



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN
UNGUEAL

Autor: Marta León Vázquez

Fecha: 10/06/2020

Tutor: Damián Córdoba Díaz

ÍNDICE:

ÍNDICE:	2
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1 Características y anatomía de la uña	3
2.2 Estructura de la uña	3
2.3 Alteraciones de la uña	5
2.4 Permeabilidad de la uña	6
3. OBJETIVOS	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
5.1 Sistemas de administración ungueal, las lacas medicamentosas	7
5.2 Ventajas e inconvenientes del tratamiento tópico con lacas medicamentosas	8
5.3 Composición de las lacas de uñas medicamentosas	10
5.4 Comparación de lacas hidrófobas vs hidrófilas	13
5.5 Comparación de las lacas monocapa vs bicapa	15
5.5.1 Lacas de uña de tipo monocapa (Kepka, y otros 2009)	15
5.5.2 Lacas de uña de tipo bicapa (Kepka, y otros 2009).....	15
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

Las enfermedades que afectan a las uñas son numerosas y afectan a una pequeña parte de la población. Estas infecciones más allá de que pueden causar dolores, pueden provocar vergüenza social y disminuir la calidad de vida.

Para estas enfermedades existen numerosas formas farmacéuticas, tales como comprimidos, geles, pomadas, lociones, cremas... de las cuales las formulaciones tópicas suelen ser las más utilizadas por la falta de interacciones con otros medicamentos, su comodidad de aplicación y bajos efectos adversos. Entre ellas, las lacas de uñas medicamentosas son la mejor opción de tratamiento debido a su buena adherencia por parte de los pacientes y como se administran directamente en el lugar de acción, la absorción sistémica es mucho menor por lo que no se producen interacciones con otros medicamentos y se disminuyen los efectos adversos sistémicos. Los distintos tipos de lacas medicamentosas se pueden agrupar en hidrófila o hidrófoba según su naturaleza, o monocapa o bicapa, según su modalidad de aplicación. De entre todas ellas, las formulaciones tipo bicapa son las más indicadas en el tratamiento de afecciones fúngicas ya que además de poseer una adecuada adherencia a la uña, son las que proporcionan una mayor absorción de fármaco *in vivo*.

En cualquier caso, se ha de considerar que la terapia tópica está únicamente indicada para pacientes con onicomiosis superficiales que presenten una afectación inferior al 50% de la lámina ungueal respecto de la matriz ungueal y para pacientes en los que esté contraindicado el tratamiento sistémico. En los casos de onicomiosis más graves en los que las lacas de uñas no están indicadas, el tratamiento combinado de la vía oral y la tópica permiten obtener resultados más favorables que si el tratamiento fuera únicamente oral (*Llambrich y Lecha, 2002*).

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 Características y anatomía de la uña

En los humanos, la uña es la parte completamente queratinizada de la superficie superior de la punta de cada dedo de las manos y de los pies, proporciona protección a las yemas de los dedos (llenas de terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos), mejora la destreza y facilita el rascado. Además, las uñas tienen un propósito estético y cosmético (*Suárez y Lázaro, 2002*).

2.2 Estructura de la uña

Con respecto a la estructura física de la uña (figura 1), encontramos 5 capas (*Suárez y Lázaro, 2002*):

- La **matriz ungueal** es el centro germinativo de la unidad, un área de elevada proliferación de tejido epidérmico que se encuentra directamente por debajo del pliegue ungueal proximal (*Baswan et al., 2017*). Se forma a partir de un grupo de células epidérmicas que se diferencian hasta su queratinización, pierden el núcleo, se aplanan y se cornifican formando el plato ungueal.

La parte de color blanquecino de la matriz ungueal se denomina “lúnula”, la cual es más visible en el dedo gordo y a penas visible en el dedo meñique (*Baswan et al., 2017*).

- **Pliegue ungueal proximal:** es la extensión de la piel del dedo que cubre $\frac{1}{4}$ del total de la longitud de la uña y se repliega delimitando una cara ventral y otra dorsal. El ángulo del pliegue epidérmico así formado constituye el **eponiquio** y de éste sale una proyección de células córneas llamada **cutícula**, cuyo fin es mantener la homeostasis de la zona y evitar infecciones. Continúa en la zona lateral formando los **pliegues laterales**, que ayudan a mantener el plato ungueal fijo en sus zonas laterales.
- **Placa ungueal:** es una estructura dura y queratinizada, que se encuentra desde la raíz ungueal hasta el borde libre de la uña. Está formado por tres capas que se encuentran muy unidas entre sí que son sintetizadas en la matriz ungueal. Su grosor varía en función de la zona siendo mayor en la parte distal.
- **Lecho ungueal:** es el tejido conectivo adherente de color rosado debido a que es una zona muy vascularizada, que se encuentra por debajo de la placa ungueal desde la matriz ungueal hasta el hiponiquio (*Baswan et al., 2017*).
- **Hiponiquio:** es un engrosamiento de la epidermis por debajo del extremo distal libre de la uña. Tiene la misma función protectora que la cutícula, el pliegue lateral y proximal ungueal (*Baswan et al., 2017*).

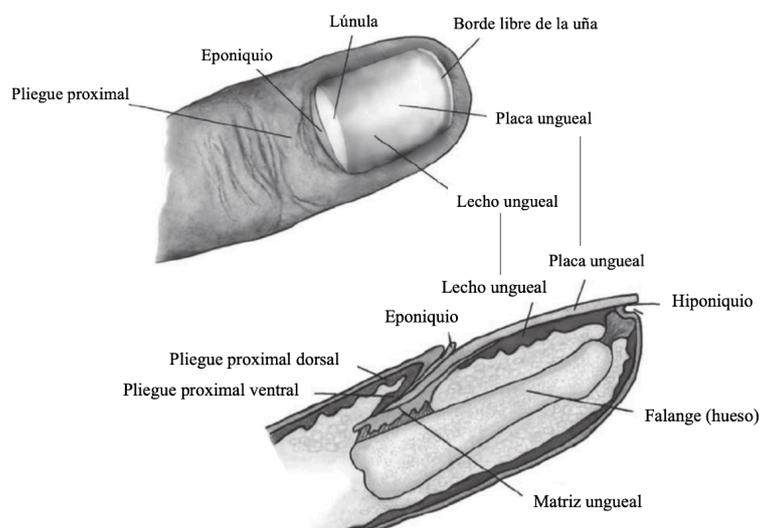


Figura 1- Estructura de la uña (adaptado de Murdan, 2012)

En cuanto a la estructura química de la uña, están constituidas principalmente por células muertas endurecidas que contienen **α -queratina**. Las cadenas helicoidales α aisladas (formadas por la condensación de aminoácidos) forman un dímero helicoidal en espiral con enlaces disulfuro reticulados para ensamblarse en una unidad de protofibrilla (*Baswan et al., 2017*).

Las **proteínas** de la uña tienen un plegamiento extenso respaldado por enlaces disulfuro extremadamente estables y, además, tienen interacciones de Van der Waals y enlaces de hidrógeno, lo cual explicaría el alto grado de resistencia química y física de las uñas. Con respecto a los **componentes lipídicos**, la uña contiene un 0,1 % - 1 % de lípidos de los cuales el mayoritario es el colesterol. Además, contiene un 7-12 % de **agua** (varía con la humedad relativa) (*Baswan et al., 2017*).

Por tanto, se puede considerar que la unidad ungueal presenta una naturaleza hidrófila.

2.3 Alteraciones de la uña

La **onicomicosis** es una infección de las uñas producida por dermatofitos (9 de cada 10 casos), levaduras u hongos. Nunca se cura espontáneamente y es conocido que es difícil de tratar. Si no es tratado adecuadamente puede acabar derivando en molestias y difundirse a tejidos cercanos. Las uñas de las manos resultan afectadas más frecuentemente que las uñas de los pies (Chesnoy et al., 2016).

Su prevalencia es de 5,5 % a nivel mundial y afectan principalmente a adultos, raramente se produce en niños. Los principales factores de riesgo son: traumatismos, edad avanzada, inmunodeficiencias, diabetes, obesidad, psoriasis, convivencia con personas con onicomicosis y utilización de piscinas, vestuarios y duchas colectivas (Lipner et al., 2019).

Clínica de la onicomicosis:

Pacientes con onicomicosis suelen quejarse de la decoloración, separación, fragilidad o engrosamiento de las uñas. Alteraciones como la *tinea pedis* o la hiperhidrosis de los pies son comunes. La infección puede causar dolor local, dificultad para encontrar zapatos que se adapten bien al pie... pero también dificultades a la hora de buscar trabajo, vergüenza social y disminuye la calidad de vida (Lipner et al., 2019).

En la siguiente tabla se describen los principales tipos de onicomicosis y sus principales características (Lipner et al., 2019):

TIPO	ETIOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
Subungueal distal y lateral	<i>Trichophyton rubrum</i>	Es la más frecuente y sobre todo se da en las uñas de los pies. Afecta principalmente al hioniquio y los bordes laterales. Produce hiperqueratosis y si llega a la matriz desprendimiento de la uña.
Superficial	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Afecta únicamente a la superficie de la uña. Se suelen observar manchas lácteas superficiales, raramente negras. Suele darse en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en pacientes con VIH.
Proximal subungueal	<i>Trichophyton rubrum</i>	Se afecta primero el pliegue ungueal proximal, la matriz y finalmente toda la uña.
Endonyx	<i>Trichophyton soudanense</i> y <i>T. violaceum</i>	Aparece cuando se afecta la placa ungueal sin afectar el lecho ungueal. Es frecuente la división de la uña lamelar y la presencia de manchas lácteas en la placa ungueal.
Distrofia total	Cualquier hongo	Destrucción total de la placa ungueal. Es la evolución final de todas las formas anteriores.

El diagnóstico se basa en realizar una adecuada anamnesis, recogida de la muestra (antes de realizar el tratamiento antifúngico) y diagnóstico microbiológico. Y las principales medidas para la prevención son las siguientes (Larruskain Garmendia et al., 2008):

- Secar bien las uñas y la piel después de lavarse las manos.
- Proteger a las uñas de las manos frente a productos químicos mediante el uso de guantes.
- Eliminar siempre la suciedad que se acumula por debajo de la uña, para ello es conveniente tener siempre las uñas bien cortadas.
- Si se liman las uñas, hacerlo siempre con una lima de cartón y suavemente.
- Importante evitar la humedad en los pies.

2.4 Permeabilidad de la uña

La permeabilidad de los antifúngicos a través de la placa ungueal depende de varios parámetros, tanto los fisicoquímicos del fármaco como las propiedades de la uña y naturaleza de la formulación. Hay que tener en cuenta varios factores que afectan al transporte transungueal (Hao y Kevin Li, 2012):

FACTORES	EFEECTO
↑ Hidratación	↑ la porosidad de la placa ungueal y facilita la difusión
↑ Peso molecular	↓ permeabilidad
Ionización del fármaco	↓ permeabilidad → ↑ aparente en el radio hidratado de la molécula
↑ Temperatura	↑ Permeabilidad acuosa
Vehículo/Cosolvente	Efectos combinados
pH del vehículo	Afecta a la disociación ácida y a la permosselectividad a un pH 1-10
Coefficiente de partición permeable	No existe relación entre la permeabilidad y la liposolubilidad
Solubilidad en agua permeable	El flujo máximo generalmente aumenta con la solubilidad

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es demostrar porqué en el tratamiento de enfermedades ungueales como la onicomicosis, las lacas de uñas medicamentosas es una de las mejores opciones de tratamiento y dentro de las lacas medicamentosas, analizar los tipos que hay (hidrófilas vs hidrófobas; monocapa vs bicapa). Para ello, se explicará el mecanismo de acción de esta forma farmacéutica, sus ventajas e inconvenientes, composición de las lacas, modo de empleo y se hará una comparativa entre 3 lacas comercializadas en España.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica sobre los sistemas de administración ungueal se han utilizado herramientas como PubMed que permite el libre acceso a una elevada cantidad de artículos, Google Académico, catálogo Cisne aportado por la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid y numerosos artículos de la editorial Elsevier, entre otros.

Siempre utilizando como palabras clave: “*onychomycosis*”, “*nails*”, “*nail lacquers*”, “*treatment*”, “*nail polish*”, “*transungual delivery*”, “*bylayered*”, “*ciclopirox*”...

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Sistemas de administración ungueal, las lacas medicamentosas

Existen numerosos sistemas de administración ungueal, desde el tratamiento sistémico (vía oral), al quirúrgico o químico y al tópico, centrándonos en este último donde encontramos las **lacas medicamentosas**.

Es conocido por la población que las lacas de uñas se utilizan como producto cosmético con el objetivo de aportar protección y decoración a la uña, pero, sin embargo, no son tan conocidas las lacas de uñas medicamentosas que constituyen una innovación en el campo de formulaciones farmacéuticas que se están utilizando para el transporte transungueal de fármacos.

Las lacas medicamentosas es una forma farmacéutica de administración tópica, cuyo uso está indicado para las uñas de las manos y de los pies y se están utilizando para el tratamiento de las enfermedades como la onicomicosis o la psoriasis.

La efectividad de varios antifúngicos contra los hongos no se conoce del todo y a veces se recomiendan para periodos de tiempo inadecuados, por ello el tratamiento de estas enfermedades es una tarea tan difícil, puede que tarde un año o más en curarse hasta que crece la nueva uña y acaba sustituyendo por completo la antigua e infectada (*Akhtar, Sharma y Pathak, 2016*).

Para superar las limitaciones se necesita un sistema efectivo que sea capaz de transportar el antifúngico en el interior del lecho ungueal. En este caso, el tratamiento tópico, como son las lacas medicamentosas, podría ser un enfoque alternativo ya que se ha descubierto que es capaz de superar las limitaciones de la vía sistémica y es capaz de actuar directamente en el sitio de acción, con mínimas interacciones y efectos adversos. Además, la limitada permeabilidad del antifúngico a través de la placa ungueal y el limitado suministro de sangre en la zona afectada puede desencadenar en concentraciones sub terapéuticas, lo que podría evitarse con la administración tópica. Y la mayoría de las formulaciones convencionales no están específicamente adaptadas para la uña ya que se retiran fácilmente de la misma (*Akhtar, Sharma y Pathak, 2016*).

Por lo tanto, las principales ventajas e inconvenientes de las lacas medicamentosas serían:

5.2 Ventajas e inconvenientes del tratamiento tópico con lacas medicamentosas

Se piensa que esta forma farmacéutica es bastante eficaz en el tratamiento de onicomycosis y psoriasis ungueal porque (*Akhtar, Sharma y Pathak, 2016*).

- Tiene una buena adherencia.
- No se producen interacciones de medicamentos.
- Es idóneo para personas que no puedan tomar medicación por vía sistémica.
- Se administra directamente en el lugar de acción lo que minimiza los efectos adversos sistémicos.
- Es más fácil su preparación en comparación con las formas farmacéuticas de vía oral.
- La absorción sistémica es mucho más baja, y como estas formulaciones se aplican directamente en la uña, en cualquier momento se puede retirar fácilmente.
- El tiempo de tratamiento es sensiblemente más corto que por vía sistémica.

Sin embargo, algunos de los inconvenientes del tratamiento tópico con lacas medicamentosas serían (*Akhtar, Sharma y Pathak, 2016*).

- La composición de la placa ungueal limita la penetración de los fármacos y solo permite el paso de una parte de este y, por tanto, la concentración terapéutica no se alcanzaría, es decir, podrían darse concentraciones sub terapéuticas.
- Pueden aparecer algún efecto adverso poco frecuente como erupciones locales como el eritema periungueal del pliegue ungueal proximal que desaparecen gradualmente después de unos minutos y generalmente van desapareciendo a medida que el cuerpo se ajusta al nuevo medicamento.
- No se conoce del todo todavía.

Por lo tanto, las lacas de uñas medicamentosas se han desarrollado por su efectiva administración ungueal de antifúngicos, pero ¿cómo se produce la administración transungueal?

La **administración transungueal de medicamentos** se encuentra especialmente indicada en el tratamiento de patologías ungueales ya que en una formulación ideal se podría conseguir dirigir el fármaco a través de la uña sin efectos sistémicos (Akhtar, Sharma y Pathak, 2016).

Estas preparaciones consisten en una disolución de un polímero capaz de formar una película que contiene el fármaco. Cuando se aplica en la placa ungueal, se produce la evaporación del solvente. Tras la evaporación se forma una película sobre la uña que funciona como un depósito del fármaco. Desde este depósito, el fármaco se libera y penetra a través de la uña durante un periodo de tiempo óptimo. Se forma un elevado gradiente de difusión para que el fármaco permee a través de la placa ungueal (Akhtar, Sharma y Pathak, 2016).

La película que se forma sobre la placa ungueal también disminuye la pérdida de agua desde la superficie hacia la atmósfera. La hidratación de la superficie de la uña favorece la difusión del fármaco que también se puede favorecer con la utilización de potenciadores como compuestos tiol, agentes hidratantes y agentes queratolíticos (Akhtar, Sharma y Pathak, 2016).

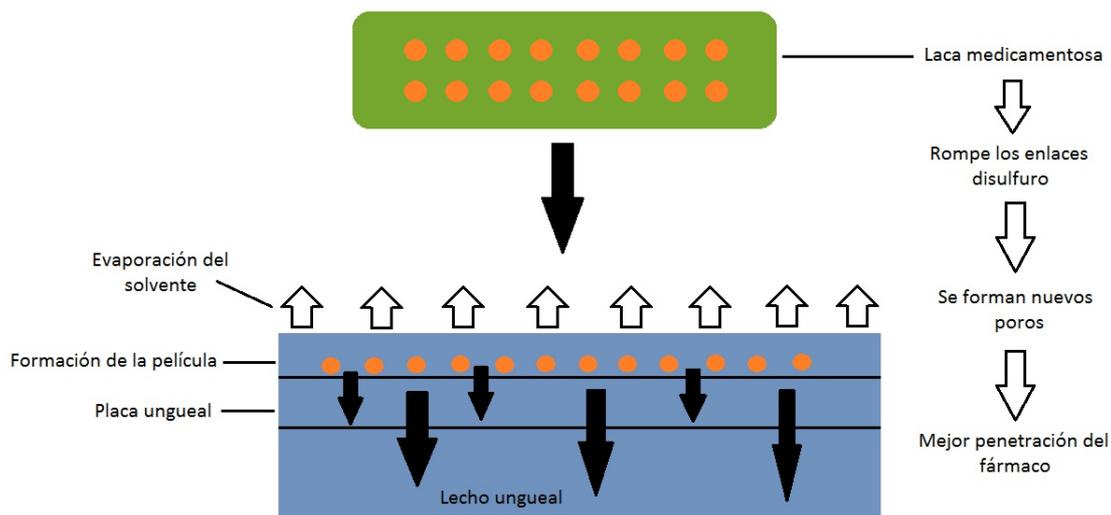


Figura 2: Mecanismo de penetración del fármaco con las lacas de uñas medicamentosas (adaptado de Akhtar, Sharma y Pathak, 2016)

La concentración de fármaco en el polímero seco es mucho más elevada que cuando se encuentra en la laca disuelta, debido a la evaporación del solvente. Esta mayor concentración de fármaco en la película sobre saturada polimérica promueve el transporte transungueal gracias a la diferencia de gradiente de difusión que se crea en la placa ungueal (Shivakumar et al., 2012).

La laca de uñas medicamentosa tiene que ser química y físicamente estable, los componentes deben de ser compatibles y la viscosidad debe permitir a la laca deslizarse adecuadamente por la uña para una fácil aplicación. Tras la aplicación tópica, la laca tarda unos 2-5 minutos en secarse (Shivakumar et al., 2012).

La película polimérica se puede considerar como una **matriz de liberación controlada** donde el fármaco está uniformemente disuelto o disperso. La liberación del medicamento se produce siguiendo las leyes de difusión de Fick. La cantidad de fármaco que permea a través de la placa ungueal y la cantidad de fármaco que absorbe la uña depende del solvente del que está constituido la laca (Shivakumar et al., 2012).

Generalmente, la difusión del medicamento a través de la placa ungueal depende de (Shivakumar *et al.*, 2012):

- Solubilidad del medicamento en la película polimérica.
- Solubilidad del medicamento en la uña.
- Coeficiente de difusión del medicamento en la película polimérica.
- Coeficiente de difusión del medicamento en la uña.
- Cantidad de medicamento en la película polimérica.

Por ello, todos estos factores mencionados, deberán tenerse en cuenta cuando se esté diseñando la formulación de la laca medicamentosa para así optimizar el transporte transungueal.

5.3 Composición de las lacas de uñas medicamentosas

Los componentes de una laca de uñas medicamentosa serían (Shivakumar *et al.*, 2012):

COMPONENTE	FUNCIÓN	EJEMPLO
Agente terapéutico	Antifúngicos	Amorolfina
Polímeros formadores de películas (15%)	Formar una película sobre la superficie de la uña	Nitrocelulosa (la película que forma es resistente al agua)
Resina termoplástica (7%)	Favorece la adhesión de la laca a la superficie de la uña	Resina de formaldehído de toluensulfonamida
Plastificantes (7%)	Aporta flexibilidad y durabilidad a la película	Ftalato de dibutilo
Disolvente	Se evaporan rápidamente dejando una película elástica que se adhiere bien a la uña	Tolueno y alcohol isopropilo
Agente suspensor (1%)	Mantiene la viscosidad, capacidad de propagación y la fluidez de la laca	Bentonita
Colorantes (1%)	Mejoran el aspecto estético	Óxido de hierro y óxido de titanio

A continuación, se observa una tabla que compara la composición de tres barnices medicamentosos comercializados en España como antifúngicos (CIMA):

LACAS DE UÑAS MEDICAMENTOSAS	FÁRMACO	EXCIPIENTES	INDICACIONES
AMOROLFINA STADA 50 mg/ml	Clorhidrato de amorolfina	<p><u>Agente formador de la película:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eudragit RL 100 (Amonio metacrílico copolímero Tipo A) <p><u>Agente plastificante:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Triacetina <p><u>Disolventes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetato de butilo - Acetato de etilo - Etanol anhidro 	Tratamiento tópico de las <u>onicomicosis</u> causadas por dermatofitos, levaduras y mohos cuando no está afectada la matriz de la uña.
CICLOPIROX ISDIN 80 mg/g	Ciclopirox	<p><u>Agente formador de la película/antiestático:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido 2-butenodioico (Z)-, polímero con metoxieteno, éster monobutílico <p><u>Disolventes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetato de etilo - Alcohol isopropílico 	Tratamiento de primera línea de las <u>onicomicosis</u> de leves a moderadas sin afectación de la matriz de la uña, provocadas por dermatofitos y/u otros hongos sensibles al ciclopirox.
TROSID 280 mg/ml	Tioconazol	<p><u>Antimicótico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido undecilénico <p><u>Disolvente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetato de etilo 	Tratamiento tópico de las <u>onicomicosis</u> causadas por dermatofitos y levaduras sensibles.

Todos ellos tienen un periodo de validez de 3 años y ninguno debe conservarse a una temperatura superior a los 30° C. El mecanismo de acción de estos tres principios activos es (CIMA):

- **Amorolfina:** se trata de un antimicótico de amplio espectro que actúa frente a levaduras, dermatofitos, mohos y dermatiáceos (hongos negros).
 - o El efecto fungicida y fungistático se basa en una modificación de la membrana celular del hongo, centrándose en la biosíntesis de los esteroides de la misma. Disminuye así el contenido de ergosterol y se acumulan los esteroides poco frecuentes de estructura no plana.

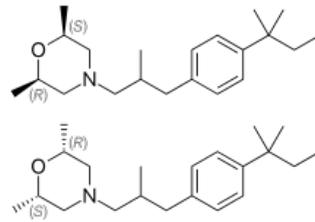


Figura 3: estructura química de la amorolfina

- **Ciclopirox:** se trata de un agente antimicótico de amplio espectro, que actúa frente a dermatofitos, levaduras, mohos y actinomicetos, así como frente a algunas bacterias grampositivas y gramnegativas.
 - o Su actividad antifúngica se basa en la inhibición de la absorción de determinadas sustancias como iones metálicos, fosfato e iones potasio, por parte de las células del hongo. Se acumula en las células del hongo, donde se une de forma irreversible a determinadas estructuras, como la membrana o las mitocondrias.

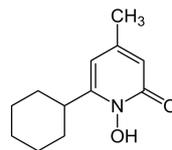


Figura 4: estructura química del ciclopirox

- **Tioconazol:** es un antifúngico sintético del grupo del imidazol que muestra actividad *in vitro* frente a dermatofitos y levaduras.

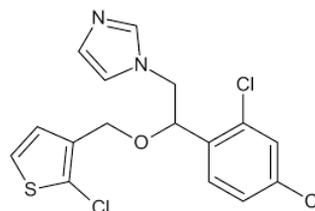


Figura 5: estructura química del tioconazol

5.4 Comparación de lacas hidrófobas vs hidrófilas

Como se ha mencionado anteriormente, la estructura de la uña es hidrofílica, por lo que para una mayor absorción del fármaco convendría que la formulación fuera también hidrofílica, sin embargo, en los tres ejemplos expuestos (Amorolfina Stada®, Ciclopirox Isdin® y Trosid®) están compuestos por polímeros insolubles en agua.

La mayoría de las **lacas medicamentosas** son **hidrófobas** y forman una película de polímero insoluble en agua en la superficie de la uña que después se deberá retirar mediante métodos mecánicos o utilizando unos disolventes orgánicos adecuados. Estos procedimientos pueden dañar la nueva uña creciente y afectar a la piel adyacente a la uña, haciéndolo menos resistente a la infección por hongos (*Shivakumar et al., 2012*). Son de secado rápido (menos de un minuto) y suelen ser de alta viscosidad por lo que limitan la movilidad y el tiempo disponible para el intercambio activo del agente antifúngico entre la película y la placa ungueal, lo que disminuye la eficacia del tratamiento (*Kepka et al., 2009*). Alguna de las formulaciones insolubles en agua puede que no se adhieran adecuadamente a la superficie de la uña y como consecuencia fracasen en transportar el fármaco hasta la placa ungueal (*Shivakumar et al., 2012*).

En comparación con las lacas hidrófobas, las **lacas de uñas hidrófilas** tienden a adherirse mejor a la placa ungueal y el fármaco se absorbe con mayor facilidad, pero son propensas a retirarse fácilmente de la superficie de la uña durante las actividades diarias (*Shivakumar et al., 2012*).

Un ejemplo de una laca medicamentosa comercializada en España que sea hidrófila podría ser el ONY-TEC 80 mg/g cuya composición es (*CIMA*):

- 80 mg de ciclopirox → fármaco antifúngico.
- Acetato de etilo → disolvente.
- Etanol (96%) → disolvente.
- Alcohol cetosteárico → estabilizador de la emulsión, aumenta la viscosidad.
- Hidroxipropil-quitosano → agente formador de la película.
- Agua purificada → disolvente.

Se trata de una solución hidroalcohólica de hidroxipropil quitosano, que tiene buena solubilidad en agua, afinidad por la queratina, elevada plasticidad, capacidad para curar heridas y elevada compatibilidad con los tejidos humanos (*CIMA*).

Para comparar un tipo de lacas con el otro se han cogido de referencia tres estudios diferentes:

Primer estudio: “*Hydrosoluble medicated nail lacquers: in vitro drug permeation and corresponding antimycotic activity*”

En el primer estudio se comprobó la actividad de dos lacas de uñas, una con ciclopirox y amorolfina, ambas formulaciones hidrofóbicas, con una formulación hidrofílica de ciclopirox. Como formulaciones hidrofóbicas constituidas por polímeros insolubles que forman una película en la superficie se usaron Ciclopirox Isdin® y la Amorolfina Stada®. Ambas formulaciones requieren de una aplicación semanal y deben de ser retirados entre aplicaciones sucesivas con un disolvente orgánico o mediante limado de uñas lo cual, puede producir irritación y daños en la estructura de la uña. Sin embargo, con las lacas hidrófilas como Onytec® (comercializada en España) que están constituidas por un polímero soluble en agua a diferencia de las dos anteriores, el hidroxipropil quitosano (HPCH) forma una película invisible, no irritante, que se retira fácilmente al lavarlo con agua y que se puede aplicar también a la piel adyacente. En principio, esta formulación presenta una mayor absorción del ciclopirox *in vitro* a través de las membranas de queratina, al compararlo con formulaciones hidrofóbicas (Monti et al., 2009).

Segundo estudio: “*In vitro transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer.*”

En otro estudio se comparó la formulación de ciclopirox hidrófila vs la hidrofóbica, de la cual se obtuvo que haciendo ensayos *in vitro* con pezuña bovina, el flujo del fármaco era mayor en la hidrofílica. Además de que el tiempo de retraso para alcanzar el estado estacionario era mucho menor en la laca de uñas hidrofílica.

- La capacidad de la laca hidrofílica para mejorar la permeación en estado estacionario y disminuir el tiempo de retraso se atribuye a una posible mayor afinidad del derivado de quitosano cargado positivamente por la superficie cargada negativamente de la uña (Shivakumar et al., 2012).
- El mejor transporte del fármaco a través de la membrana de la pezuña podría deberse a la interacción de los grupos hidroxipropilo del HPCH con la queratina de la uña mediante la formación de enlaces de hidrógeno que podrían haber resultado en una fuerte adhesión de la película de laca soluble en agua a la superficie de la uña (Shivakumar et al. 2012).

Tercer estudio: “*Nail penetration and predicted mycological efficacy of an innovative hydrosoluble ciclopirox nail lacquer vs. a standard amorolfine lacquer in healthy subjects*”

El objetivo de este estudio es comparar la capacidad de penetración en la unidad ungueal del ciclopirox 8% en una laca hidrofílica frente a la penetración de la amorolfina 5% en una laca hidrofóbica. Para ello se realizó un estudio randomizado controlado.

En este estudio solo se utilizaron uñas de las manos para que los resultados fueran más homogéneos. Los factores que se evaluaron fueron concentración de los principios activos en el sitio de acción, eficacia frente a los patógenos y ratio de crecimiento de la uña del dedo pulgar con la línea de base.

La conclusión obtenida fue que los pacientes tratados con la formulación hidrofílica obtuvieron una mejor penetración y más elevada de la esperada cuando era comparada con la formulación hidrofóbica (*Monti et al., 2012*).

5.5 Comparación de lacas monocapa vs bicapa

Hasta ahora hemos establecido que las lacas de uñas hidrófilas serían una mejor opción frente a las hidrófobas, pero sin embargo continúan teniendo algunos inconvenientes, para afrontarlos una solución sería utilizar una formulación que formara una bicapa en vez de una monocapa. A continuación, se comparan las lacas de uñas de tipo monocapa hidrófilas con las de tipo bicapa.

5.5.1 **Lacas de uña de tipo monocapa** (*Kepka, y otros 2009*)

Son un tipo de formulación donde la composición de la laca de uñas antifúngica contiene un vehículo volátil y orgánico que favorece la distribución del fármaco en contacto con la uña y la piel adyacente de forma uniforme y a continuación, se volatiliza, dentro de un periodo de uno a cinco minutos tras la aplicación. De modo que el polímero hidrófilo y el o los potenciadores de la permeación esencialmente no volátiles pueden proporcionar una película soluble en agua de fungicida esencialmente uniforme sobre la uña y el tejido cutáneo adyacente como sustrato de liberación prolongada para el fármaco, proporcionando una mejora y una prevención fungicida continua.

La formulación permanece en contacto con la uña hasta que la capa de esmalte se elimina (con baño con agua o enjuague, por ejemplo) y se evita la acumulación indeseada de vehículo polimérico.

Se deben **aplicar** como mínimo una vez al día y se puede volver a aplicar con o sin haber hecho un enjuague con agua entre medias. La formulación tiene que estar en contacto con la uña al menos media hora.

La **cantidad de agente antifúngico** presente está comprendida, por lo general, entre alrededor del 0,1-20 por ciento en peso, preferentemente entre 1-5 por ciento en peso, y la **cantidad de polímero hidrófilo** puede estar comprendida entre aproximadamente 0,1-5 por ciento en peso, preferentemente entre 0,25-1 por ciento en peso, siempre con respecto al peso total de la composición.

5.5.2 **Lacas de uña de tipo bicapa** (*Kepka, y otros 2009*)

Hace referencia a una formulación de laca de uñas que presenta una doble acción en dos partes, cada una de las cuales se aplican de forma sucesiva, es decir que está constituida por 2 composiciones:

- Primera composición de esmalte de uñas antifúngico que contiene una cantidad fungicida eficaz de un agente antifúngico dispersado en un vehículo orgánico volátil farmacológicamente tolerable.
 - Proporciona una primera capa fungicida sobre una uña sensible a los hongos o infectada al contacto con la misma.

- Una segunda composición de esmalte de uñas antifúngico que contiene una cantidad formadora de película de un polímero hidrófilo, una cantidad eficaz de un agente antifúngico, un vehículo orgánico volátil y un éster carboxílico (C2-C18) de alquilo (C4-C18) N, N-di (C1-C8) alquilamino sustituido, o una mezcla del mismo con un alcohol.
 - o Esta capa proporciona una película fungicida sobre la uña recubierta con una primera capa antifúngica en el contacto posterior con la misma. Se trata del sustrato de liberación controlada del fármaco.

No se debe enjuagar las uñas con agua entre capa y capa.

Por lo general la **cantidad de agente antifúngico** dependiendo de la gravedad de la infección, en la primera composición es entre 0,1-20 por ciento en peso de la composición total y en la segunda composición entre 0,1-30 por ciento en peso. Preferentemente la relación de pesos la segunda con respecto a la primera es menor de aproximadamente 1.

En las composiciones de tipo doble capa, el agente antifúngico se libera rápidamente de la primera composición de esmalte de uñas antifúngico a una uña sensible a los hongos o infectada en el contacto con la misma a fin de proporcionar la primera capa fungicida. La película fungicida proporciona un sustrato de liberación prolongada para el agente antifúngico restante, que se puede liberar a lo largo de un periodo 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 esporas fúngicas presentes en el entorno de la uña infectada. La composición de tipo bicapa puede incluir además un agente antiinfeccioso en cualquiera de las dos composiciones (primera o segunda capa antifúngica).

Se debe **aplicar** como mínimo dos veces al día, con o sin enjuague con agua.

Existen estudios *in vitro* de permeación que demuestran que las lacas de uña de tipo bicapa son más eficaces que las de tipo monocapa, ya que con estas se consiguen una mayor absorción del fármaco ($0.59 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{mg}$) que cuando lo comparabas con la de tipo monocapa ($0.36 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{mg}$), esto se traduce en una mayor tasa de éxito (*Shivakumar et al, 2010*).

6. CONCLUSIONES

Las enfermedades que afectan a las uñas son numerosas. De entre ellas, las onicomycosis destacan por su prevalencia y repercusión negativa sobre la calidad de vida del paciente. No existe un tratamiento ideal para las onicomycosis debido a las distintas manifestaciones clínicas de dichas patologías y a otros factores inherentes al paciente como el grado de adherencia al tratamiento, entre otras.

Desde un punto de vista biofarmacéutico, existen dos vías principales de administración de medicamentos en el tratamiento de las onicomycosis, la vía oral y la vía tópica. La vía tópica es la vía de elección en formas leves ya que, al administrarse directamente en el plato ungueal, la absorción sistémica es mucho menor por lo que no se producen interacciones con otros medicamentos y se disminuyen los efectos adversos sistémicos.

De entre las diferentes formas farmacéuticas tópicas, las lacas medicamentosas son las más adecuadas para este tipo de patologías puesto que favorecen la liberación prolongada del fármaco y son fáciles de aplicar. Sin embargo, su eficacia terapéutica es discreta por la propia naturaleza de los polímeros formadores de película tradicionalmente utilizados y la baja cantidad de fármaco liberado.

Actualmente, existen lacas medicamentosas de segunda generación de naturaleza hidrófila más eficaces debido a la naturaleza hidrófila de la matriz ungueal y con menos efectos secundarios ya que entre aplicaciones no requieren métodos mecánicos o disolventes que podrían dañar la uña y la piel adyacente.

Las formulaciones bicapa, constituidas por una capa hidrofílica que se aplica directamente sobre la uña afectada y una capa hidrofóbica que protege a la primera capa y disminuye la pérdida de agua transungueal, aumentando así el grado de hidratación de la uña y la permeabilidad de ciertos fármacos, son otra estrategia de gran interés.

7. BIBLIOGRAFÍA

Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: Potential of Nail Lacquers in Transungual Delivery of Antifungals. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016: 1387936.

Baran R, Tosti A, Hartmane I, Altmeyer P, Hercogova J, Koudelkova V, Ruzicka T, Combemale P, Mikazans I. An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 (7): 773-781.

Baswan S, Kasting GB, Li SK, Wickett R, Adams B, Eurich S, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses*. 2017; 60 (5): 284–295.

Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(4 Suppl): S57-S69.

Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Hernández-Molina JM, Santos P, Cárdenes D, Giusiano G. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Rev Iberoam Micol*. 2010; 27 (2): 49–56.

Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Medicine Online Information Centre of AEMPS (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices)] [database on the Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Cited 2020.03.15]. Available from: <https://www.aemps.gob.es>

Chesnoy S, Delaunois M, Coubetergues H, Lefrancois, P, inventors; Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, assignee. Solución formadora de película a base de urea para tratar la psoriasis de uñas [Urea-based film-forming solution for treating nail psoriasis]. Spanish Patent ES 2 560 178 T3. 2016.02.17. Related EP patents: EP2349243B1.

Elsayed MM. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*. 2015; 199:131-144.

Hafeez F, Hui X, Chiang A, Hornby S, Maibach H. Transungual delivery of ketoconazole using novel lacquer formulation. *Int J Pharm*. 2013; 456 (2): 357–361.

Hao J, Li KS. Permeability of the nail plate. In: Murthy SN, Maibach HI, eds. *Topical Nail Products and Ungual Drug Delivery*, 1st ed. Boca Raton (Florida): CRC Press; 2012: 37-50.

Kepka SW, Mo YJ, Wang HH, Lu M, Pfister WR, inventors; Nexmed Holdings, Inc., assignee. Esmalte de uñas antifúngico y procedimiento de utilización. Spanish Patent ES 2 366 273 T3. 2011.10.18.

Larruskain GJ, Idígoras VP, Mendiola AJ. Onicomycosis. Diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008; 32 (3): 83-92.

Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical Overview and Diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 835-851.

Llambrich A, Lecha M. Tratamiento actual de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol.* 2002; 19: 127–129.

Lohani B, Kumar G. Medicated Nail Lacquers - for Effective Treatment of Nail Disorders. *Indo Am J Pharm Sci.* 2018; 5(3): 1392–1403.

Monti D, Herranz U, Dal Bo L, Subissi A. Nail penetration and predicted mycological efficacy of an innovative hydrosoluble ciclopirox nail lacquer vs. a standard amorolfine lacquer in healthy subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(2): e153-8.

Monti D, Saccomani L, Chetoni P, Burgalassi S, Saettone MF, Mailland F. In vitro transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005; 31(1): 11-17.

Monti D, Saccomani L, Chetoni P, Burgalassi S, Senesi S, Ghelardi E, Mailland F. Hydrosoluble medicated nail lacquers: In vitro drug permeation and corresponding antimycotic activity. *Br J Dermatol.* 2010; 162(2): 311-317.

Murdan S. Anatomy, Physiology, Diseases, and Treatment. In: Murthy SN, Maibach HI, eds. *Topical Nail Products an Ungual Drug Delivery*, 1st ed. Boca Raton (Florida): CRC Press; 2012: 1-36.

Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm.* 2002; 236(1-2):1-26. Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm.* 2002; 236(1-2): 1-26.

Rigopoulos D., Gregoriou S. Onychomycosis. In: Katsambas AD, Lotti, T, Dessinioti C, D'Erme AM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*, 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015: 681–689.

Shivakumar HN, Repka MA., Murdan S, Murthy SN. Topical Nail Formulations. In: Murthy SN, Maibach HI, eds. *Topical Nail Products an Ungual Drug Delivery*, 1st ed. Boca Raton (Florida): CRC Press; 2012: 61-86.

Shivakumar HN, Vaka SRK, Madhav NVS, Chandra H, Murthy SN. Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of onychomycosis. *J Pharm Sci.* 2010; 99(10): 4267-4276.

Suárez Fernández R, Lázaro Ochoita P. Anatomía Quirúrgica de la Unidad Ungueal. *Piel: Formación continuada en dermatología.* 2002; 17 (8): 383-385.

Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, Kaszuba A. Amorolfine vs. ciclopirox - Lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015; 32(1): 40-45.