



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN
UNGULAR**

Autor: Natalia Tébar Martín

Fecha: 7 de febrero de 2020

Tutor: Damián Córdoba Díaz

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
5.1. Formas farmacéuticas comercializadas en España	6
5.1.1. Barnices medicamentosos.....	7
5.1.2. Pomadas	8
5.1.3. Cremas	9
5.1.4. Soluciones	10
5.2. Estrategias para la mejora de los tratamientos	11
5.2.1. Nuevos excipientes	11
5.2.2. Termogeles.....	13
5.2.3. Sistemas de transporte de fármacos	14
5.2.4. Parches	15
6. CONCLUSIONES.....	15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	16

1. RESUMEN

La onicomicosis es considerada una patología menor, pero afecta cada vez a más población y puede llegar a resultar muy grave en algunos grupos de riesgo como personas diabéticas o inmunodeprimidas. Los problemas de las terapias se basan en la toxicidad de los antifúngicos orales y la baja eficacia de los tratamientos tópicos, ya que la uña actúa como barrera que no permite el paso de los fármacos. Aunque hay múltiples medicamentos de aplicación ungular comercializados, no presentan tasas de curación tan elevadas como las terapias sistémicas, por lo que se están desarrollando nuevas estrategias galénicas para tratar de mejorar la concentración eficaz de principio activo en el tejido diana. Éstas se basan en la inclusión del fármaco en sistemas de transporte, el empleo de excipientes que aumentan la permeabilidad de la uña y el uso de formulaciones que permiten el aumento del tiempo de residencia en la uña, ya que permiten una liberación más sostenida del antifúngico.

ABSTRACT

Onychomycosis has been considered a minor pathology but it has increased its prevalence in the population and most importantly, it can cause serious complications in diabetic and immunocompromised patients. There are many antifungal topical treatments available, but they have proven a poor efficacy due to the barrier properties of the nail compared to the oral therapies, which leads to a difficult recovery for the patient that suffer nail infection. Oral treatments neither represent an ideal cure as they cause hepatotoxicity. Thus, the main research has focus on the development of new excipients that improve nail permeability, carrier systems and formulations that increase the residence time in the nail, allowing a higher concentration of drug in the target tissue.

Palabras clave: Onicomicosis, uña, ungular, antifúngico, tópico.

2. INTRODUCCIÓN

La uña cumple una función principalmente de protección en los humanos, aunque en algunas especies animales ha evolucionado para ejercer otras tareas, tales como soporte (pezuñas) o defensa (garra). Podemos dividir su estructura en pliegue ungular proximal, matriz ungular, lecho ungular e hiponiquio (Figura 1).

El **pliegue ungular proximal** (PNF) es una porción de piel que se pliega en el dorso del dedo cubriendo aproximadamente un cuarto de la superficie total de la uña. Se puede diferenciar en la epidermis, la capa dorsal y la ventral, conocida como eponiquio, cuyo estrato córneo forma la cutícula. La función de estas estructuras es impedir que el agua o los tóxicos penetren, lo cual no será posible si se rompe la integridad del sistema. Se puede producir una infección, con la consiguiente inflamación del PNF y el desarrollo de enfermedad (paroniquia).

Debajo del PNF se encuentra la **matriz ungular**, una zona de tejido epidérmico con una gran capacidad de proliferación, en la que hay presencia de células de Langerhans. Tiene una parte conocida como lúnula, que es visible a través de la placa ungular y se forma desde la matriz. La capacidad de crecimiento se ve alterada en personas inmunodeprimidas, malnutridas o que padecen alguna enfermedad como infecciones o psoriasis¹.

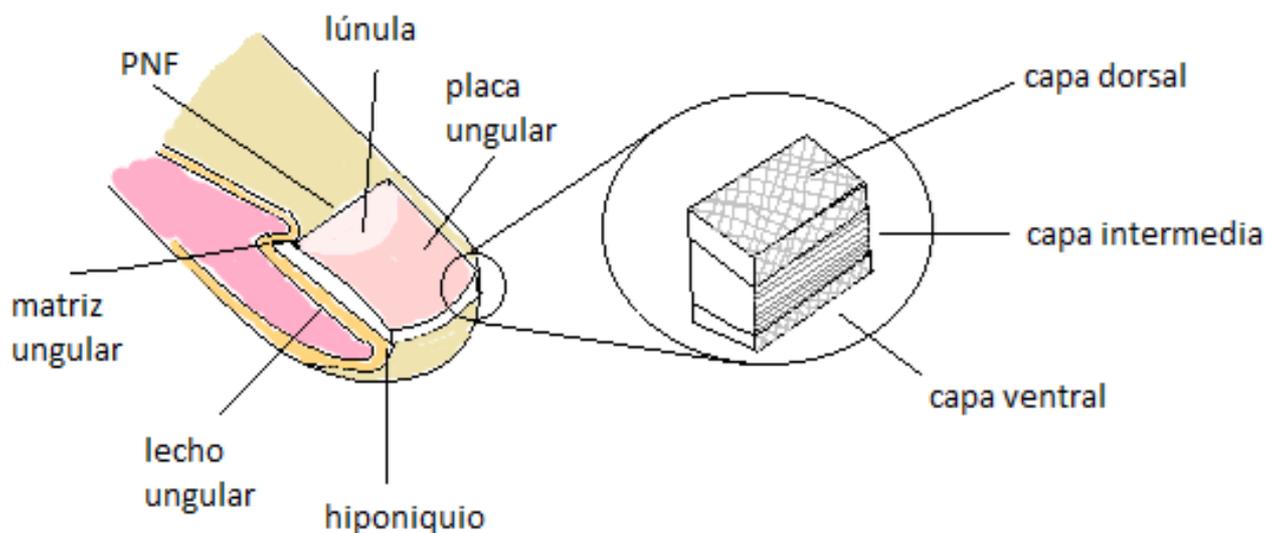


Fig. 1. Diagrama de la estructura de la uña.

La **placa ungular** presenta tres capas diferenciadas (dorsal, intermedia y ventral) pero fuertemente unidas formadas principalmente por alfa-queratina (80% de alfa-queratinas duras y un 20% de alfa-queratinas blandas). La capa dorsal es la primera barrera con el exterior, sus células tienen las membranas plasmáticas engrosadas, carecen de núcleo y se solapan para formar una superficie exterior lisa. Presenta la mayor concentración de grupos sulfhidrilo, y aunque la capa intermedia tiene una concentración similar en azufre, en ella predominan los enlaces cruzados debido a la gran cantidad de cisteína, limitando el hinchamiento y contribuyendo a la dureza. Las células de la capa ventral están adheridas al lecho ungular y por este motivo son las más susceptibles de sufrir enfermedad. El principal atributo de la placa ungular es la rigidez, que se debe a la disposición de las fibras de queratina en cada una de las capas. En la intermedia se alinean perpendiculares al eje de crecimiento (es la capa más gruesa), mientras que en la dorsal y ventral no tienen orientación definida, forman una malla¹. Es importante tener en cuenta que la matriz en la que se encuentran inmersas las células aporta cohesión al sistema y dificulta el paso de moléculas, al mismo tiempo que la presencia de fosfolípidos aporta flexibilidad y que un contenido de humedad bajo provoca uñas quebradizas, aunque si es muy elevado se pierde dureza².

El **lecho ungular** es un tejido epitelial no queratinizado, vascularizado y con terminaciones nerviosas, desde el que las células se queratinizan y pasan a la capa ventral. Abarca la base desde la matriz hasta el hiponiquio, una zona de epidermis engrosada con función protectora al igual que la cutícula o el PNF¹.

Las enfermedades que más comúnmente afectan a la uña son psoriasis y onicomicosis. Entre el 2 y 3% de la población padece psoriasis y en la mitad de los casos hay afectación de las uñas^{3,4}, aunque llega hasta el 80% en pacientes con artritis psoriásica⁵. La onicomicosis es la patología ungular con más prevalencia, del 2-11%⁴, y puesto que es responsable del 50% de enfermedades ungulares, es en la que se va a centrar esta revisión^{1,6,7}.

La onicomycosis es una infección producida en la mayoría de los casos por hongos dermatofitos (fundamentalmente *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophyte*), aunque también la pueden causar mohos no dermatofitos (*Scopulariopsis brevicaulis*) y levaduras (*Candida albicans*)^{1,4}. Afecta principalmente a las uñas de los pies y empeora la calidad de vida de aquellos que la sufren, ya que aunque es considerada una patología menor, puede llegar a ser dolorosa e incapacitante para realizar actividades cotidianas^{4,6}. Existen factores que favorecen la aparición de la infección y su cronificación. La edad avanzada hace que la prevalencia aumente hasta el 30%, pudiendo deberse a que la circulación periférica empeora, no hay tanto cuidado de los pies, se acumulan años de malos hábitos o a patologías concomitantes como la diabetes, uno de los mayores factores de riesgo^{1,4,7}. Otro grupo de riesgo son los inmunodeprimidos, incluyendo pacientes con VIH o cáncer, que son más susceptibles de presentar complicaciones por su enfermedad de base^{1,6,7}. En pacientes con VIH es especialmente importante controlar la infección, ya que si no se cura puede extenderse a zonas adyacentes e incluso provocar infecciones sistémicas de muy difícil tratamiento que pueden ser mortales⁸. Por último se podría deber a otras situaciones como enfermedad arterial periférica, prácticas deportivas o daño ungular por psoriasis previa o trauma⁷.

Se pueden diferenciar cuatro tipos de presentaciones clínicas, que son onicomycosis superficial, onicomycosis subungular proximal, onicomycosis subungular lateral distal y onicomycosis distrófica total^{1,7}.

A menudo el tratamiento se centra en la terapia oral, en combinación o no con administración ungular, ya que presenta mayor tasa de curación. Sin embargo, los antifúngicos orales tienen toxicidad sistémica, concretamente hepatotoxicidad, y presentan interacciones con fármacos, por lo que se buscan alternativas para evitarlos. Una es la vía tópica, pero la difícil absorción de los principios activos a través de la estructura de la uña alarga los tratamientos y provoca que no haya buena adherencia del paciente, que acaba abandonando antes de la remisión de la enfermedad. La respuesta al tratamiento engloba la erradicación de la infección y la recuperación de la estructura normal de la uña, que durante la patología se ve modificada, como se muestra en la Figura 2.^{1, 6, 9, 10, 11}

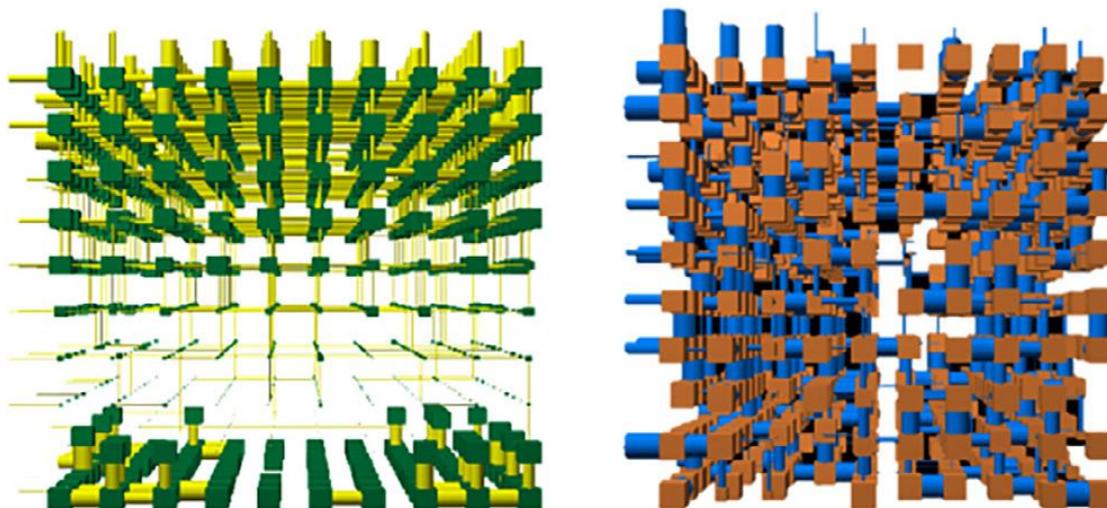


Fig.2. A la izquierda se representa la estructura de la uña sana y a la derecha la estructura de la uña micótica. Cada cubo hace referencia a un poro y las interconexiones se representan mediante los cilindros.⁴

Si nos centramos en la terapia de administración tópica, la absorción de los principios activos va a depender de dos factores fundamentalmente, que son la hidratación de la uña y el grado de hinchamiento. La uña actúa como un hidrogel, por lo que las moléculas polares y de menor tamaño son las que mejor atravesarán esta barrera^{2, 4, 6, 9, 11}. Hay que tener en cuenta que en la uña sana la estructura es densa y compacta, con porosidad baja, mientras que en la uña micótica, debido a la actividad queratolítica de los hongos dermatofitos, la porosidad es mayor debido a la rotura de enlaces de queratina. Esto explica el aumento en grosor de la uña infectada. Aunque el aumento de porosidad en la primera fase de la enfermedad facilita la penetración de los fármacos hasta el lecho unguar, la problemática del tratamiento aparece cuando la uña va recuperando su estructura inicial al ir desapareciendo el hongo, disminuyendo de nuevo la permeabilidad de la placa unguar y provocando que sea más difícil alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces para erradicar la infección⁴. Como consecuencia, una de las estrategias para mejorar la terapia tópica es la utilización de promotores de la absorción, tanto químicos como físicos, que permitan una mayor penetración de las moléculas activas^{12, 13, 14}.

3. OBJETIVOS

Analizar las formas farmacéuticas comercializadas actualmente en España para el tratamiento de la onicomycosis, estudiar las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas y qué aportan frente a las terapias orales sistémicas. Además, explorar las nuevas líneas de investigación y hacia dónde se dirige actualmente el foco sobre los tratamientos de aplicación unguar, así como las posibles estrategias para su mejora.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando bases de datos digitales como PubMed-NCBI, Elsevier o ScienceDirect, de las cuales se han obtenido artículos científicos que eran de interés para el tema elegido, acotando la búsqueda a las publicaciones de los últimos diez años cuando ha sido posible y utilizando como palabras clave los términos “*onychomycosis*”, “*nail*”, “*treatment*”, “*diseases*” o “*enhancer*”. Se ha realizado una búsqueda avanzada en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) filtrando las presentaciones por código ATC, en este caso utilizando D01A que es el código para los antifúngicos tópicos. Por último, se ha completado el estudio realizando una búsqueda dirigida en la web “*ClinicalTrials.gov*”, que agrupa información sobre los ensayos clínicos que se están realizando o se han realizado, y de patentes publicadas online sobre medicamentos ya comercializados. También se han utilizado los fondos bibliográficos impresos de la UCM a disposición de los alumnos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Formas farmacéuticas comercializadas en España

Actualmente existen comercializadas en nuestro país cuatro tipos de sistemas farmacéuticos de aplicación tópica para el tratamiento de la onicomycosis, que son barniz medicamentoso, pomada, crema y solución.

5.1.1. Barnices medicamentosos

Es la forma farmacéutica más común. Encontramos hasta 15 barnices disponibles, cuyos principios activos son amorolfina o ciclopirox (CPX).

Las lacas que contienen amorolfina siguen el mismo patrón de composición, con 50 mg/ml de principio activo y como excipientes copolímeros del ácido metacrílico (Eudragit[®] 100), triacetina, acetato de butilo, acetato de etilo y etanol, bien anhidro o al 96%. Corresponden a los barnices de uñas de los laboratorios Stada, Pierre Fabre Iberica, Bluefish Pharmaceuticals, Isdin, Mylan Pharmaceuticals, Teva Pharma y laboratorios Galderma.¹⁵

En cuanto a las que contienen CPX como fármaco, todas a una concentración de 80 mg por gramo de producto, se pueden dividir en dos tipos. Los del primero (Ciclochem[®], Ciclonic[®], Ciclopirox Isdin[®] y Ciclopirox Serra[®]) contienen metoxieteno polímero con ácido 2-butenodioico, éster de monobutilo, acetato de etilo y alcohol isopropílico; aunque el de la marca Miclast[®] contiene acetato de etilo, isopropanol, copolímero de éter metilvinílico y monobutiléster del ácido maleico. Los del segundo tipo (Kitonail[®] y Onytec[®]) tienen como excipientes acetato de etilo, etanol 96%, alcohol cetosteárico, hidroxipropilquitosano (HPCH) y agua purificada.¹⁵

Según lo recogido por Murthy *et al*³, los barnices de uñas generalmente están compuestos por disolventes, polímeros con capacidad para formar films (15%), un plastificante (7%), un agente suspensor (1%) y materiales nacarados o colorantes si es necesario. La nitrocelulosa es el formador de película que más se ha utilizado junto con resinas como la resina toluensulfonamida-formaldehído, aunque hay evidencia de que se ha ido evolucionando hacia el uso de otros polímeros en las lacas de uñas lipofílicas, tales como los anteriormente mencionados en los productos comerciales. Estos dejan una película resistente al agua y permiten la adhesión a la uña^{3, 15, 17}. También hay que hacer referencia a la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y a los derivados solubles del quitosano (HPCH), que son utilizados en las lacas de carácter hidrofílico^{16, 17, 18}. En un estudio en el que se comparó la capacidad de penetración del fármaco en función del tipo de polímero utilizado, se concluyó que los de naturaleza hidrófila, en este caso HPMC E15, permiten mayor permeabilidad de fármaco a través de la uña que los de carácter hidrófobo. Dentro de estos, se usaron como referencia Eudragit[®] RL 100 y Eudragit[®] RS 100, con mejor resultado por parte del primer polímero, que se considera más permeable al agua. Se puede explicar debido a que los polímeros hidrofílicos contienen en su estructura una mayor cantidad de agua, provocando una mayor hidratación de la uña que lleva al hinchamiento de ésta y permite el paso de fármaco en mayor medida¹⁷.

Los plastificantes aportan flexibilidad y durabilidad, previniendo además el descascarillado del producto. Son sustancias como el dibutil ftalato, alcanfor, PEG 400, glicerol o triacetina¹⁷⁻¹⁹. Los suspensores como la bentonita aportan viscosidad a la mezcla, favorecen la diseminación y mantienen el flujo. Por último se pueden añadir colorantes o sustancias que mejoren el aspecto del producto final³. El contenido en componentes no volátiles no debería ser menor del 20% con el fin de proporcionar una película lo suficientemente extensa como para cubrir toda la uña²⁰.

Además, hay sustancias como el tolueno, alcohol isopropílico, etanol y butil o etil acetato que son disolventes. Tras evaporarse, dejan la película elástica de polímero adherida a la placa ungular desde la que se liberará el fármaco, proceso que se ve favorecido ya que aumenta su concentración y se crea un gradiente que favorece la cesión a la uña. En el caso de los barnices hidrofílicos, el disolvente es una mezcla hidroalcohólica¹⁷⁻¹⁹. A esta mezcla base se añadirá el fármaco, que tendrá que ser compatible con la formulación.

Los excipientes tienen un gran papel en la eficacia de la formulación, ya que son responsables de la cesión en mayor o menor medida del principio activo desde el reservorio hacia la uña. Como exponen Khattab *et al*²⁰, tras estudiar los efectos de Tween

80 se comprobó que al aumentar su concentración en la formulación se facilitaba la solubilidad de CPX, ya que disminuía la tensión superficial de la molécula al mismo tiempo que aumentaba la captación de agua por parte del polímero. Lo contrario ocurría al aumentar la concentración de polímero, ya que se formaba una capa más gruesa desde la que el fármaco se liberaba con más dificultad. En el caso del plastificante (triacetina), a concentraciones altas se solubilizaba en agua aumentando la permeabilidad de la película formada y la porosidad, lo que aumentaba la cesión de CPX²⁰. Dentro de los disolventes destaca el alcohol isopropílico, ya que facilita la disolución de los lípidos de la placa ungueal aumentando la penetración de CPX²¹.

Las lacas de uñas que contienen amorolfina y CPX han demostrado ser eficaces para tratar la onicomiosis, no solo debido a que son potentes componentes antifúngicos de amplio espectro, sino a que el barniz de uñas que los contiene promueve la germinación de esporas resistentes al tratamiento al aumentar la hidratación de la uña, previniendo la recurrencia de la infección²². Según Gupta *et al*²², los barnices que contienen amorolfina presentan una tasa de curación micológica del 60% al 76% y una curación total del 38% al 54% en adultos. Para los que contienen CPX, las tasas de curación anteriores son respectivamente del 29% al 36% y del 5,5% al 8,5%. En ambos casos son limitados los datos en niños^{22, 23}. Para datos obtenidos en un ensayo clínico realizado por Novartis, de una muestra de 522 pacientes que fueron tratados con una laca de uñas con amorolfina al 5% durante 48 semanas, tan solo el 0,96% obtuvo una curación completa, el 3,83% presentaba efectividad clínica y el 15,71% curación micológica²⁴. Los estudios acerca de estas formulaciones son escasos y no presentan por lo general tasas muy altas de eficacia. Sin embargo, son una alternativa a tener muy en cuenta para el tratamiento de esta patología debido a que no presentan efectos adversos más allá de irritación de la piel adyacente, rojez, prurito o sensación de quemazón en algunos casos^{11, 22}.

Es la formulación mejor aceptada por el paciente debido a que es familiar, de fácil aplicación, duradera, resistente al agua en la mayoría de casos y agradable estéticamente²⁵. En cuanto a la posología, debemos diferenciar los que contienen CPX de los que contienen amorolfina, ya que la frecuencia de administración será diaria o semanal respectivamente^{15, 22, 26}. Como se muestra en un ensayo clínico realizado en 20 participantes, el 85% de los tratados con un barniz de amorolfina al 5% tenían buena adherencia al tratamiento frente al 60% de los que participaban en la rama de CPX (laca al 8%)²⁷. También se puede hacer una diferenciación entre los barnices según tengan base acuosa u orgánica. Por sus características intrínsecas, los hidrófobos requieren del uso de disolventes orgánicos previo a cada nueva administración para retirar los restos de producto; los hidrofílicos tienen menor tiempo de residencia en la uña y tardan más en secar^{22, 28, 29}. Otra desventaja es que se recomienda limar las partes afectadas con el fin de eliminar mecánicamente el tejido infectado²⁶.

5.1.2. Pomadas

De naturaleza lipófila, las pomadas están compuestas por parafinas, ceras, aceites, alcoholes de cadena larga y ácidos grasos³. Presentan una textura densa y grasa, por lo que para mejorar la penetración del principio activo se recomienda utilizar un vendaje oclusivo. En un estudio realizado en Europa en 2013 se comparó la eficacia entre la utilización de una pomada a base de urea y bifonazol tras la que no se colocaba un apósito plástico, con la aplicación de una pomada con urea al 40% como única sustancia activa, pero usando el vendaje posteriormente. La eliminación de tejido infectado fue significativamente mayor en el segundo grupo, con un 61,2% frente al 39,2% del grupo tratado con urea-bifonazol,

haciendo patente la importancia de combinar el tratamiento con una envoltura oclusiva de la uña para aumentar la eficacia³⁰.

El producto comercial que encontramos en España es la pomada Canesmycospor Onicose[®] 10/400 mg/g. En la ficha técnica comprobamos que contiene como excipientes lanolina, cera blanca de abeja y parafina líquida, y como principios activos bifonazol (1%) y urea (40%). La primera parte del tratamiento dura de 7 a 14 días, en función de las características de la uña y la infección. Se debe utilizar un apósito para cubrir la uña y limar las partes infectadas, después se lava, seca y repite el proceso de nuevo. Se aplica hasta que ya no puede levantarse más tejido ungueal reblandecido¹⁵.

No existen muchos datos que avalen esta formulación para el tratamiento de la onicomiosis, siendo más relevante su uso en psoriasis con afectación ungueal. Sin embargo, encontramos un estudio en el que se analiza la eficacia de un tratamiento que consiste en la aplicación de una pomada de urea con oclusión durante tres semanas, seguido de una crema con bifonazol una vez al día por cuatro semanas. De una muestra total de 10 pacientes que sufrían onicomiosis de leve a moderada, todos presentaban curación micológica completa a las siete semanas³¹.

En ambos estudios mencionados, los participantes referían buena tolerancia al tratamiento y facilidad de aplicación, incluso para pacientes de edad avanzada. Además, no se registraron efectos adversos graves^{30, 31}. A pesar de esto, los barnices de uñas presentan una mejor adherencia del paciente. En un estudio llevado a cabo en Islandia, los 22 participantes debían aplicar una laca con amorolfina al 5% en uno de los pies una vez a la semana y una pomada con bifonazol al 1% y urea al 40% una vez al día en el otro, durante un periodo de 6 a 7 semanas. El barniz presentaba una adherencia del 81,8% frente al 59,1% del régimen bifonazol/urea, siendo significativamente mayor el número medio de aplicaciones omitidas de la pomada en sujetos no adherentes. Los pacientes referían que habían olvidado la aplicación del barniz de uñas por accidente, pero en el caso de la pomada las razones más comunes incluían estar fuera de casa, no disponer de tiempo suficiente, olvido, pacientes cansados de aplicar el tratamiento y procedimiento demasiado difícil de seguir³².

5.1.3. Cremas

Se trata de emulsiones, acuosas u oleosas en función de la naturaleza del fármaco que se incluye, formadas por agua, un emulgente y sustancias hidrófobas como las ya mencionadas en el apartado anterior. Solo se recomiendan en caso de micosis superficiales debido a sus características. Se ha estudiado su uso tras la extirpación quirúrgica de la uña, bajo una envoltura oclusiva hasta nuevo crecimiento (crema de CPX o ketoconazol), y también la crema de isoconazol en combinación con tratamiento oral de griseofulvina, que aumenta la tasa de curación más que usando una crema queratolítica³.

Actualmente, la crema comercializada es Laurimic[®] 20 mg/g, cuyo principio activo es fenticonazol y como excipientes contiene propilenglicol (50 mg/g), lanolina hidrogenada (10 mg/g), alcohol cetílico (30 mg/g), aceite de almendras, edetato de sodio, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, monoestearato de glicerilo y agua. La aplicación, de nuevo, se lleva a cabo una vez al día utilizando posteriormente un vendaje oclusivo. Podemos encontrar también Fungowas[®] crema dermatológica, con ciclopirox olamina (1g/100 g), agua, propilenglicol, metilparabeno, aceite de cacahuete, cera lanette y lanolina¹⁵.

A pesar de que existen dos formulaciones comercializadas, son escasos los datos publicados sobre la eficacia de las cremas como formulación para el tratamiento de la onicomicosis. Al margen de estudios realizados hace más de 20 años, como el realizado en una muestra de 60 pacientes de los que 50 aplicaron una crema de butenafina y urea (2/20 %) obteniéndose un 73,3% de curación clínica y micológica frente a los 10 pacientes restantes que usaron placebo³³, los ensayos actuales en los que hay uso de esta fórmula farmacéutica se enfocan en el tratamiento combinado con láser de CO₂ fraccionado, utilizando cremas con luliconazol y amorolfina con tasas de curación micológica que superan el 50%^{34, 35}.

Sin embargo, sí encontramos numerosas patentes sobre cremas para curar esta patología. En una de ellas, se especifica la preparación de una crema que contiene como excipientes agua purificada (370g), vaselina (250g), alcohol estearílico (250g), propilenglicol (120g), laurilsulfato de sodio (10g), metilparabeno (0,25g), propilparabeno (0,15g) e hidróxido potásico (0,01g). Esta crema se administró a pacientes con onicomicosis superficial, que la aplicaron dos veces al día sobre la uña infectada durante 8 semanas. Se apreciaba una mejoría en el aspecto y reducción de la infección al final del tratamiento³⁶.

Al igual que en las pomadas, se trata de una formulación con un bajo índice de reacciones adversas, bien tolerada por los pacientes, pero con una tasa menor de adherencia debido a las frecuentes aplicaciones y a que no tiene un elevado tiempo de residencia en la uña. Si la base es oleosa, se puede dificultar la migración del fármaco a la uña, debido a la estructura de hidrogel³⁷.

5.1.4. Soluciones

Están formadas por un vehículo en el que va disperso o disuelto el principio activo, normalmente a elevada concentración. Se aplican sobre la parte dorsal de la uña y a diferencia de los esmaltes, no es una característica esencial formar una película sobre esta³. En el caso de tioconazol Abamed[®] 28% solución cutánea, la composición es 28 g de antifúngico por cada 100 ml, ácido undecilénico y acetato de etilo. Se utiliza aplicándolo con el pincel aplicador dos veces al día en cantidad suficiente sobre la uña y pliegue ungular. La duración va desde los 6 meses hasta el año según el paciente. Además, existe Fungowas[®] solución dermatológica, cuyo principio activo es ciclopirox olamina. Contiene como excipientes propilenglicol y parahidroxibenzoato de metilo. La aplicación, de nuevo, se realiza mediante un pincel. También encontramos Fungisdin[®] 8'7 mg/ml solución para pulverización cutánea, que contiene miconazol, macroglicéridos de caprilocaproilo, macrogol 300 y etanol 99'8%. Está indicado en adultos para aplicarlo una o dos veces al día en la uña infectada y zona circundante, tras lo que se colocará un vendaje oclusivo. El tratamiento se prolonga hasta el crecimiento de una nueva uña y curación efectiva. Se presenta en un frasco pulverizador sin gas¹⁵.

Los datos sobre la eficacia del tioconazol se remontan a estudios con fecha anterior al año 2000, ya que actualmente hay datos sobre otras moléculas que se han descubierto con posterioridad. Uno de los ensayos clínicos realizados se llevó a cabo en una muestra de 27 pacientes que recibieron el tratamiento con solución de tioconazol entre 2 y 12 meses. De estos, seis alcanzaron la curación clínica completa³⁸. En estudios más recientes, el análisis se ha centrado en la eficacia del eficonazol al 10% en solución. En un ensayo clínico realizado en dos fases, para una muestra de 1420 pacientes que completaron el tratamiento de 48 semanas con posterior revisión en la semana 52, se obtuvieron datos de curación completa al final del seguimiento en el 17,8% y 15,2% de los casos en cada una de las fases. Además, el 55,2% y 53,4% alcanzaron la curación micológica³⁹. También se ha probado la eficacia a largo plazo, aplicando el producto una vez al día hasta curación

completa. En la semana 72 la mejoría micológica era del 55,3%, llegando la curación micológica al 47,5% en pacientes con más del 50% de la superficie ungueal afectada⁴⁰. En ambos ensayos se determinó que los efectos adversos observados, tales como dermatitis, irritación local o eritema, eran clínicamente similares a los observados en el grupo placebo, siendo de carácter leve y sin afectación sistémica.

Dentro de los ensayos clínicos realizados, también se ha analizado la solución de terbinafina al 10% aplicada una vez al día durante 48 semanas, en la que la tasa de curación micológica fue del 15,44% y la tasa de curación total del 1,47%⁴¹. Uno de los nuevos fármacos incluidos en soluciones para aplicación tópica es el tavaborol, un antifúngico con bajo peso molecular, cuya eficacia a una concentración del 5%, aplicado diariamente durante 52 semanas, supera el 30% de curación micológica. Tiene la ventaja de que no es necesario desbridamiento, como sí se requiere en el caso de otros tratamientos mencionados previamente⁴². En cuanto a su perfil de seguridad, no se notificaron efectos adversos destacables, se ha demostrado que y no inhibe el citocromo P-450, por lo que no presenta interacciones con otros fármacos⁴³.

5.2. Estrategias para la mejora de los tratamientos

Las formulaciones tópicas comercializadas actualmente tienen una eficacia inferior a la de las terapias orales, como se muestra en un metaanálisis realizado en 2015 en el que se comparaban, de forma directa o indirecta, las terapias sistémicas basadas en terbinafina 250 mg, itraconazol 200 mg, itraconazol 400 mg (terapia intermitente) y fluconazol 150-450 mg vía oral, con las terapias de administración ungueal, tanto soluciones de terbinafina al 10%, eficonazol al 10% y tavaborol al 5%, como barniz de uñas de amorolfina al 5% y CPX al 8%. La conclusión tras los resultados es que el tratamiento oral con terbinafina es significativamente superior en eficacia al resto de tratamientos salvo la terapia intermitente con itraconazol 400 mg, siendo esta a su vez significativamente superior a los tratamientos tópicos exceptuando la solución con eficonazol al 10%. Todas las terapias analizadas, sin embargo, han demostrado una eficacia significativamente superior al placebo. El segundo tratamiento tópico con mayor eficacia es la solución de tavaborol al 5%⁴⁴.

La problemática que suponen los tratamientos sistémicos radica en las reacciones adversas, más notables cuanto mayor es la duración, que abarcan dolor de cabeza, mialgia, problemas del tracto gastrointestinal, eventos cutáneos y en algunos casos hepatotoxicidad. Además, debido a su metabolismo pueden presentar interacciones con otros fármacos, son más susceptibles de generar resistencias y se ha documentado un elevado porcentaje de reinfecciones, que llega hasta el 53% en pacientes que reciben tratamiento con itraconazol⁴⁴⁻⁴⁶.

Por estos motivos, se han desarrollado otras líneas de investigación dirigidas a aumentar la penetración del principio activo a través de la uña con el fin de conseguir una concentración efectiva de fármaco en el lecho ungueal mediante el desarrollo de nuevas formulaciones.

Aunque las lacas de uñas son un tipo de formulación que ya existe comercializada, la mayoría contienen disolventes orgánicos y actualmente se están potenciando las formulaciones de naturaleza hidrófila, puesto que permiten aumentar la eficacia del tratamiento.

5.2.1. Nuevos excipientes

Polímeros

En 2018 se publicó un estudio acerca del desarrollo de un barniz con terbinafina como antifúngico. Se usaron dos tipos de polímeros, Eudragit® RL 100 (hidrofóbo) e hidroxipropil celulosa (HPC) (hidrófilo), ambos al 5% p/v. La HPC demostró mejores características adhesivas que la HPMC. Como vehículo se utilizó una mezcla de agua/etanol 10:90 y la terbinafina se añadió en una concentración del 1% p/p. Además, se

estudió el uso de N-acetilcisteína (NAC) y urea como promotores químicos de la absorción. El producto final presentaba un tiempo de secado de 25 segundos, que se alargaba al aumentar la proporción de agua o de polímero hidrófilo. Con estas características, la formulación final demostró ser superior en eficacia a la formulación comercial con la que se estaba comparando⁴⁷.

También se han combinado polímeros de ambos tipos en el desarrollo de un “barniz medicamentoso doble”, que consiste en una primera capa hidrófila donde va cargado el fármaco, seguida de una capa hidrófoba que aumenta la residencia y resistencia ante el contacto con agua. Los componentes incluyen luliconazol al 1% p/v, HPMC, PEG400, glicerol y ácido tioglicólico para la primera capa, con poloxámero F-127, ftalato acetato de celulosa y acetona en la segunda. Se obtuvo una liberación acumulada del 71% a las 24h, con eficacia antifúngica ante *T. rubrum* y buena adhesión a la uña⁴⁸.

Los poloxámeros son polímeros que están en alza como excipientes para la creación de nuevas lacas de uñas medicamentosas. Anja Täuber *et al*⁴⁹ han utilizado el poloxámero 407 junto con agua destilada (30-50%), propilenglicol, alcohol isopropílico y triglicéridos de cadena media para obtener una fórmula final sobre la que añadir el fármaco. En este estudio se comparó la eficacia de CPO y terbinafina hidrocloreuro al 1%. A pesar de la baja concentración de sustancia activa, se consiguió inhibir el crecimiento de *T. rubrum* con mayor eficacia que la crema comercial que se usó como comparador⁴⁹.

Promotores de la absorción

Engloba estrategias y sustancias capaces de aumentar el gradiente de difusión y la permeabilidad a través de la uña con el fin de favorecer que la sustancia activa alcance el tejido diana, aumentando la eficacia de los tratamientos tópicos. Aunque son una estrategia prometedora, aún no se ha investigado lo suficiente su seguridad y eficacia en formulaciones para aumentar la curación tópica de las micosis superficiales. Podemos clasificarlos en tres grupos⁵⁰.

- **Técnicas mecánicas.** Agrupan la abrasión y avulsión de la uña, que consisten en disminuir el grosor de la placa ungueal y separarla del lecho ungueal respectivamente. Ambos son procedimientos invasivos y dolorosos para el paciente, por lo que se evita recurrir a ellos⁵⁰.
- **Métodos de promoción física.** Incluyen microagujas, láser, ultrasonidos, iontoforesis, luz ultravioleta, electropulsación y grabado. Este último método consiste en la creación de microporos que aumentan la superficie sobre la que actúa el fármaco. Las microagujas también se utilizan para la creación de poros en la uña, a través de los cuales penetra el principio activo llegando a capas más profundas⁵⁰. Se ha desarrollado un taladro capaz de realizar pequeños orificios en la placa ungueal y detener la perforación cuando detecta un mayor porcentaje de humedad, lo cual indica que se está aproximando al lecho ungueal y evita lesionar el tejido, por lo que constituye un método indoloro pero efectivo⁵¹. La electropulsación induce cambios estructurales en la capa dorsal de la uña, el uso de luz ultravioleta altera los enlaces moleculares mediante ablación y la iontoforesis favorece la liberación del principio activo a través de la uña. En el caso del láser, se originan perforaciones debido a la alteración en la estructura de las cadenas de queratina⁵⁰. Como exponen Vanstone *et al*⁵², la utilización de pulsos de radiación láser de femtosegundo incrementa la concentración de cafeína que llega a la matriz ungueal, siendo un resultado prometedor ya que sería extrapolable al uso de algunos antifúngicos por su similitud estructural. Además, es una estrategia mínimamente invasiva.

- **Promotores químicos de la absorción.** Son sustancias que debilitan los enlaces de queratina desestabilizando la estructura de la uña y aumentando la permeabilidad. Actualmente se clasifican en función del mecanismo por el que actúan⁵⁰. Los disolventes favorecen la hidratación de la uña y su hinchamiento, que aumenta la distancia entre las fibras de queratina y permite la difusión del fármaco a través de la estructura. Destacan el agua, dimetilsulfóxido (DMSO) y metanol, que aunque es un buen disolvente para los antifúngicos lipófilos, no se utiliza debido a que causa toxicidad⁵⁰. Otros compuestos que aumentan la solubilidad del principio activo son el propilenglicol (PG), que solubiliza alfa-queratinas; transcutool (TCL), que aumenta la solubilidad de fármacos como CPO formando un reservorio; N-metil pirrolidona (NMP), que solubiliza los lípidos alterando la naturaleza de la membrana; o el ácido oleico (OA), que modifica los lípidos intercelulares fluidificando la membrana. Sin embargo, en un estudio en el que se utilizó CPO como antifúngico, se concluyó que NMP no podría utilizarse en una formulación debido a que incrementa la permeabilidad a través de la piel, pudiendo provocar toxicidad en el paciente. TCL y OA por su parte no mostraron un aumento en la permeabilidad de CPO, por lo que también se descartaron. Al contrario, PG ha demostrado la mayor solubilización para CPO, aumentando la penetración, con la mínima permeabilidad transdermal⁵³. Los agentes queratolíticos rompen los enlaces disulfuro de las cadenas de queratina, perturbando su estructura de forma que el principio activo penetra con mayor facilidad. Son ácido salicílico, urea, tiourea (TU) y ácido tioglicólico (TA)^{50, 53}. El TA ha demostrado aumentar la penetración de fármacos a través de la uña, pero si se combina con CPO causa su precipitación. La TU sí que parece eficaz como promotor en formulaciones que contengan este principio activo a una concentración del 5% p/p, evitando incluirla a mayor concentración ya que provoca fragilidad y reblandecimiento de la estructura ungular⁵³. De igual forma, los promotores que contienen en su estructura grupos sulfhidrilo, tales como NAC, ácido tioglicólico o mercaptoetanol rompen estos enlaces para favorecer la permeabilidad⁵⁰. La desestructuración de la uña en función de la formulación se ilustra en las siguientes imágenes de la superficie dorsal de la uña (Figuras 3A, 3B y 3C) tomadas por microscopía electrónica de barrido (SEM)⁵¹.

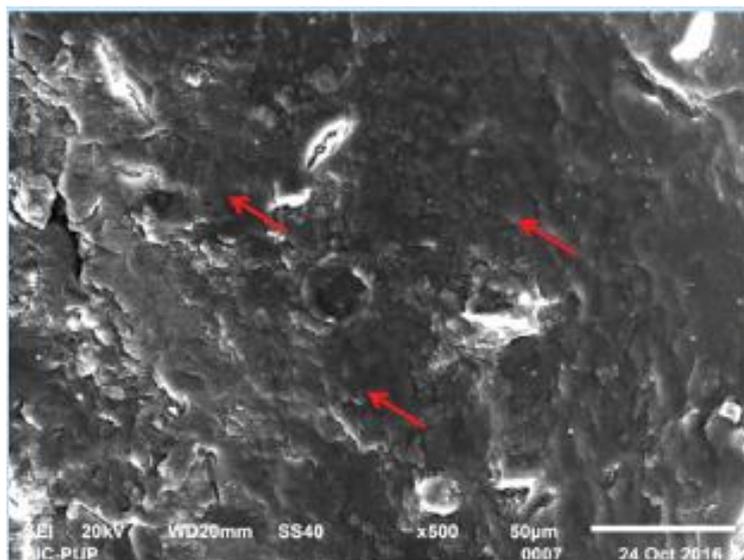


Figura 3.A. Superficie dorsal sin tratar, densa y compacta. No se aprecian irregularidades significativas ni poros, por lo que la absorción del fármaco está dificultada⁵⁴.

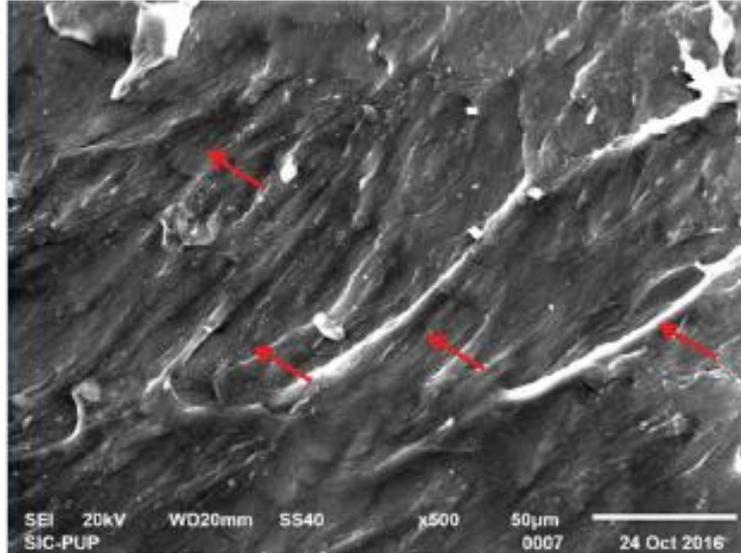


Figura 3.B. Superficie dorsal de la uña tratada con el barniz medicamentoso. Aumenta la rugosidad debido al hinchamiento de la queratina y se forman algunos poros que favorecen la absorción de principio activo⁵⁴.

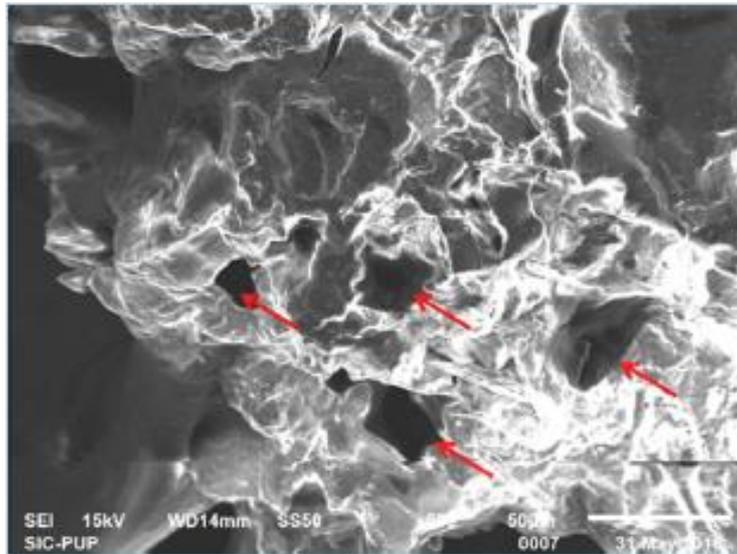


Figura 3.C. En la uña tratada con urea y NAC (1:1) se observa una superficie con multitud de poros debido a la rotura de enlaces de hidrógeno y enlaces disulfuro presentes en la queratina, a través de los cuales se crean vías por las que aumentan el flujo de permeabilidad del antifúngico⁵⁴.

Por último, existen enzimas que hidrolizan los enlaces de queratina de la uña, como la papaína, que presenta grupos sulfhidrilo altamente reactivos, o la queratinasa, que actúa a nivel de la matriz intercelular y en los corneocitos dorsales de la uña⁵⁰.

5.2.2. Termogeles

Los poloxámeros ya mencionados, en concreto Pluronic® F-127, se han estudiado para formar hidrogeles in situ dentro de los esmaltes con base acuosa, incorporando ciclodextrinas parcialmente metiladas junto con NAC y urea como promotores de la absorción. En este estudio se consiguió un mejor flujo de CPO y acetónido de triamcinolona a través de la uña gracias a la capacidad para formar micelas y las propiedades del termogel, lo cual constituye una nueva estrategia terapéutica para el aumento de la eficacia del tratamiento⁵⁵.

Se está explorando la vía de los termogeles formados in situ, ya que suponen una administración fácil, menor dosis de fármaco, aumento en la adherencia al tratamiento y de la biodisponibilidad en el tejido diana. Consisten en una solución acuosa que se gelifica ante un estímulo, en este caso el aumento de temperatura tras la aplicación. Se han utilizado sistemas elásticos vesiculares de transporte de fármacos (“*spanlastic carriers*”), que se forman mediante disolución del fármaco (terbinafina) con Span 65 en una mezcla de acetona y cloroformo (1:2 v/v), inyectándose inmediatamente en una fase acuosa a 70°C. Una vez sonicada, se utiliza esta dispersión como base para desarrollar un gel añadiendo Pluronic® y Synperonic®, dos polímeros que se hincharán por completo tras un periodo de reposo. También se puede preparar un barniz medicamentoso, para lo cual se utilizará Eudragit® RLPO y una mezcla de disolventes orgánicos. Ambas formulaciones se compararon con una crema comercial que contiene terbinafina al 1%. El gel presentaba una cantidad de fármaco retenido en uña de 2,05 mg/cm², el barniz medicamentoso 1,67 mg/cm² y la crema comercial 1,36 mg/cm², por lo que las formulaciones desarrolladas presentaban mayor eficacia. La preparación del gel utilizando un método en frío es industrialmente escalable, sencilla y económica, ya que no se necesita una gran inversión⁵⁵.

Otro de los estímulos que se ha explorado para cambiar el estado de una formulación es la radiación UVA. A partir de un gel formado por dimetacrilato diuretano, etil metacrilato, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona, el fármaco (amorolfina al 3% o terbinafina al 4% en este estudio) y un disolvente orgánico como etanol o NMP, se forma un film tras aplicar la lámpara de rayos UV. Tras analizar la capacidad de los fármacos para atravesar la barrera unguicular desde las diferentes formulaciones, se concluyó que la terbinafina presentaba un menor flujo en comparación con la amorolfina, pero alcanzaba mayores concentraciones en la uña. Se compararon ambas con una formulación comercial y ninguna superaba el flujo conseguido por ésta ni la concentración en uña, aunque se podría explicar debido al mayor gradiente de concentración creado, puesto que el barniz comercial contiene una concentración de amorolfina del 32%. Son fórmulas prometedoras que podrían aumentar previsiblemente el tiempo de residencia del producto en la uña, permitiendo un flujo de fármaco más sostenido y consiguiendo disminuir el número de aplicaciones⁵⁶.

5.2.3. Sistemas de transporte de fármacos

Una de las estrategias es la inclusión de liposomas dentro de las formulaciones, que pueden aumentar el flujo de permeabilidad permitiendo que el principio activo alcance el lugar de acción. Se ha elaborado un barniz a partir de DPPC, LIPOID S75, colesterol y nitrocelulosa, formando los liposomas que contienen la terbinafina hidrocloreuro mediante el método de hidratación de capa fina y posterior sonicación para unificar el tamaño de glóbulo. Las conclusiones del análisis fueron que a pesar de no incorporar disolventes volátiles, el tiempo de secado se consideró adecuado teniendo en cuenta el tiempo de formación de la película sobre la uña, y que la presencia de liposomas aumenta la

penetración de fármaco debido al pequeño tamaño de las vesículas lipídicas, que atraviesan fácilmente la estructura ungular (Figura 4)⁵⁷.

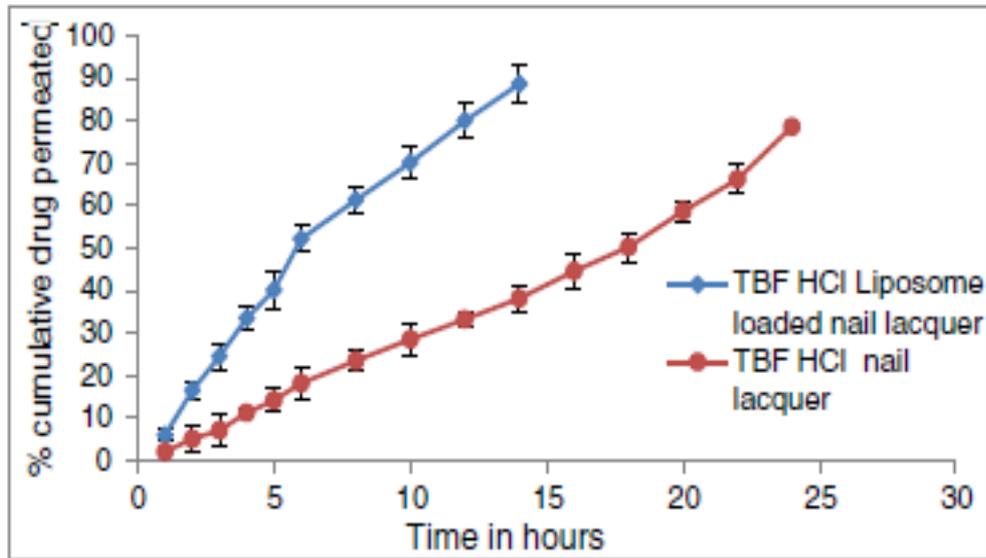


Fig. 4. Resultados de los estudios de permeabilidad in vitro a través de uña. El porcentaje de antifúngico acumulado tras 14 horas está en torno al 40% en la formulación simple y supera el 80% en la formulación liposomal, por lo que podría ser una estrategia adecuada para aumentar la eficacia del tratamiento⁵⁷.

Pero no únicamente liposomas, las nanocápsulas poliméricas también se han perfilado como opción para prolongar la liberación de tioconazol y aumentar su penetración. Se obtienen mediante deposición interfacial de polímero preformado, en la que una fase orgánica con poli(ϵ -caprolactona), tioconazol (a concentración final de 1 mg/ml), triglicéridos de cadena media, acetona y una solución hidroalcohólica con Lipoid S75 se inyecta en una fase acuosa con polisorbato 80. Se consiguió doblar prácticamente la cantidad de tioconazol que llegaba a la uña en régimen de aplicación diaria⁵⁷. Los sistemas de transporte coloidales son la última alternativa a mencionar dentro de las estrategias de encapsulación del fármaco. En este estudio, los componentes eran la sustancia activa EV-086K, una solución de agua y propilenglicol 1:2 (m/m), emulgentes y un aceite (Pelemol BIP). Se han estudiado en comparación con un hidrogel, un barniz medicamentoso y una solución. La concentración en uña, especialmente en la capa dorsal, supera significativamente a la obtenida con la laca de uñas y la solución, por lo que son sistemas con potencial para incrementar el paso de sustancias con naturaleza lipófila muy marcada, como es el caso del principio activo analizado⁵⁸.

También se han desarrollado microemulsiones para incluir dentro de formulaciones en gel. Encontramos dos artículos en los que para obtener la microemulsiones se utiliza una mezcla de aceite y Smix que contiene el fármaco (terbinafina o ketoconazol), añadiendo a esta mezcla el doble de volumen de agua destilada. Para formar el hidrogel se usaron diversos polímeros hidratados con agua hasta su completo hinchamiento, tras lo que ambas fases se mezclaron hasta conseguir la formulación final. Tras su análisis ex-vivo, los datos de liberación fueron 19,86% para el hidrogel y 49,48% para la crema comercial que se usó como comparador^{59, 60}.

5.2.4. Parches

La última estrategia a tener en cuenta son los parches para el tratamiento de la onicomycosis. Como ya se ha mencionado, uno de los abordajes para aumentar la permeabilidad de los fármacos y su eficacia es aumentar la hidratación de la uña, por lo que el uso de parches supondría una ventaja en este sentido al ejercer un efecto oclusivo. Se han estudiado los adhesivos por presión, que son los más comunes en estos productos, pero hay que considerar que deben ser biocompatibles, tener buena adherencia, no interferir con el fármaco y proporcionar características ventajosas a la hora de liberar el principio activo y favorecer su difusión. Las sustancias que se podrían utilizar serían poliisobutilenos, polisiloxanos y copolímeros de poliácido acrílico. Como fármacos se han estudiado amorolfina, terbinafina y ciclopirox olamina. Tras el análisis de la compatibilidad y las propiedades de los adhesivos, se fabricaron los parches diluyendo la solución adhesiva con DMC hasta una concentración del 15% p/p y por otro lado preparando una mezcla de fármaco y polímeros. Ambas se adicionaron a las membranas previamente colocadas sobre moldes y se dejó evaporar el disolvente, colocando por último sobre la superficie del adhesivo ya formado otra membrana. No se han obtenido resultados favorables debido a las múltiples interacciones entre los componentes, por lo que una de las estrategias que se plantea a futuro es la combinación de varias sustancias adhesivas con el fin de mejorar la composición⁶¹.

6. CONCLUSIONES

Aunque las terapias de aplicación tópica en el tratamiento de la onicomycosis son ampliamente utilizadas debido a que no suponen un riesgo para el paciente como sí lo tienen las terapias orales, su eficacia no es tan elevada y la duración de estos tratamientos sigue siendo excesiva. Los barnices medicamentosos son la forma farmacéutica mejor aceptada por el paciente, gracias a su resistencia y facilidad de aplicación en comparación con otras formulaciones que requieren el uso de vendajes oclusivos y tratamientos más complicados. En los últimos años se han estudiado diversas estrategias galénicas que se podrían realizar en los medicamentos ya comercializados con el fin de aumentar la penetración de los principios activos a través de la uña y obtener así una mayor concentración eficaz en las capas profundas, así como el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas como alternativa de tratamiento. Aunque son prometedoras y en la mayoría de casos se ha visto una mejora de las tasas de curación, aún es necesario su perfeccionamiento. Sin embargo, estas nuevas formulaciones podrían suponer el inicio de la terapia definitiva para combatir las infecciones fúngicas unguales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Baswan S, Kasting G, Li S, 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.
2. Walters K, Abdalghafor H, Lane M. The human nail – Barrier characterisation and permeation enhancement. *Int J Pharm*. 2012;435(1):10-21.
3. Shivakumar HN, Repka MA, Murdan S, Murthy S, Maibach H. Topical nail formulations. En Murthy S, Maibach H, editores. *Topical Nail Products and Ungual Drug Delivery*. USA: CRC Press; 2013. p. 61-86.
4. Gómez EC, Igea SA, Delgado-Charro MB, Amoza JL, Espinar FJ. Microstructural alterations in the onychomycotic and psoriatic nail: Relevance in drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;128:48-56.
5. Fischer-Levancini C, Sánchez-Regaña M, Llambí F, Collgros H, Expósito-Serrano V, Umbert-Millet P. Psoriasis unguilar: tratamiento con ungüento hidrófilo de tazaroteno al 0,1%. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(8):725-8.
6. Shivakumar HN, Juluri A, Desai BG, Murthy SN. Ungual and transungual drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38(8):901-11.
7. Leelavathi M, Noorlaily MN. Onychomycosis nailed. *Malays Fam Physician*. [Internet]. 2014;9(1):2.
8. Borgohain P, Barua P, Dutta PJ, Shaw D, Rudramurthy SM. Onychomycosis Associated with Superficial Skin Infection Due to *Aspergillus sydowii* in an Immunocompromised Patient. *Mycopathologia*. 2019;Sep 9:1-7.
9. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, Guesné S, Murdan S, Brown MB. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;102:178-84.
10. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):853-67.
11. Cutrín-Gómez E, Anguiano-Igea S, Delgado-Charro M, Gómez-Amoza J, Otero-Espinar F. Effect on Nail Structure and Transungual Permeability of the Ethanol and Poloxamer Ratio from Cyclodextrin-Soluble Polypseudorotaxanes Based Nail Lacquer. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):156.
12. Chouhan P, Saini TR. Hydration of nail plate: a novel screening model for transungual drug permeation enhancers. *Int J Pharm*. 2012;436(1-2):179-82.
13. Shemer A, Gupta AK, Amichai B, Farhi R, Baran R, Daniel III CR et al. An open comparative study of nail drilling as adjunctive treatment for toenail onychomycosis. *J Dermatol*. 2016;27(5):480-3.
14. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci*. 2017;32(2):469-74.
15. CIMA: Centro de información de medicamentos [Internet]. España: AEMPS. [Citado 16 Oct 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/>
16. 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):11-7.
17. Patel MM, Vora ZM. Formulation development and optimization of transungual drug delivery system of terbinafine hydrochloride for the treatment of onychomycosis. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(3):263-75.
18. Shivakumar HN, Vaka SR, Madhav NS, Chandra H, Murthy SN. Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of onychomycosis. *J Pharm Sci*. 2010;99(10):4267-76.

19. Joshi M, Sharma V, Pathak K. Matrix based system of isotretinoin as nail lacquer to enhance transungual delivery across human nail plate. *Int J Pharm.* 2015;478(1):268-77.
20. Khattab A, Shalaby S. Optimized Ciclopirox-Based Eudragit RLPO Nail Lacquer: Effect of Endopeptidase Enzyme as Permeation Enhancer on Transungual Drug Delivery and Efficiency Against Onychomycosis. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(3):1048-60.
21. Thapa RK, Choi JY, Go TG, Kang MH, Han SD, Jun JH et al. Development of ciclopirox nail lacquer with enhanced permeation and retention. *Arch Pharm Res.* 2016;39(7):953-9.
22. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):544-54.
23. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):S70-80.
24. Elewski BE, Ghannoum MA, Mayser P, Gupta AK, Korting HC, Shouey RJ et al. Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):287-94.
25. Kushwaha AS, Repka MA, Murthy SN. A novel apremilast nail lacquer formulation for the treatment of nail psoriasis. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(8):2949-56.
26. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology—an update Part 3: Dermatomyces: topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(5):387-411.
27. Efficacy, Safety and Tolerability of Topical 10% Terbinafine Hydrogen Chloride Versus 5% Amorolfine Nail Lacquer in Patients With Mild to Moderate Toenail Onychomycosis. Resultados del estudio. Novartis, External Affairs; 2007 Apr. Report No.: CSFO327N2303.
28. Elsayed MM. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective. *J Control Release.* 2015;199:132-44.
29. Hafeez F, Hui X, Selner M, Rosenthal B, Maibach H. Ciclopirox delivery into the human nail plate using novel lipid diffusion enhancers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(6):838-44.
30. Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Baran R, Ortonne JP, Richert B, Tosti A et al. Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with onyster®(40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study. *Dermatology.* 2013;226(1):5-12.
31. Piraccini BM, Bruni F, Alessandrini A, Starace M. Evaluation of efficacy and tolerability of four weeks bifonazole treatment after nail ablation with 40% urea in mild to moderate distal subungual onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(1):32-6.
32. Schaller M, Sigurgeirsson B, Sarkany M. Patient-reported outcomes from two randomised studies comparing once-weekly application of amorolfine 5% nail lacquer to other methods of topical treatment in distal and lateral subungual onychomycosis. *Mycoses.* 2017;60(12):800-7.
33. Syed TA, Ahmadpour OA, Ahmad SA, Shamsi S. Management of Toenail Onychomycosis with 2% Butenafine and 20% Urea Cream: A Placebo-controlled, Double-blind Study. *J Dermatol.* 1998;25(10):648-52.
34. Lim EH, Kim HR, Park YO, Lee Y, Seo YJ, Kim CD et al. Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):918-23.

35. Zhou BR, Yan LU, Permatasari F, Huang H, Li J, Liu J et al. The efficacy of fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial. *Medicine*. 2016;95(44).
36. Maibach HI, Luo EC, Hsu TM, inventores; Dermatrends Inc, assignee. Topical administration of basic antifungal compositions to treat fungal infections of the nails. Patente de los EE.UU. US6846837B2. 2005 Jun 25.
37. El-sherif NI, Shamma RN, Abdelbary G. In-situ gels and nail lacquers as potential delivery systems for treatment of onychomycosis. A comparative study. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018;43:253-61.
38. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution: an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10(2):111-5.
39. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):600-8.
40. Iozumi K, Abe M, Ito Y, Uesugi T, Onoduka T, Kato I et al. Efficacy of long-term treatment with efinaconazole 10% solution in patients with onychomycosis, including severe cases: A multicenter, single-arm study. *J Dermatol*. 2019;46(8):641–651.
41. Efficacy, Safety, and Tolerability of Topical Terbinafine in Patients With Mild to Moderate Toenail Fungus of the Big Toenail. Resultados del estudio. Novartis: Novartis Pharmaceuticals; 2007 Feb. Report No.: CSFO327N2301.
42. Gupta G, Foley KA, Gupta AK. Tavaborole 5% solution: a novel topical treatment for toenail onychomycosis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(6):6-9.
43. Jinna S, Finch J. Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Des Dev Ther*. 2015;9:6185.
44. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network meta-analysis of onychomycosis treatments. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(2):74-81.
45. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther*. 2007;20(1):31-46.
46. Brown SJ. Efficacy of fluconazole for the treatment of onychomycosis. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1684-91.
47. Thatai P, Sapra B. Terbinafine hydrochloride nail lacquer for the management of onychomycosis: Formulation, characterization and in vitro evaluation. *Ther Deliv*. 2018;9(2):99-119.
48. Hasan N, Singh M, Sulaiman S, Nandy S, Dudeja M, Ali A et al. Design, development and optimization of a transungual duple nail lacquer for onychomycosis therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):e250-1.
49. Täuber A, Müller-Goymann CC. Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. *Mol Pharm*. 2014;11(7):1991-6.
50. Kreutz T, de Matos SP, Koester LS. Recent Patents Containing Permeation Enhancers for Nail Delivery. *Recent Pat Drug Deliv Formul* [Internet]. [Publicado online antes de su impresión 30 Oct 2019] [citado 10 Nov 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663846>
51. Shemer A, Gupta AK, Amichai B, et al. An open comparative study of nail drilling as adjunctive treatment for toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):480–483.
52. Vanstone S, Cordery SF, Stone JM, Gordeev SN, Guy RH. Precise laser poration to control drug delivery into and through human nail. *J Control Release*. 2017;268:72–77.

53. Palliyil B, Lebo DB, Patel PR. A preformulation strategy for the selection of penetration enhancers for a transungual formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(2):682–691.
54. Thatai P, Sapra B. Transungual Gel of Terbinafine Hydrochloride for the Management of Onychomycosis: Formulation, Optimization, and Evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(6):2316-28.
55. Nogueiras-Nieto L, Delgado-Charro MB, Otero-Espinar FJ. Thermogelling hydrogels of cyclodextrin/poloxamer polypseudorotaxanes as aqueous-based nail lacquers: Application to the delivery of triamcinolone acetonide and ciclopirox olamine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;83(3):370-7.
56. Kerai LV, Hilton S, Murdan S. UV-curable gel formulations: Potential drug carriers for the topical treatment of nail diseases. *Int J Pharm.* 2015;492(1-2):177-90.
57. Shah VH, Jobanputra A. Enhanced unguinal permeation of terbinafine HCl delivered through liposome-loaded nail lacquer formulation optimized by QbD approach. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(1):213-24.
58. Flores FC, Chiu WS, Beck RC, da Silva CB, Delgado-Charro MB. Enhancement of tioconazole unguinal delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *Int J Pharm.* 2018;535(1-2):237-44.
59. Naumann S, Meyer JP, Kiesow A, Mrestani Y, Wohlrab J, Neubert RH. Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as in vitro and ex vivo model systems. *J Control Release.* 2014;180:60-70.
60. Amra K, Momin M. Formulation evaluation of ketoconazole microemulsion-loaded hydrogel with nigella oil as a penetration enhancer. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(6):1742–1750.
61. Rizi K, Mohammed IK, Xu K, Kinloch AJ, Charalambides MN, Murdan S. A systematic approach to the formulation of anti-onychomycotic nail patches. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:355-65.