

Nueva tecnología de liberación transungueal: CicloTech®



Francisco Javier Otero
Responsable
de Tecnología Farmacéutica.
Catedrático. Universidad de Santiago
de Compostela (A Coruña).



Soledad Anguiano Igea
Doctora en Farmacia e investigadora.
Universidad de Santiago
de Compostela (A Coruña).



Elena Cutrín Gómez
Doctora en Farmacia e investigadora.
Universidad de Santiago
de Compostela (A Coruña).

HITOS EN EL DESARROLLO DEL VEHÍCULO CICLOTECH® PARA LACA UNGUEAL

El principal reto en el desarrollo de productos tópicos para el tratamiento de la onicomicosis **se centra en desarrollar nuevos vehículos capaces de mejorar el paso de los principios activos a través de la lámina ungueal y lograr concentraciones óptimas en todas las zonas de la uña¹.**

La composición de la mayoría de los barnices comercializados se basa en el empleo de polímeros hidrofóbicos dispersados o disueltos en disolventes orgánicos volátiles, con la intención de favorecer la

formación de películas homogéneas impermeables en la superficie de la uña. Sin embargo, **el uso de disolventes orgánicos está asociado a inconvenientes relacionados con su seguridad y toxicidad**, con el manejo complicado de los residuos y **con la formación de películas hidrofóbicas e impermeables sobre la superficie de la uña que limita la penetración del ingrediente activo en la matriz ungueal, impidiendo la transpiración de la uña** (lo que favorece el crecimiento de los hongos) **y requiriendo que esa película tenga que ser retirada con disolventes orgánicos o limas** de uñas antes de cada aplicación, lo que produce irritación y daños a la uña y a la piel circundante².

© 2022, los autores.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Producción Editorial Glosa S.L.

La editorial no es responsable de las afirmaciones y opiniones de los autores, posibles omisiones, inexactitudes, errores o vigencia de la información expresada.

Por otro lado, existen numerosos estudios que sugieren que la hidratación de la uña es un factor muy relevante para influir en la capacidad de difusión de los ingredientes activos a través de la lámina ungueal. Por ello, los nuevos barnices incluyen polímeros hidrofílicos que aportan ventajas frente a los anteriores barnices hidrofóbicos, ya que, al ser solubles en agua, hidratan la uña y proporcionan un acabado suave y flexible que mejora la aceptación del paciente². En este sentido, **merece la pena resaltar lo importante que es mantener la uña hidratada para mejorar su capacidad de recuperación y crecimiento sano.**

Con el fin de desarrollar un vehículo que mejorara los parámetros de permeabilidad de ingredientes activos y a la vez tuviera en cuenta los aspectos anteriormente mencionados de hidratación y solubilidad, el **Departamento de Farmacia y Tecnología**

Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), liderado por el profesor Francisco Otero, inició en el año 2009 el desarrollo de la tecnología CicloTech®, cuyos principales hitos y publicaciones se resumen a continuación (figura 1).

Los resultados obtenidos a lo largo de la investigación mostraron que, mediante la selección adecuada de la composición del vehículo hidroalcohólico de la laca de uñas, es posible optimizar los perfiles de permeación obteniéndose unos niveles de penetración de ingredientes activos en la uña netamente superiores a los obtenidos con la laca de referencia con hidroxipropil quitosano. Igualmente, observaron en estudios *in vivo* que, tras la administración diaria de la laca optimizada en las uñas de voluntarios sanos durante periodos prolongados, no producía cambios en la estructura superficial de la uña¹.

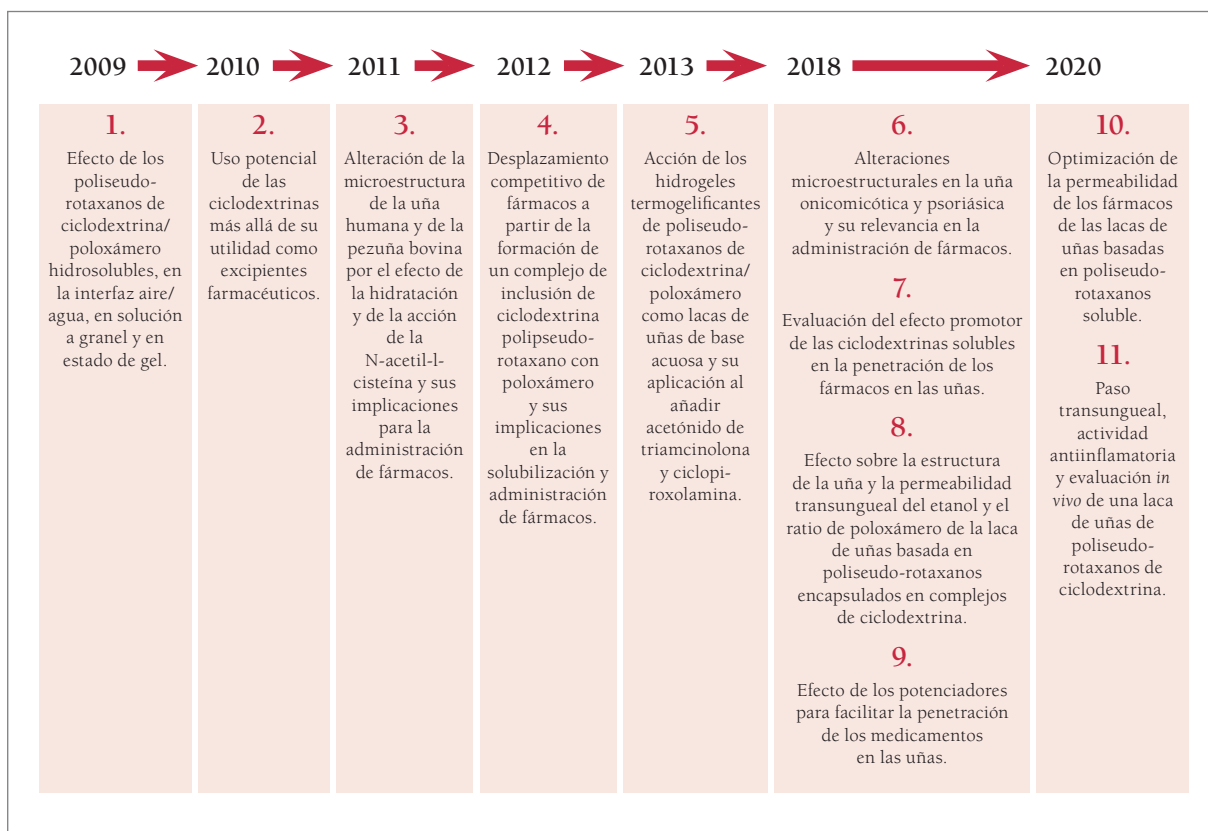


FIGURA 1. Principales hitos en el desarrollo de CicloTech®.

OPTIMIZACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE INGREDIENTES ACTIVOS

La tecnología CicloTech® es el resultado de un trabajo de innovación galénica centrado en estudios de hidrosolubilización de fármacos **para superar las limitaciones propias del tratamiento tópico de las uñas, con el objetivo de conseguir nuevas formulaciones que promuevan la penetración de sustancias activas a través de la uña y el mantenimiento de concentraciones efectivas durante todo el período de uso recomendado.**

La tecnología CicloTech® se basa en la interacción de un agente solubilizante e hidratante (hidroxipropil- β -ciclodextrina), con una sustancia potenciadora de la permeabilidad (lauril sulfato sódico) y con un agente filmógeno termosensible (poloxámero-407).

La preparación de estos tres componentes en disolución acuosa forma una estructura supramolecular denominada **poliseudo-rotaxano**, que facilita la solubilización de principios activos mediante la formación de complejos de inclusión, así como la formación de una película de tipo hidrogel sobre la uña, muy fácil de aplicar y con propiedades cosméticas muy adecuadas³. **Con todo ello, se consigue aumentar significativamente la concentración del ingrediente activo en comparación con los barni-**

ces que no incorporan ciclodextrinas en su composición^{1,4}. Asimismo, la adición de etanol mejora aún más el perfil de solubilidad, la velocidad de permeación y el perfil de acumulación de los ingredientes activos en la uña.

Se describen a continuación las características y la contribución de cada componente incluido en el nuevo vehículo con tecnología CicloTech®, en el mismo orden cronológico en el que fueron incluidos por los investigadores de la USC.

Ciclodextrina (hidroxipropil- β -ciclodextrina)

La ciclodextrina (hidroxipropil- β -ciclodextrina) es un agente solubilizante capaz de encapsular ingredientes hidrófobos en un entorno hidrófilo para facilitar su permeación a través de la queratina de la uña favoreciendo su hidratación⁵ (figura 2).

Desde el punto de vista químico, las β -ciclodextrinas (β -CD) son una familia de oligosacáridos cíclicos con una superficie exterior hidrófila y una cavidad central lipofílica⁵. En la industria farmacéutica, las ciclodextrinas se han utilizado principalmente como agentes formadores de complejos al permitir introducir en su interior otras moléculas que quedan retenidas por fuerzas hidrofóbicas y, de esta forma, aumentar la solubilidad acuosa de prin-



FIGURA 2. Hidroxipropil- β -ciclodextrina.

cipios activos poco solubles, así como su biodisponibilidad y su estabilidad.

Adicionalmente, las ciclodextrinas en sí mismas poseen una serie de propiedades que las hacen muy interesantes como vehículos en diversas formulaciones farmacéuticas, ya que, **por su capacidad de retención de agua, promueven la hidratación de la queratina, aumentando la porosidad de la uña y, con ello, no solo su permeabilidad ungueal, sino también su capacidad de curación para el crecimiento de uña sana. Además de aumentar la hidrosolubilidad, las ciclodextrinas no presentan toxicidad sistémica tras la administración oral o tópica**^{1,3,4,6}. La figura 3 muestra la velocidad de penetración del agua en las uñas en distintos medios. Se observa una mayor permeabilidad en las uñas tratadas con hidroxipropil- β -ciclodextrina (5% y 10%)^{1,6}.

Los resultados de **los estudios indican que las ciclodextrinas incrementan la tasa de permeación a través de la placa ungueal en comparación con soluciones acuosas carentes de dichos agentes. Además, mejoran la capacidad de acumulación de**

ciclopirox, lo cual supone que se alcancen concentraciones mayores en la estructura ungueal y, por tanto, una mayor eficacia antifúngica^{1,4,5} (figura 4).

Poloxámero-407 y etanol

El poloxámero es un polímero filmógeno sensible a estímulo de la temperatura, que al contacto con la temperatura de la superficie corporal gelifica formando una capa uniforme de gel que permite incrementar el tiempo de acción del ingrediente activo y favorece el aislamiento de la superficie de la uña (figura 5).

Desde el punto de vista químico, el poloxámero es un copolímero anfifílico con características termorreversibles, lo cual le permite pasar de un estado líquido a uno gelificado en función de la temperatura. A temperatura ambiente, presenta un estado líquido que facilita la aplicación, pero, al entrar en contacto con la temperatura corporal, gelifica^{4,7}.

La formación del hidrogel prolonga el tiempo de permanencia de la fórmula en el sitio de aplicación y confiere a la formulación una matriz de

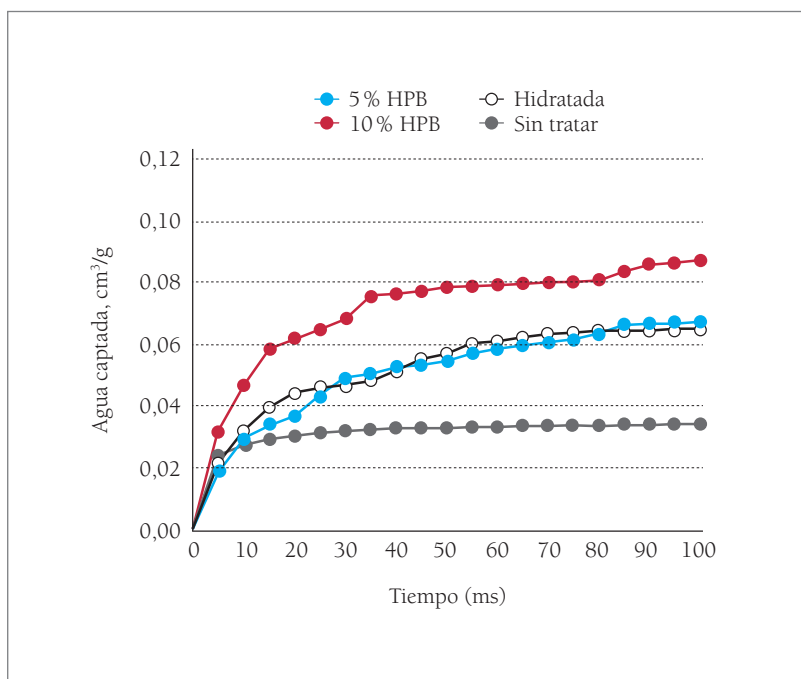


FIGURA 3. Perfiles de captación de agua en uñas sometidas a distintos tratamientos^{1,4}.

HPB: hidroxipropil- β -ciclodextrina

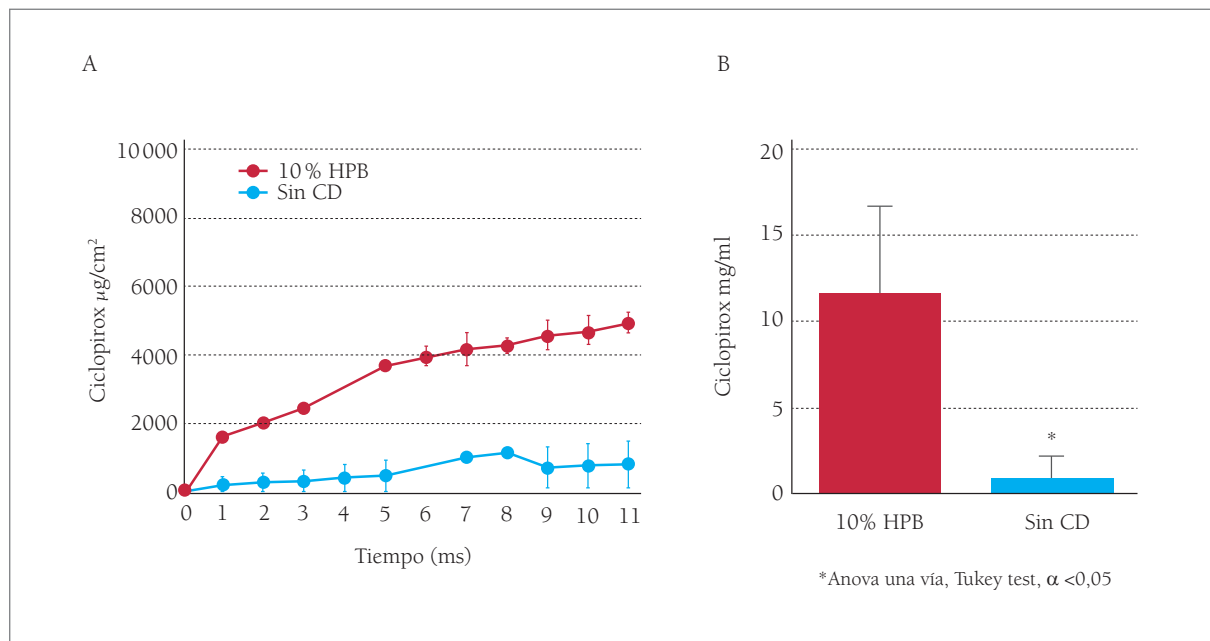


FIGURA 4. A) Solubilidad de ciclopirox (mg/mL) en barnices acuosos elaborados sin ciclodextrina o con un 10% de HPB^{1,4}. B) Influencia de la HPB en la difusión de ciclopirox a través de pezuña bovina^{1,3}.

HPB: hidroxipopil-β-ciclodextrina; CD: ciclodextrina.

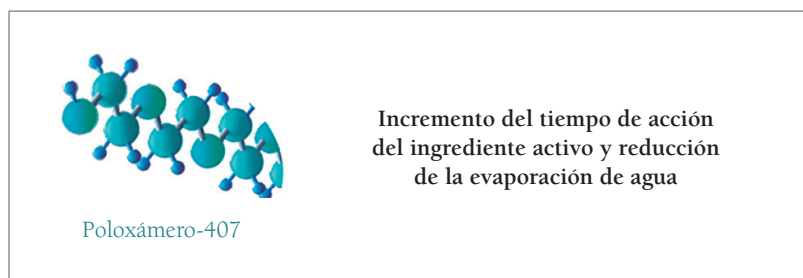


FIGURA 5. Poloxámero-407.

liberación prolongada del fármaco. Esta forma de gelificación *in situ* es de gran interés, ya que **no requiere de disolventes orgánicos, fotoiniciadores u otras sustancias potencialmente perjudiciales o tóxicas**^{3,4,7,8}.

Por otro lado, la incorporación de alcohol en los barnices permite incrementar, de manera moderada, la cantidad máxima de ciclopirox que puede disolverse en estas, obteniéndose resultados de solubilidad de ciclopirox, según sea la proporción hidroalcohólica de agua-etanol.

Con la finalidad de seleccionar la proporción hidroalcohólica final, se evaluó la influencia que los cambios en la composición de los barnices ejercen sobre la penetración y difusión de los fármacos a través de las uñas. **La formulación que presentó mayor velocidad de liberación es la que contiene el 5% de poloxámero-407, una mezcla de agua : etanol en proporción 1 : 1, obteniendo mejores resultados de permeación de ciclopirox que el producto de referencia con hidroxipropil quitosano y ciclopirox al 8%**⁹ (figura 6).

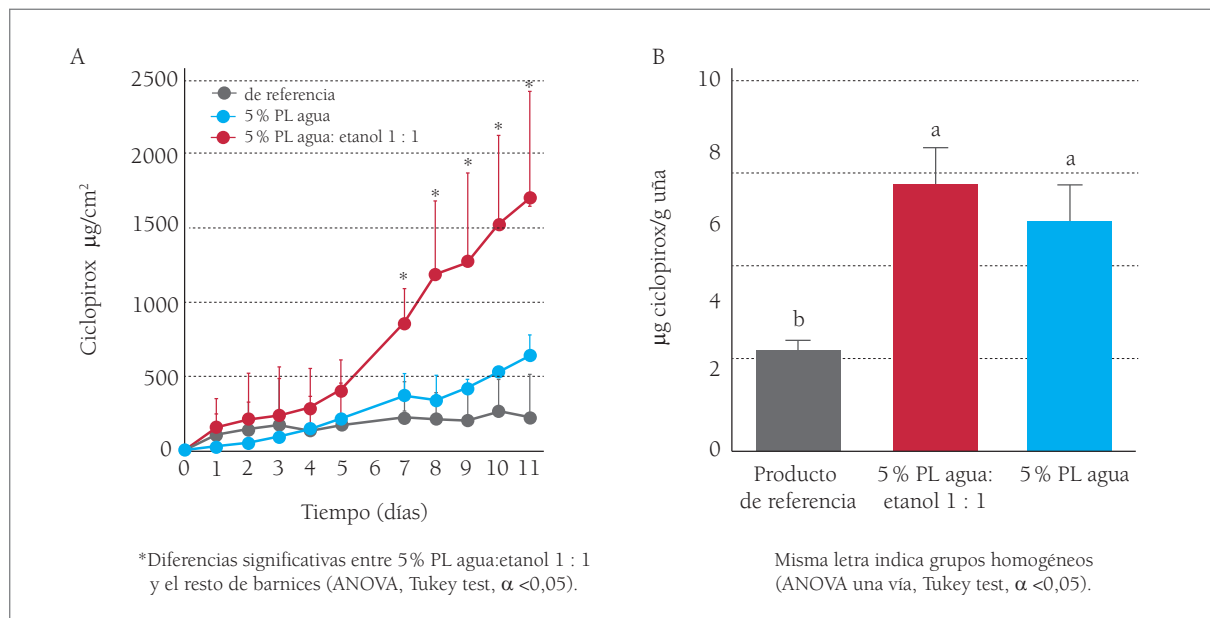


FIGURA 6. A) Perfil de permeación de ciclopirox ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) a través de la uña humana. B) Cantidad acumulada de ciclopirox ($\mu\text{g}/\text{g}$) recuperada de recortes de uñas humanas después de 11 días⁹.

PL: poloxámero-407.

La incorporación de poloxámero-407 y la mezcla de agua : etanol en la tecnología patentada CicloTech® (EP-3151863) proporciona muy buenos resultados, aumentando la permeabilidad ungueal del ciclopirox y consiguiendo mejorar la velocidad de secado del barniz.

Lauril sulfato sódico

El lauril sulfato sódico (LSS) modifica la estructura molecular de la queratina, aumentando de esta manera la porosidad de la uña. En general, el uso de promotores de penetración en el barniz hidroalcohólico modifica la estructura de las uñas haciéndola más permeable a la entrada de ingredientes activos (figura 7).

El uso de LSS como promotor ha mostrado un gran potencial para mejorar la eficacia de las formulaciones para el paso transungueal de sustancias activas. Esto puede ser debido a su gran capacidad de humectación.

Con el barniz conteniendo los promotores mencionados, se estudiaron los perfiles de difusión más

rápidos y los mayores coeficientes de difusión de ciclopirox comparado con los resultados del barniz de referencia. Los resultados de permeación de ciclopirox a través de la uña (figura 8) mostraron la superioridad del barniz hidroalcohólico conteniendo LSS como promotor con respecto al barniz de referencia y a otro elaborado con acetilcisteína como promotor⁹.

El LSS modifica la estructura molecular de la queratina, aumentando de esta manera la porosidad de la uña y obteniéndose perfiles de penetración de ciclopirox significativamente mejores que el barniz de referencia, favoreciendo la eficiencia de la formulación para la administración transungueal⁹.

Los resultados del desarrollo de la nueva tecnología indican que las ciclodextrinas hidroxipopil- β -ciclodextrina modifican la estructura microporosa y el nivel de hidratación de la uña. De igual forma, la mezcla de poloxámero-407 y β -ciclodextrinas conduce a la formación de complejos de inclusión que constituyen sistemas de liberación modificada de ciclopirox, mejorando el

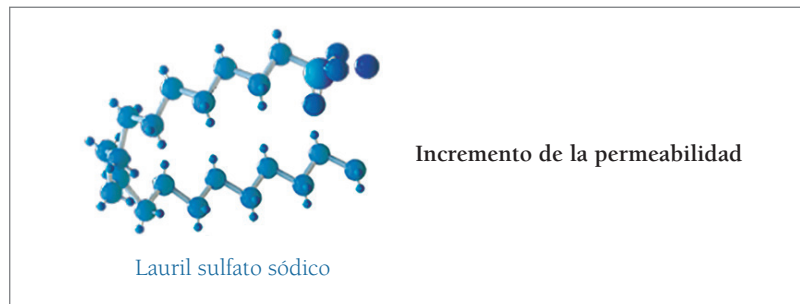


FIGURA 7. Lauril sulfato sódico.

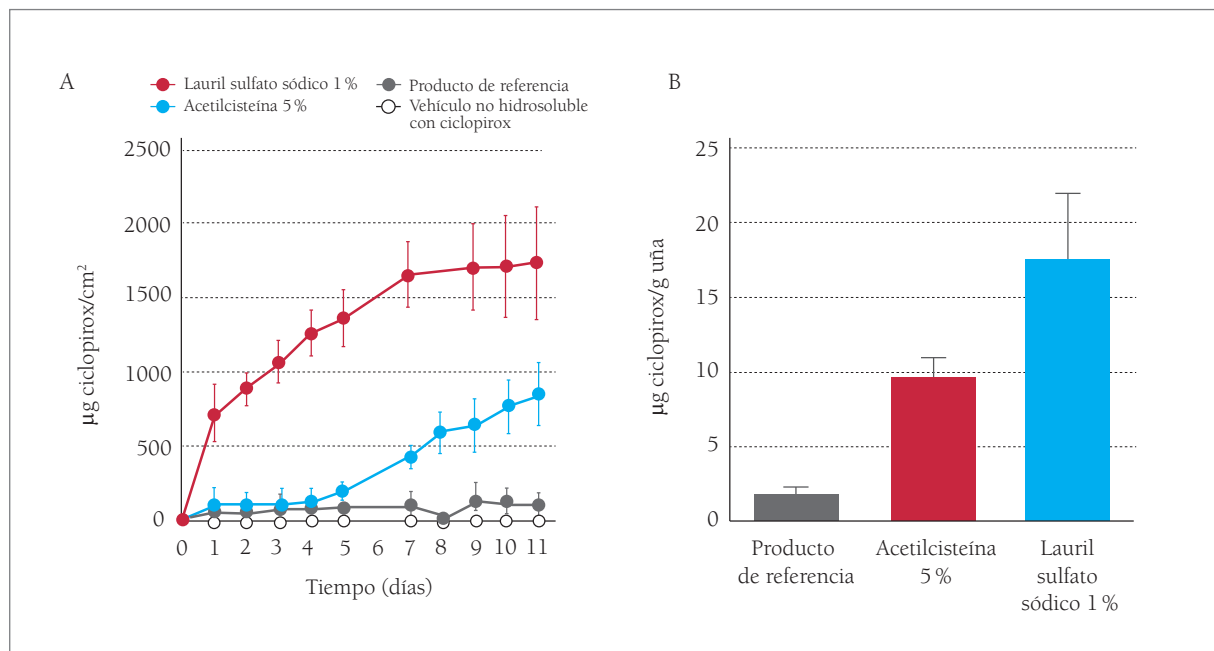


FIGURA 8. A) Perfiles de difusión de ciclopirox (µg/cm²). B) Concentración remanente de ciclopirox (µg/g) en lámina ungueal después de 11 días¹.

perfil de permeación incluso en comparación con otras fórmulas acuosas^{10,11}. Asimismo, la adición de etanol mejora aún más la solubilidad, la velocidad de cesión y el perfil de acumulación de ciclopirox en la uña^{1,9}. Por último, al incorporar a la fórmula un promotor de la penetración, LSS al 1%, aumenta la porosidad de la uña. Todo ello permite obtener perfiles de penetración y permeación de ingredientes activos significativamente mejores que la laca de referencia con vehículo hidroxipropil quitosano.

Una vez decidida la formulación final del nuevo vehículo con tecnología CicloTech®, se comparó

la penetración de ciclopirox frente al barniz de referencia. Los estudios mostraron que el barniz hidroalcohólico elaborado con β-ciclodextrinas, poloxámero-407 y LSS como promotor favorece una tasa de penetración de ciclopirox significativamente mayor que el barniz de referencia⁴, favoreciendo la eficiencia de la formulación para la administración transungueal de la sustancia activa (figura 9)².

Asimismo, entre los estudios realizados con diferentes ingredientes activos, se llevó a cabo un estudio comparativo en pezuña bovina para medir la cantidad de metilsulfonilmetano (MSM) que era

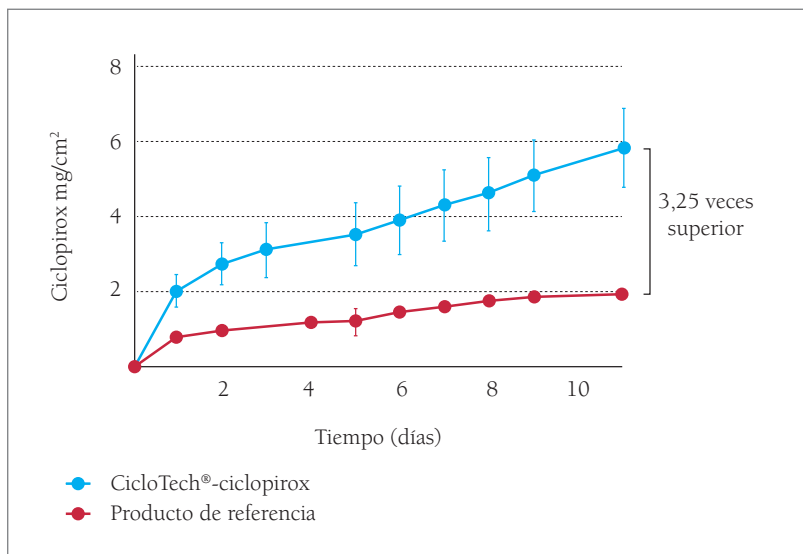


FIGURA 9. Cinéticas de difusión de ciclopirox a través de pezuña bovina en comparación con la obtenida con el producto de referencia².

capaz de permear en la estructura ungueal con la nueva tecnología CicloTech® frente al producto de referencia con vehículo hidroxipropil quitosano, MSM y sales de silicio en forma de *Equisetum arvense* o cola de caballo (producto de referencia Betalfatrus®). **Se observó una mayor permeación estadísticamente significativa, del orden del doble a favor de la nueva tecnología CicloTech®,** indicando la superioridad de nuevo vehículo frente al

vehículo de referencia. Igualmente, los valores de difusión y coeficiente de permeabilidad fueron a favor de CicloTech®.

En este mismo estudio, se observó que la **cantidad de azufre obtenida a través del MSM al final de los experimentos después de la aplicación de MSM con CicloTech® fue 2,3 veces mayor que la obtenida con la solución de hidroxipropil quitosano¹²** (figura 10).

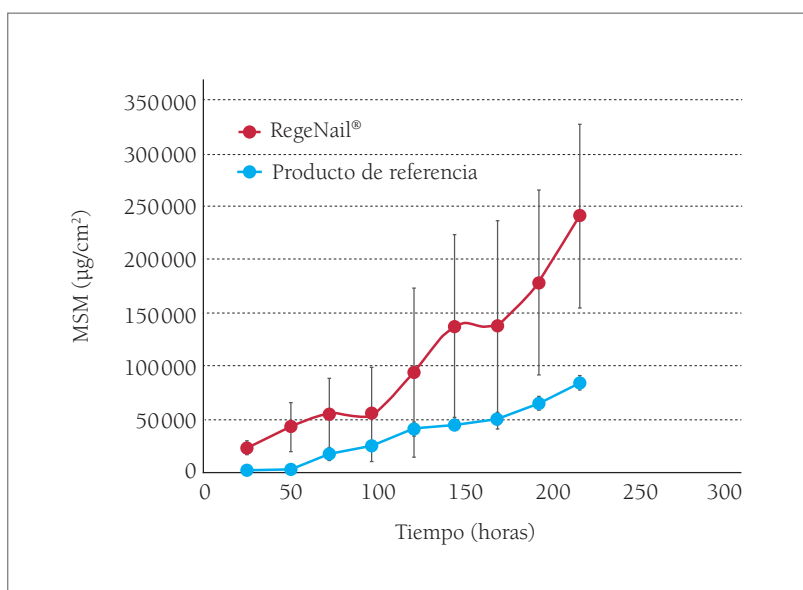


FIGURA 10. Perfiles de permeación de MSM a través de la placa de la pezuña bovina como modelo de permeación de uñas humanas¹².

MSM: metilsulfonilmetano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutrín-Gómez E. Lacas para el tratamiento de onicomiosis y psoriasis ungueal [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Centro Internacional de Estudios de Doutoramento e Avanzados da USC (CIEDUS); 2017.
2. Cutrín-Gómez E, Conde-Penedo A, Anguiano-Igea S, Gómez-Amoza JL, Otero-Espinar FJ. Optimization of drug permeation from 8% ciclopirox cyclodextrin/poloxamer-soluble polypseudorotaxane-based nail lacquers. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):231.
3. Nogueiras-Nieto L, Álvarez-Lorenzo C, Sandez-Macho I, Concheiro A, Otero-Espinar FJ. Hydrosoluble cyclodextrin/poloxamer polypseudorotaxanes at the air/water interface, in bulk solution, and in the gel state. *J Phys Chem B*. 2009;113(9):2773-82.
4. Gómez EC, Anguiano Igea S, Gómez Amoza JL, Otero Espinar FJ. Evaluation of the promoting effect of soluble cyclodextrins in drug nail penetration. *Eur J Pharma Sci*. 2018;117:270-8.
5. Loftsson T, Jarho P, Másson P, Järvinen T. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2(2):1-17.
6. Otero-Espinar FJ, Luzardo-Álvarez A, Blanco-Méndez J. Cyclodextrins: More than pharmaceutical excipients. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry*. 2010;10:715-25.
7. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006;23(12):2709-28.
8. Nogueiras-Nieto L, Sobarzo-Sánchez E, Gómez-Amoza JL, Otero-Espinar FJ. Competitive displacement of drugs from cyclodextrin inclusion complex by polypseudorotaxane formation with poloxamer: implications in drug solubilization and delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(3):585-95.
9. Cutrín-G, Anguiano-Igea S, Delgado-Charro MB. Effect on nail structure and transungual permeability of the ethanol and poloxamer ratio from cyclodextrin-soluble polypseudorotaxanes based nail lacquer. *Pharmaceutics*. 2018;10:156.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: Ficha técnica o resumen de las características del producto DexULac 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso. [Consultado 13/07/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84423/FT_84423.html.
11. Gupta AK, Plott T. Ciclopirox: a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties. *Int J Dermatol*. 2004;43(Suppl 1):3-8.
12. Fernández-Campos F, Navarro F, Corrales A, Picas J, Pena E, González J, Otero-Espinar FJ. Transungual delivery, anti-inflammatory activity, and in vivo assessment of a cyclodextrin polypseudorotaxanes nail lacquer. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):730.