubrimiento fungicida uniforme sobre la uña y el tejido cutáneo adyacente como substrato de liberación prolongada para el fármaco, proporcionando una mejora y una prevención fungicida continuas. Así, la película fungicida permanece en contacto con la uña hasta que la capa de esmalte se elimina. [8]

En una composición de doble acción de tipo bicapa, el agente antifúngico se libera rápidamente de la primera composición de esmalte de uñas antifúngica a una uña infectada, con el fin de proporcionar la primera capa fungicida para la permeación relativamente rápida y uniforme del fármaco al interior de la placa ungueal, así como en la zona del tejido adyacente. Posteriormente, la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica proporciona un sustrato de liberación controlada para el agente antifúngico restante, que se puede liberar a lo largo de un período prolongado, proporcionando una barrera protectora de la uña a fin de mantener la liberación controlada de agente antifúngico desde la primera capa hacia la uña con el fin de optimizar la biodisponibilidad tópica del agente antifúngico y de minimizar la accesibilidad de las esporas fúngicas presentes en el entorno de la uña infectada. La composición de doble acción de tipo bicapa puede incluir además un agente antiinfeccioso en cualquiera de las dos composiciones, la de primera capa antifúngica o la de segunda capa antifúngica. Dependiendo de la gravedad de la infección, la cantidad de agente antifúngico en la primera composición de esmalte de uñas antifúngica puede variar entre aproximadamente el 0,1 y el 20 % en peso de la composición total, y la cantidad de agente antifúngico en la segunda composición de esmalte de uñas antifúngica puede ser una cantidad comprendida entre aproximadamente el 0,1 y el 15 % en peso de la composición total. [8]

### III. Semisólidos

Las formulaciones semisólidas como geles, ungüentos, cremas y lociones pueden proporcionar el gradiente químico necesario para administrar el medicamento a los sitios infectados. Se ha demostrado que la aplicación bajo oclusión y desbridadores periódicos de la superficie dorsal de la placa de la uña antes de la aplicación mejora la eficacia de estas preparaciones tópicas. [3]

#### Geles

Los geles son la formulación semisólida más utilizada en el tratamiento de diferentes trastornos de las uñas. Tienen una alta cantidad de agua por lo que tienen la capacidad de hidratar la placa de la uña en mayor medida que una laca de uñas.

Se dice que el hinchamiento e hidratación de la placa ungueal mejora la penetración del fármaco como consecuencia de la formación de una matriz de queratina estructural menos densa con poros dilatados.

La invención descrita por Astrid Agholme en 2010, describe una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y un suavizante o emoliente para el tratamiento cosmético de las uñas. Descubrieron cuando se aplica esta composición a uñas no infectadas, mejora el aspecto de las uñas y las fortalece. Además, se identificó que, cuando se aplica esta misma composición a uñas infectadas, también mejora el aspecto de las uñas y las fortalece, cuando culmina el tratamiento de la infección. La composición puede contener además un lubricante (en menos del 5% en peso de la composición), por ejemplo en forma de aceite (como el aceite de limón o de manzana). El lubricante fortalece y mejora el aspecto de las uñas, además puede disminuir el fuerte olor causado por el ácido fórmico. La composición se administra sobre las uñas una vez por semana durante el tiempo que sea necesario. En este estudio, el tratamiento se repitió hasta que se eliminó la infección, por lo general hasta 30 ciclos de tratamiento. Después de completar el tratamiento, los pacientes notificaron que sus uñas estaban brillantes, sanas y fortalecidas. [17]

Para todos los pacientes anteriores, además de la eliminación de la infección, la calidad general de las uñas mejoró significativamente. La conclusión que se puede extraer de los resultados anteriores es que los hongos de las uñas fueron eliminados después del tratamiento según el método y con la composición dados a conocer en este documento. [17]

### **Ungüentos/cremas**

Los ungüentos se han utilizado en el tratamiento tópico de diversos trastornos de las uñas, como la onicomiosis y la psoriasis. Tienen una naturaleza hidrofóbica, por lo que han encontrado aplicaciones limitadas en el tratamiento de trastornos de las uñas en comparación con los geles, pero sí resultaron útiles en el tratamiento de hiperqueratosis subungular. Los materiales utilizados para preparar la pomada podrían incluir hidrocarburos como parafinas, aceites, ácidos grasos, alcoholes superiores y ceras.

#### IV. Parches

Se ha diseñado un dispositivo matricial bioadhesivo trasungueal que se aplica exclusivamente sobre la superficie de la uña enferma. La amorolfina, particularmente en su forma clorhidrato, es capaz de difundirse eficazmente a través de la placa córnea ungueal con ayuda de dicho dispositivo [10]

La invención se refiere, de este modo, a un dispositivo transungueal que comprende:

- un soporte de recubrimiento no oclusivo.
- una capa adhesiva matricial que comprende:
  - un principio activo presente en una cantidad entre el 20% y el 40% en peso de la capa y seleccionado entre amorolfina y sus derivados, disuelto o dispersado en un adhesivo
  - un promotor de absorción único que es exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre el grupo constituido por urea, N-acetilcisteína y ácido láctico. [10]

Por dispositivo “transungueal”, se entiende un dispositivo rígido o flexible que se aplicará exclusivamente sobre la uña y que se adherirá a ésta, permitiendo obtener la liberación y la penetración de un principio activo en una zona ungueal diana. Este dispositivo se distingue de un dispositivo transdérmico ya que no se sale en ningún caso de la superficie de la uña; no cubre las partes de piel adyacentes, eliminando de este modo los riesgos de transferencia sistémica [10]

Ventajas:

- ✓ Realizar una única aplicación semanal en tratamientos que duran entre 6-12 meses, lo que permite asegurar un mayor seguimiento del tratamiento por parte del paciente y, como consecuencia, aumentan las tasas de eficacia del antifúngico sin tener que recurrir al tratamiento sistémico. [9]
- ✓ Balance coste/beneficio

#### V. Polvos

Existe en el mercado un producto en polvo al 2% que se utiliza en el tratamiento tópico de las infecciones cutáneas y ungueales producidas por *Cándida* y dermatofitos con exudado, especialmente en zonas con poca aireación (interdigitales y pliegues). El

principio activo es Sertaconazol (20 mg), que se encuentra en forma de nitrato y como excipientes se utilizan: Bióxido titanio, Caolín lavado y Talco c.s.

El polvo se aplica una o dos veces al día de forma suave y uniforme sobre la lesión.

La duración del tratamiento para obtener la curación varía de un paciente a otro, en función del agente etiológico y de la localización de la infección. En general, se recomiendan cuatro semanas de tratamiento para asegurar una compleja curación clínica y microbiológica con la eliminación del agente etiológico y la no aparición de recidivas, si bien en muchos casos, esta curación clínico microbiológica aparece antes, entre las dos y cuatro semanas de tratamiento. [18]

## 6. CONCLUSIONES

A pesar de que existen múltiples formas farmacéuticas de administración ungueal, la mayoría no son totalmente efectivas en el tratamiento de la onicomycosis. Los principales problemas son la escasa penetración del fármaco en la estructura de la uña y la duración del tratamiento es bastante prolongada, de tal forma que el cumplimiento de la terapia por parte del paciente es bastante bajo, ya que no se observan resultados positivos a corto plazo. De tal forma que es necesario continuar con la investigación sobre nuevos fármacos, nuevas formulaciones y nuevas combinaciones que tengan mayor capacidad de penetración en la uña. El tratamiento combinado de antifúngicos por vía sistémica y por administración tópica es una de las terapias que más se utiliza actualmente, aunque puede dar lugar a muchas reacciones adversas, debido a la gran carga sistémica y, además, son métodos muy costosos. Como alternativa innovadora se encuentran los sistemas de liberación prolongada de antifúngicos, que tienen como ventaja la menor duración del tratamiento por lo que el seguimiento por parte del paciente es mayor y no es necesario recurrir al tratamiento por vía sistémica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] *Parche para uña*. Patente ES 2 428 856 T3 publicado en 2013
- [2]: del Sistema Nacional de Salud. Volumen 32, Nº 3/2008 *Onicomycosis: diagnóstico y tratamiento*
- [3] Narasimha Murthy S. and Maibach Howard I. *Topical nail products and unguinal drug delivery*. 1<sup>st</sup> ed. CRC Press; 2012
- [4]: *Solución formadora de película a base de urea para tratar la psoriasis de uñas*. Patente ES 2 560 178 T3 publicado en 2016
- [5]: *Composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades de la uña*. Patente ES 2 532 133 T3 publicado en 2016
- [6]: Méndez-Tovar LJ et al. *Frecuencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis en un hospital de especialidades*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(3):374-9
- [7]: *Procedimientos para el tratamiento de hongos de las uñas y otras afecciones microbianas y micóticas y composiciones útiles para el mismo*. Patente ES 2 343 352 T3 publicado en 2010
- [8]: *Esmalte de uñas antifúngico y procedimiento de utilización*. Patente ES 2 366 273 T3 publicado en 2011.
- [9]: Carrillo-Muñoz et al. *Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales*. Rev Iberoam Micol 2010;27:49-56
- [10]: *Parche de amorolfina para el tratamiento de la onicomycosis*. Patente ES 2 330 453 T3 publicado en 2009
- [11]: *Composiciones de esmaltes de uñas antimicóticos*. Patente ES 2 215 918 T3 publicado en 2004
- [12]: *Éteres antifúngicos*. Patente ES 2 194 723 T3 Publicado en 2003
- [13]: Bohn M, and Kraemer KT, *Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis*. J Am Acad Dermatol. 2000 Oct;43 (4 Suppl):S57-69.

- [14]: *Combinaciones antiinfecciosas de principios activos y su uso para el tratamiento tópico de enfermedades micóticas de las uñas de los pies y manos*. Patente ES 2 211 792 T3 publicado en 2004
- [15]: *Solución para aplicación ungueal*. Patente ES 2 301 814 T3 publicado en 2006
- [16] Mustafa M.A. Elsayed. *Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: A pharmaceutical perspective*. Journal of Controlled Release, volumen 199, 10 February 2015, Pages 132-144
- [17]: *Tratamiento de infecciones micóticas*. Patente ES 2 561 814 T3 publicado en 2018
- [18]: *Dermoseptic polvo cutáneo 2%*. <https://botplusweb.portalfarma.com>
- [19]: *Uso de una composición reestructurante de uñas para aplicación tópica en onicosquiasis*. Patente ES 2 289 527 T3 publicado en 2006
- [20]: *Compositions and methods for the topical treatment of nail fung conditions*. Patente US 6 231 840 B1 publicado en 2001
- [21]: *Agente antifúngico tópico*. Patente ES 2 560 930 T3 publicado en 2018
- [22]: Vila Jato J. L. *Tecnología farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas*. Síntesis. 1999.
- [23]: *Antifungal nail lacquer and method using same*. Patente US 6 224 887 B1 publicado en 2001
- [24]: *Acidified compositions for topical treatment of nail and skin conditions*. Patente US 6 231 875 B1 publicado en 2001
- [25]: *Pharmaceutical composition for application tonal*. Publicación: US 2009/0202602 A1
- [26]: *Topical terbinafine formulations and methods of administering same for the treatment of fungal infections*. Patente US 7 820 720 B2 publicado en 2010
- [27]: *Emplasto comprendiendo sertaconazol para el tratamiento de disfunciones o enfermedades de las uñas*. Patente ES 2 279 901 publicado en 2004