

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Facultad de Química y Farmacia

Valorizaciones de los
Fungicidas y Fungistáticos in Vitro
Distintas Combinaciones entre si con
Detergentes y Antialérgicos

TESIS PRESENTADA POR
ORLANDO INFANTOZZI
en el Acto de su Doctoramiento Público



1955

SAN SALVADOR.



EL SALVADOR.



INVENTARIO: 10106896

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR,
Ingeniero Antonio Perla h.,

SECRETARIO,
Dr. José Salinas Aríz.

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO,
Dr. Félix León Suncín Z.

SECRETARIO,
Dr. José M. Tejada.

JURADOS:

PRIMER EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PRIVADO:

Dr. Raúl Montoya.
Dra. Mercedes A. Martínez.
Dr. Pedro Angel.

SEGUNDO EXAMEN DE DOCTORAMIENTO PRIVADO:

Dr. Francisco Hernández Roque.
Dra. Margarita Lanza de Cornejo.
Dr. Mario Castro Salguero.

DOCTORAMIENTO PUBLICO:

Dr. Manuel Salinas Aríz.
Dr. Raúl Montoya.
Dr. Francisco A. Martínez.

El Presente trabajo de Tesis y el acto de mi Doctoramiento Público lo dedico:

a mis queridos padres:

MIGUEL INFANTOZZI y
GUADALUPE DE INFANTOZZI.

a mis hermanos:

JOSE, MIGUEL, MARIA NICOLINA Y CARLOS

a los Distinguidos Profesionales:

DR. MANUEL SALINAS ARIZ
DR. MAURICIO E. PONCE y
DR. OSWALDO RAMIREZ.

AGRADECIMIENTO A LOS

LABORATORIOS "ARSAL" Y ALVAREZ ALEMAN.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANATO

REPUBLICA DE EL SALVADOR, C. A.

8ª AVENIDA NORTE N° 13

Nosotros, los abajo firmantes, Presidente y Vocales que integramos el TRIBUNAL DE DOCTORAMIENTO PÚBLICO, en la Facultad de Química y Farmacia, nos hemos reunido en el Decanato de dicha Facultad, a fin de dictaminar sobre la Tesis presentada por el Bachiller Orlando Infanzozzi e intitulada VALORIZACIONES DE LOS FUNGICIDAS Y FUNGISTATICOS IN-VITRO, DISTINTAS COMBINACIONES ENTRE SI, CON DETERGENTES Y ANTIALERGICOS. Y encontrando que dicha Tesis reúne los requisitos exigidos por el Artículo 190 de los estatutos universitarios vigentes, la aprobamos por unanimidad de votos.

En fe de lo cual firmamos la presente, en la ciudad de San Salvador, a los diez y siete días del mes de Enero de mil novecientos cincuenta y cinco.

Dr. Manuel Salinas Ariz,
PRESIDENTE.

Dr. Raúl Montoya P.
VOCAL.

Dr. Francisco A. Martínez,
VOCAL.

Introducción

Las micosis superficiales y las profundas comprenden un extenso grupo de enfermedades de la piel o de los órganos internos, producidos por hongos patógenos.

Estos agentes tienen una amplia distribución geográfica, pero es aquí, en los trópicos, donde las condiciones sanitarias y climáticas les proporcionan el mejor medio para su perfecto desarrollo. Estas condiciones han hecho que la mayoría de los hongos patógenos para el hombre, animales y plantas del trópico, estén poseído de una constitución orgánica especial que les haga resistir las dosis fungicidas de muchas drogas, que para sus congéneres de otras regiones les son funestas.

Este fué uno de los problemas más grandes que tuvo el ejército americano en la última guerra mundial, al encontrar que los medicamentos antifúngicos de que disponía, eran ineficaces en las afecciones micóticas que adolecían sus soldados en los distintos frentes de guerra.

Inspirado en estos datos, he querido contribuir, en una modesta forma, al control de las muchas afecciones cutáneas producidas por hongos patógenos, haciendo ensayos fungicidas y fungistáticos con cepas de hongos netamente nuestros.

En este trabajo he usado algunos medicamentos de reconocida acción antifúngica al lado de otros en los cuales investigo estas propiedades. Todos los ensayos han sido hechos, como ya dije, con cepas del país, aisladas y tomadas de pacientes de algunas clínicas asistenciales y centros hospitalarios.

O. I.

Generalidades sobre Substancias Antifungosas y sus Posibles Formas de Actuar en las Distintas Afecciones Micóticas

En el tratamiento de las enfermedades micóticas humanas, se emplean muchas y diversas drogas y muy pocos procedimientos físicos. Como agentes fungistáticos y fungicidas se deben considerar aquellas sustancias que, por ensayos apropiados, han probado tener propiedades antifungosas por sí mismas y no influencias curativas sobre las micosis humanas. El uso de los Rayos X para la depilación en la "Tinea Capitis" es un ejemplo de ello; la acción terapéutica en este caso (epilación) se debe más a la eliminación de la parte enferma por medio de una especie de cirugía radiológica y no al hecho de destruir los organismos patógenos.

Condiciones análogas tienen los llamados agentes queratolíticos, siendo ellos el Acido Salicílico el mejor ejemplo; estos agentes actúan efectuando una amputación de la epidermis enferma (química en este caso) con la esperanza de erradicar la infección. El raspado mecánico y el lijado de las uñas en la onicomicosis, son procedimientos que persiguen propósitos semejantes, eliminando parcialmente el área enferma y también como medida auxiliar para volver más accesible la porción infectada de la piel, a los actuales agentes quimioterápicos.

Algunos agentes como los polvos talcos (Silicato de Magnesio) inhiben la propagación de los hongos, previniendo la maceración de la piel y la hiperhidrosis por alteración de las condiciones ecológicas. Otras sustancias empleadas en el tratamiento de las micosis, son principalmente paliativo porque alivian los síntomas de la inflamación aguda y de la irritación. Ejemplos de ello los tenemos en el Permanganato de Potasio y el Acetato de Aluminio y hasta cierto punto el Acido Bórico; estos compuestos poseen un ligero poder fungistático, sin embargo su principal propósito terapéutico es el de calmantes, antisépticos y astringentes. Por esta razón no debe asumirse que un agente sea fungicida o fungistático, simplemente porque el uso establecido, los coloca en el arsenal de la terapéutica antimicótica.

El mecanismo de acción antifungosa no se conoce muy bien todavía. Hay compuestos en uso, que actúan meramente por estimulación del meca-

nismo defensivo contra el proceso de la invasión fungosa; el uso de la Podofilina en el tratamiento de la "Tinea Capitis" es un ejemplo de esta clase de agentes.

El poder oxidante del Permanganato de Potasio diluido, puede servir para neutralizar ciertas toxinas irritantes de la piel, que se originan en el metabolismo del hongo.

Parece ser que el mecanismo antifungoso puede deberse a:

1°—Procesos de Oxidación.

2°—Procesos de Reducción.

3°—Envenamiento de los Enzimos.

4°—Eliminación de la acción de las trazas de metales por medio de los agentes de Kelificación (formación de complejos coordinados organometálicos).

5°—Inhibición competitiva.

1°—PROCESOS DE OXIDACION.

En esta forma actúan los fungicidas que por sus fenómenos de oxidación, obran sobre el metabolismo celular, acelerando la combustión hasta un límite incompatible con la vida. Así actúan todas las substancias oxidantes como el Permanganato de Potasio, Agua Oxigenada, etc.

2°—PROCESOS DE REDUCCION.

Ciertas substancias fungicidas y antisépticas actúan por procesos de reducción. En presencia de agua ponen en libertad hidrógeno naciente y forman substancias que hacen imposible la vida del organismo.

3°—ENVENENAMIENTO DE LOS ENZIMOS.

Envenenando los enzimos del hongo, los procesos vitales que se llevan a cabo en el mismo son paralizados, por lo que el hongo se degenera y muere.

En los procesos de fermentación, la acción de los metales mostraron una definitiva inhibición de las diastasas y tripsinas, en las células de las plantas vivas cuando se encuentran en soluciones muy diluidas de Nitrato de Plata y Sulfato de Cobre. Von Euler y Svamberg en 1921 encontraron que los iones de (Ag) plata y (Hg) mercurio, tienen un gran poder de envenenamiento de la sacarasa. También la fumarasa es inhibida por pequeñas trazas de (Cu) cobre y (Hg) mercurio.

4°—ELIMINACION DE LA ACCION DE LAS TRAZAS DE METALES POR MEDIO DE LOS AGENTES DE KELIFICACION (FORMACION DE COMPLEJOS COORDINADOS ORGANOMETALICOS.

En las plantas hay tres elementos de nutrición denominados mayores que son:

(N) Nitrógeno, (P) Fósforo y (K) Potasio, pero al mismo tiempo existen los denominados elementos menores, que son necesarios para un perfecto desarrollo de las funciones vitales. Estos son:

(Bo) Boro, (Si) Sílice, (Mo) Molibdeno, (Fe) Hierro, (Cu) Cobre, etc. que intervienen como catalizadores en la síntesis, formación y metabolismo de los carbohidratos, proteínas, vitaminas y lípidos.

La acción fungistática de una sustancia indica el poder preventivo al crecimiento de un cultivo de hongo, mientras esté en contacto con el organismo. Por otro lado, la acción fungicida designa el efecto aniquilador de un compuesto, en un cultivo de hongo, al estar en contacto por un período limitado de tiempo, asegurándose que el compuesto ha sido completamente removido del cultivo y que no ha alterado la estructura básica de la colonia.

Teniendo estos términos claramente definidos, fácil nos será comprender los distintos procesos llevados a cabo en los ensayos fungistáticos y fungicidas de las sustancias en experimentación.

De las sustancias medicamentosas que he usado en los distintos ensayos, algunas de ellas son drogas de reconocida acción antifungosa, en otras, como ya dije anteriormente, investigo estas propiedades. Finalmente, menciono algunos antihistaminicos y detergentes que he combinado con las anteriores sustancias en formas farmacéuticas que presten mayor poder antifungoso.

Las drogas son las siguientes: 1) Acido Undecilénico, 1) Acido Caprílico, 1) Acido Propiónico, 1) Undecilenato de Zinc, 1) Salicilaniida, 1) Benzalconio Cloruro, 1) Violeta de Genciana, 1) Etilmercuriotiosalicilato de Sodio, 2) Metil Parasept, 2) Propil Parasept, 2) Propamidina Isotianato, 2) Yodo-Cloro-Oxiquinoleina, 3) Antistina, 3) Piribenzamina Maleato, 3) Benadril, 3) Estamine Clorhidrato, 4) Gliceril- Manitan-Laureato, 4) y detergentes no ionicos: Twens, Span, Carbowax, etc.

- 1) Drogas antimicóticas.
- 2) Drogas en las cuales investigo poder antimocótico.
- 3) Antihistaminicos.
- 4) Detergentes.

Después de muchos ensayos fungicidas y fungistáticos verificados con las anteriores sustancias, combianando entre sí algunas de ellas y usándolas aisladamente, escogí para efectuar mis experiencias finales las drogas y formas farmacéuticas que describo a continuación.

LIQUIDOS

Salicilanilida al 5% en solución alcohólica.
 Etilmercuriotiosalicilato de Sodio al 1/1000 sol. alcohólica.
 Benzalconio Cloruro 1/1000 solución alcohólica.
 Atlesán líquido cuya fórmula es la siguiente:

Salicilanilida	5 Gramos
T. C. A. P.	1 "
Benzalconio Cloruro	3/1000
Acido Undecilénico	5 Gramos
Acido Caprílico	5 "
Alcohol c. s. p.	100 cc.

ipr

POMADAS

Etilmercuriotiosalicilato de Sodio 1x1000 en petrolato y lanolina
 " " " 1x1000 en base N° 1
 " " " 1x1000 en base N° 2
 Salicilanilida al 5% en petrolato y lanolina
 " " " " base N° 1
 " " " " base N° 2

Benzalconio Cloruro	1x1000	en petrolato y lanolina
"	"	1x1000 en base N° 1
"	"	1x1000 en base N° 2
Yodo-cloro-oxiquinoleina	al 5%	en petrolato y lanolina
"	"	" " en base N° 1
"	"	" " en base N° 2
Propamidina Isotianato	2/1000	en petrolato y lanolina
"	"	" " base N° 1
"	"	" " base N° 2

Fórmula Atlesan en Pomada:

Acido Undecilénico	5%	
Acido Caprílico	5%	
Urea	10%	
T. C. A. P.	2%	
Benzocaína	6%	
Base Hidrolisable c. s. p.	100	Gramos

Fórmula X:

Violeta de Genciana	5	Gramos
Metil Parasept	0.15	"
Propil Parasept	0.25	"
Base N° 2 c. s. p.	100	"

POLVOS

Fórmula A:

Acido Undecilénico	1	Gramo
Benzalconio Cloruro	0.1	"
Acido Caprílico	1	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula B:

Acido Undecilénico	1	"
Acido Caprílico	1	"
Benzalconio Cloruro	0.1	"
Gliceril - Manítán - Laureato	0.2	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula C:

Acido Caprílico	2	Gramos
Undecilenato de Zinc	20	"
Etilmercuriotiosalicilato de Sodio	0.1	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula D:

Acido Caprílico	2	"
Undecilenato de Zinc	20	"
Etilmercuriotiosalicilato de Sodio	0.1	"
Gliceril - Manítán - Laureato	0.2	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Las bases N° 1 y N° 2 que he usado en las anteriores pomadas, contienen emulsionantes no iónicos que por su poder detergente aumentan las propiedades antifungosas facilitando su difusión.

La base N° 1 está formada por Carbowax 4000, Polietilen-Glicol 400, Sodio-Lauril-Sulfato, Estearil alcohol y agua.

La base N° 2 está formada por Carbowax 4000, Twen 40, Span 40 y agua.

EXPERIENCIA N° 1

Determinación del poder fungistático de los medicamentos en forma líquida.

Drogas usadas: A—Etilmercuriotiosalicilato de Sodio 1x1000 en solución alcohólica.

B—Benzalconio Cloruro 1x1000

C—Salicilanilida al 5% en alcohol a 80°

AT—Fórmula Atlesán líquido.

Hongo empleado: Tricophiton Mentagrophites.

Esta experiencia fué efectuada de dos maneras distintas: 1°—Por inoculación de una suspensión conidial en Sabouraud Agar y 2°—Plateando, con un hisopo impregnado de la suspensión anterior, la superficie de cajas de Petri que contienen Sabouraud Agar gelificado.

Primer ensayo: Para este ensayo, hacemos uso de una cepa de Tricophiton Mentagrophites que tiene 10 días de sembrado. Es importante este detalle porque después de 10 días de sembrado un organismo de esta clase, se encuentran en él, elementos micelianos y de esporulación en todas las fases de crecimiento.

En experiencias efectuadas con cepas muy envejecidas, no se alcanzan resultados fidedignos porque al emplear las diversas drogas antifungosas aun en débiles concentraciones, se obtienen brillantes resultados fungistáticos, desde luego, completamente falsos.

Se hace una espesa suspensión usando suero fisiológico, con una colonia regular de Tricophiton Mentagrophites. Para esto, en frascos especiales colocamos la colonia que ha sido desprendida del medio en que se encontraba; le agregamos 2cc. de suero fisiológico y unas pequeñas bolitas de cristal. Después de agitar fuertemente durante cinco minutos la colonia, se ha disgregado completamente y obtenemos la espesa suspensión.

Para saber la concentración de esporas que contiene la suspensión, colocamos una gota de ella en una cámara especial de recuento y procedemos en la misma forma que en el recuento globular. Sabiendo la cantidad de esporas que hay en 1 cc., se regulariza la suspensión agregándole el suero fisiológico necesario para obtenerla a la concentración deseada.

En 10 cc. de Sabouraud Agar que ha sido licuado previamente, agregamos cuando se encuentra a una temperatura de 40° una cantidad de suspensión conidial que contenga 5.000.000 de esporas. Después de agitarlos suavemente, evitando hacer espuma, vertemos el Sabouraud Agar ya inoculado, en una caja de Petri que es colocada en una superficie fría para la rápida gelificación de su contenido. En esta forma preparamos una serie de cajas de Petri, destinadas a ensayar el poder fungistático de las drogas A, B, C y AT.

Discos de papel filtro de 2 cm. de diámetro son sumergidos en las anteriores drogas y después colocados en el centro de las cajas de Petri ya preparadas. En esta forma y sellando las cajas con esparadrapos las dejamos incubar durante 96 horas a temperatura ambiente.

Transcurridas las 96 horas, la lectura fué como sigue:

Droga A	19 mm. de inhibición
Droga B	15 mm. " "
Droga C	18 mm. " "
Droga AT	25 mm. " "

Para medir las zonas de inhibición (zona clara), cuando ésta no es completamente circular, se toman cinco medidas distintas a partir del borde circular del papel impregnado de droga, en los sentidos más irregulares que haya. La media aritmética de las medidas será la medida real de la zona de inhibición.

El anterior ensayo lo he efectuado también, agregándole al Sabouraud Agar cuando está a una temperatura de 40°, el 20% de suero de caballo, esterilizado previamente por filtración. Los resultados fueron más o menos semejantes y el objeto de esto fué asemejar lo más posible el medio de ensayo, al medio vivo en que actuará el fungicida.

Segundo ensayo: Las soluciones de las drogas son ensayadas por medio de la técnica Agar Copa. Se vierten 10 cm. de Sabouraud Agar en el interior de una caja de Petri de 9 cm. de diámetro, y cuando se ha endurecido toda la superficie de cada plato, la plateamos con un hisopo impregnado por la suspensión de un cultivo de 10 días de *Tricophyton Mentagrophites*.

Del centro de la caja o de la parte más gruesa del Sabouraud Agar, se corta una copa de 2 cm. de diámetro con un taladro esterilizado, y con una pipeta se ponen en el interior de dicha cavidad o copa, aproximadamente 0.8 cc. del fluido en ensayo. Los platos se sellan con esparadrapo para evitar la condensación y se incuban por 5 días a temperatura ambiente.

La actividad fungistática de las drogas ensayadas es indicada por la zona clara alrededor de la copa.

El resultado que obtuvimos fué el siguiente:

Droga A	20 mm. de zona de inhibición
Droga B	15 mm. " " " "
Droga C	20 mm. " " " "
Droga AT	25 mm. " " " "

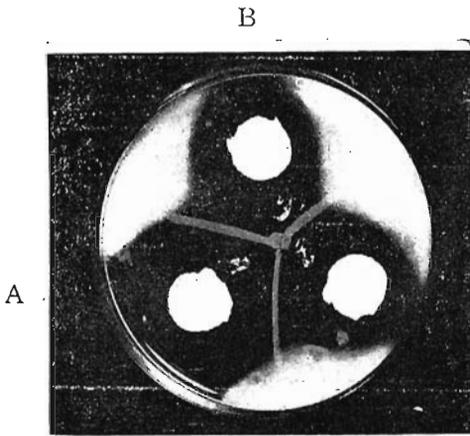


Figura N° 1

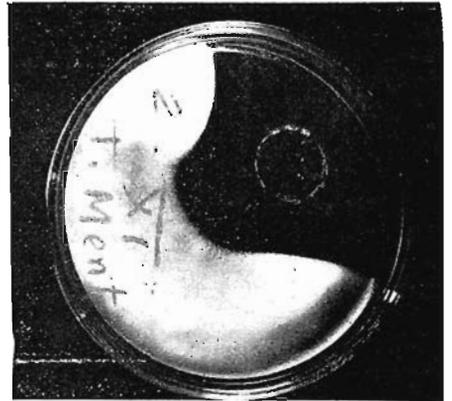


Figura N° 2

La figura N° 1 nos muestra la actividad fungistática de las drogas A, B y C en el primer ensayo.

La figura N° 2 nos muestra la zona clarificada obtenida con las drogas de la fórmula AT en el segundo ensayo.

Después de muchas experiencias se ha aceptado como efectiva, basándose en el coeficiente de actividad fungistática, muchas drogas, que a una concentración del 5%, nos dan una zona de inhibición no menor de 5 mm.

Tercer ensayo: Un tercer método de prueba fungistática ha sido introducido recientemente en esta clase de ensayos.

Usando diluciones que contienen 0.1, 0.05, 0.025, 0.0062 c.c. de las solucines fungistáticas A, B, C y AT, se incorporan cada una de ellas en 12 cc. de Sabouraud Agar licuado. Luego se vierte el contenido de Sabouraud y droga en cajas de Petri de 9 cm. de diámetro. En el centro de cada caja de Petri se coloca, cuando ya está endurecido el contenido, un disco de 1 cm. de diámetro de un cultivo de *Tricophyton Mentagrophytes* de 10 días. En este ensayo usamos como control una caja de Petri que no contiene fungicida; en esta caja como es natural, por no tener substancias que se opongan al crecimiento fungoso, alcanzó el cultivo, un diámetro de 70 mm. en 15 días. En las restantes cajas el ensayo no dió el resultado que se esperaba a excepción de la fórmula B como lo demuestro en la figura N° 4. En este ensayo, con una curva puede expresarse la dosis máxima necesaria para obtener un determinado diámetro, en cierto número de días.

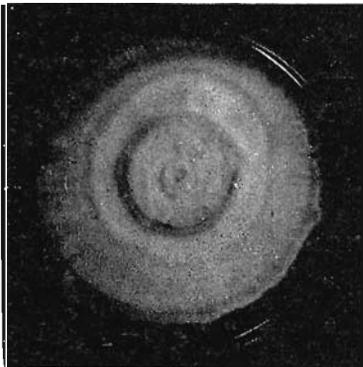


Figura N° 3

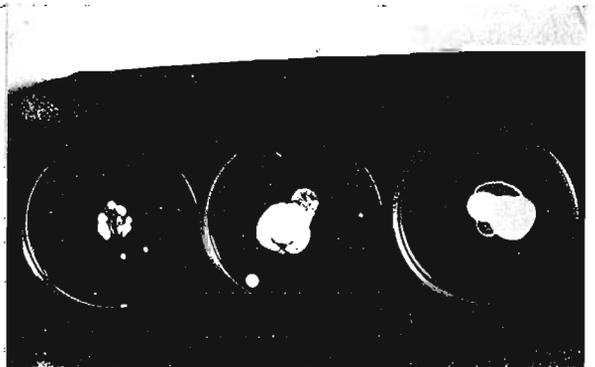


Figura N° 4

La figura N° 3 nos muestra la "caja de Petri control" que no tiene ningún fungicida. En la figura N° 4 se puede observar los diámetros alcanzados por la fórmula B a distintas concentraciones.

EXPERIENCIA N° 2

ENSAYOS FUNGICIDAS DE LOS MEDICAMENTOS EN FORMA LIQUIDA

Primer ensayo: Una caja de Petri conteniendo Sabouraud Agar, es inoculada con un cultivo de *Tricophyton Mentagrophites* e incubada a temperatura ambiente por 5 días. Transcurrido este tiempo, el cultivo se corta en fragmentos o discos de 1 cm. de diámetro; en tubos de ensayos que contienen 15 cc. de los fungicidas A, B, C y AT son sumergidos los fragmentos de cultivo durante cinco, diez y quince minutos. Después de permanecer sumergidos los fungicidas, los discos son trasladados a un recipiente conteniendo caldo estéril con el objeto de lavarlos hasta dejarlos libres de fungicidas. Este lavado requiere más o menos 5 minutos. Efectuado lo anterior, los bloques de cultivo son sembrados sobre la superficie inclinada de tubos de ensayo conteniendo Sabouraud Agar. Estos tubos fueron incubados durante 3 semanas a la temperatura ambiente y en ninguno de ellos se notó crecimiento de ninguna especie.

Ensayos efectuados han demostrado que un fungicida es efectivo cuando mata a los organismos de experimentación con sólo 5 minutos de contacto.

EXPERIENCIA N° 3

Valoración del poder fungistático de los medicamentos en forma de pomada.

Drogas usadas:

- A — Etilmercuriotiosalicilato de Sodio al 1x1000 en las 3 bases
- B — Salicilanilida al 5% en las 3 bases.
- C — Benzalconio Cloruro al 1/1000 en las 3 bases.
- D — Iodo-cloro-oxiquinoleina al 5% en las 3 bases.
- E — Fórmula Atlesán pomada.
- F — Fórmula X (descrita anteriormente).
- G — Propamidina Isotianato en la base N° 2 al 2/1000.
- H — Piribenzamina Maleato al 2%
- I — Antistina al 2%.
- J — Benadril al 2%.
- K — Estamine Clorhidrato al 2%.

Estos ensayos los llevé a cabo, usando primeramente las drogas solas, luego repetimos las pruebas combinando los antihistamínicos con los fungicidas antes mencionados. Los resultados obtenidos en esta segunda forma fueron más satisfactorios ya que las zonas claras de inhibición aumentaron en un gran porcentaje.

Primer ensayo: Usamos en este caso una cepa de *Tricophyton Mentagrophites* de 10 días de sembrado, con ellas hacemos una suspensión conidial en la forma descrita en la primera experiencia; esta suspensión es agregada a 12 c. c. de Sabouraud de tal manera que todo el contenido tenga más o menos 5.000.000 de esporas. La suspensión y el Sabouraud son vertidos en cajas de Petri las cuales se colocan en una superficie helada para su gelificación.

Con un sacabocado estéril abrimos un agujero de 2 cm. de diámetro en el centro de la caja y en él colocamos 0.10 grs. de las pomadas en experimentación. Después de cerrar y asegurar las cajas con esparadrapo las incubamos a temperatura ambiente durante cinco días.

Los resultados fueron los siguientes, usando las drogas solas:

Droga	A	20 mm.	de zona de inhibición
"	B	16 mm.	" " " "
"	C	9 mm.	" " " "
"	D	18 mm.	" " " "
"	E	25 mm.	" " " "
"	F	18 mm.	" " " "
"	G	18 mm.	" " " "
"	H	6 mm.	" " " "
"	I	9 mm.	" " " "
"	J	6 mm.	" " " "
"	K	8 mm.	" " " "

Los anteriores datos se refieren a las pomadas que tienen base N° 2 que fué la que dió mayores zonas de inhibición.

Los resultados principales obtenidos combinando antihistamínicos con drogas antifungosas son los siguientes:

Droga	HA	35 mm.	de zona de inhibición
"	BK	26 mm.	" " " "
"	FI	24 mm.	" " " "
"	JD	30 mm.	" " " "

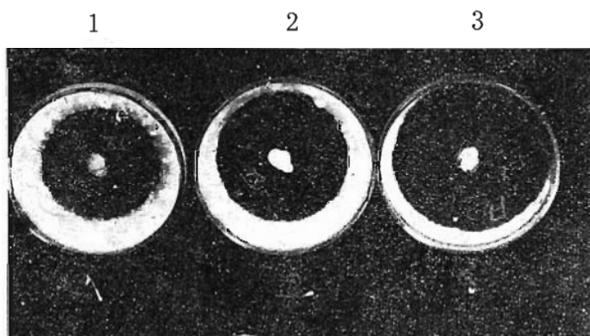


Figura N° 5

La figura N° 5, nos muestra la acción de los detergentes al aumentar la difusión de los medicamentos. En ella podemos notar la diferencia de difusión que presenta la droga A, en las tres bases que hemos usado.

N° 1—Base de Lanolina-Vaseline

N° 2—Base N° 1

N° 3—Base N° 2

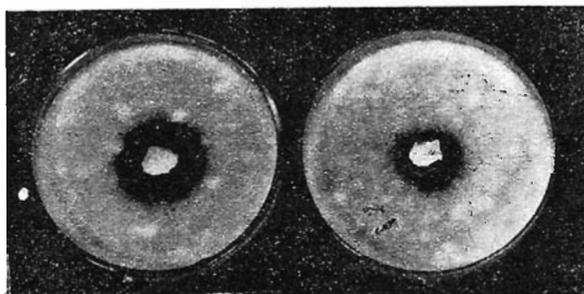


Figura N° 6

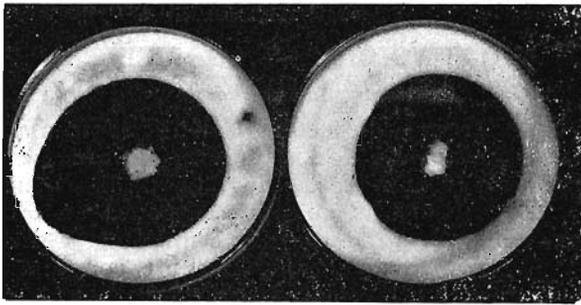


Figura N° 7

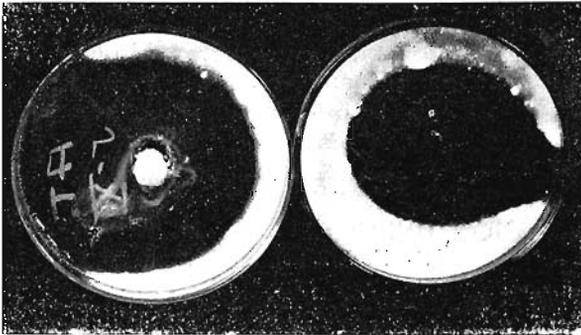


Figura N° 8

En la figura N° 6 observamos la capacidad fungistática de medicamentos antihistamínicos, (droga K y J). en la N° 7 puede verse la zona inhibitoria de unas drogas antifungosas (drogas B y E) y finalmente en la figura N° 8, nos demuestra claramente, el considerable aumento fungistático obtenido, al combinar las dos anteriores drogas antifungosas con antihistamínicos.

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que las infecciones fungosas de la piel, provocan manifestaciones alérgicas en el huésped, muchas de ellas de carácter grave. Estas reacciones que a veces alcanzan una gravedad mayor que la afección primaria u original, pueden ser provocadas por la fuerte lisis de hongos, al usar un producto fungicida de gran potencia. Si es a la histamina que se deben estas reacciones alérgicas, indudablemente que las drogas antihistamínicas tendrán un valor real como antialérgicos, en el tratamiento de las reacciones secundarias. Y si a esto añadimos que los antihistamínicos tienen un poder anestésico local, mejorará el cuadro clínico, calmando el prurito, asociado al pie de atleta, vulvo vaginitis, etc.

Por estas razones es que en los últimos tiempos, ha tomado un gran auge el uso de estas drogas en las afecciones micóticas. Todas ellas, además de impedir que los alérgenos producidos en la lisis de los hongos, agraven el estado de la enfermedad, gozan también de un real poder antimicótico. Por lo tanto es lógico suponer, las grandes ventajas que se obtienen al combinar las drogas de reconocido valor antifungoso con medicamentos antialérgicos.

El ensayo verificado anteriormente, demuestra cuantitativamente el aumento fungistático de muchas drogas antimicóticas al combinarse con algunos antihistamínicos.

EXPERIENCIA Nº 4
 ENSAYO FUNGICIDA DE LOS MEDICAMENTOS
 EN FORMA DE POMADAS

En esta experiencia se procede en idéntica forma a como hemos trabajado en el ensayo fungicida de los líquidos. La única diferencia consiste, en que los discos de 1 centímetro de diámetro de las colonias, no se sumergen en soluciones antifungosas, sino que se ponen en contacto íntimo con las pomadas, durante cinco, diez y quince minutos. Verificado lo anterior, los pequeños discos son lavados primeramente con una mixtura especial (formada por una mezcla de Twen 20, acetona y agua). Este primer lavado despoja completamente a los discos de todas las sustancias grasas que puedan encerrar drogas antifungosas. Con 15 c. c. de caldo estéril se lavan nuevamente los discos, para sembrarlos finalmente sobre la superficie inclinada de tubos de ensayo, conteniendo Sabouraud Agar. Estos tubos fueron incubado durante tres semanas a la temperatura ambiente, sin dar muestras al final de ningún crecimiento tanto miceliano como de esporulación. Las drogas A, B, C, D, E, F y G, resultaron ser efectivas en este ensayo.

EXPERIENCIA Nº 5
 DETERMINACION DEL PODER FUNGISTATICO DE DROGAS
 EN FORMA DE POLVOS

Usamos las fórmulas siguientes:

Fórmula A:

Acido Undecilénico	1	Gramo
Acido Caprílico	1	"
Benzalconio Cloruro	0.1	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula B:

Acido Undecilénico	1	Gramo
Acido Caprílico	1	"
Benzalconio Cloruro	0.1	"
Gliceril - Manitan - Laureato	0.2	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula C:

Acido Caprílico	2	Gramos
Undecilenato de Zinc	20	"
Etilmercuriotiosalicilato de Sodio	0.1	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Fórmula D:

Acido Caprílico	2	Gramos
Undecilenato de Zinc	20	"
Etilmercuriotiosalicilato de Sodio	0.1	"
Gliceril - Manitan - Laureato	0.2	"
Oxido de Zinc	20	"
Talco c. s. p.	100	"

Meyer en 1950 sugirió el uso de determinado "test" para encontrar el valor fungistático de los polvos. Empleaba en su demostración una suspensión de polvos en Agar. Esto no se ajusta a la práctica diaria, porque no hay suficiente humedad en las secreciones para que se pueda formar la suspensión. En mi trabajo para la preparación de la suspensión conidial de *Tricophyton Mentagrophites*, lo mismo que el de las cajas de Petri, actué en forma igual al descrito para los ensayos fungistáticos, de las pomadas. Se colocan en el centro de las cajas de Petri 0.10 grs. de los polvos sometidos a ensayo y después de cinco días de incubación a temperatura ambiente se leen los resultados.

Los resultados en este ensayo son los siguientes:

Fórmula A	14 mm.	de zona de inhibición
" B	20 mm.	" " " "
" C	30 mm.	" " " "
" D	36 mm.	" " " "



Figura N° 9

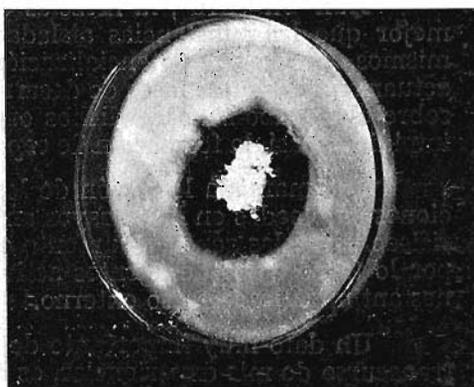


Figura N° 10

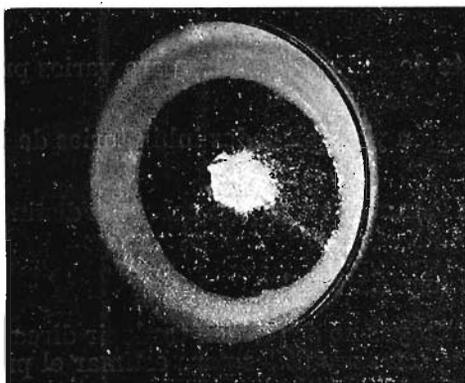


Figura N° 11 (Fórmula C)



Figura N° 12 (Fórmula D)

Como podemos observar en el cuadro anterior y en las figuras Nos. 9, 10, 11 y 12 las fórmulas que llevan en su constitución Estearil-Manitan-Laureato, que es un medicamento detergente y humectante, tienen una zona clara más amplia.

También practiqué la experiencia anterior, agregándole el 20% de suero de caballo al Sabouraud Dextrosa, con el objeto que ya he explicado anteriormente. En este caso los resultados fueron similares.

CONCLUSIONES

En las experiencias anteriores, hemos ensayado preparaciones antimicóticas en forma de soluciones, ungüentos y polvos. En estas formas farmacéuticas se han empleado fungicidas aislados, mezclas de estos y combinaciones con antihistamínicos y detergentes. De estos ensayos, sacamos las conclusiones siguientes.

Aun "in vitro", la mezclas de diferentes tipos de fungicidas actúan mejor que las sustancias aisladas, potencializándose la actividad de los mismos, ya sea por potencialización aditiva, porque los fungicidas puedan actuar en diferentes fases de desarrollo, o porque actúen de distinta manera sobre el metabolismo de dichos organismos, atacándolos en varias formas, impidiendo así, la formación de cepas resistentes.

Fué marcada la acción de los detergentes en las diferentes preparaciones empleadas en los ensayos anteriores. Esta acción se advirtió, por clarificación de las zonas y aumento en el grado de difusión. Es recomendable por lo tanto el uso de agentes activo-superficiales en todas las preparaciones antimicóticas de uso externo.

Un dato muy importante de tomarse en cuenta y que observé en el transcurso de mis experiencias, es la gran resistencia que oponen las cepas fungosas del trópico, al poder fungistático de ciertos medicamentos a concentraciones usadas en otras regiones. Por este motivo es recomendable usar en nuestros países, dosis mayores en las preparaciones, siempre que el medicamento no tenga efectos irritantes.

Todos los métodos anteriormente descritos son útiles para varios propósitos:

- 1)—Determinación de la penetración y propiedades inhibitorias de los fungicidas.
- 2)—Determinación del efecto de la materia orgánica sobre las distintas drogas antifungosas.
- 3)—Estimación de las fórmulas experimentales.

Aunque los resultados de estos ensayos no se pueden traducir directamente en valores de efectividad clínica, son muy útiles para estimar el probable valor terapéutico, bajo diversas condiciones de uso.

PROPOSICIONES

ANTIHISTAMINICOS.

ACCION DE LOS FUNGICIDAS

MEDIOS DE CULTIVO.

BIBLIOGRAFIA

Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific edition).
(Scientific edition).

Antiseptics, disinfectants, fungicides and esterilization.
G. F. Reddish.

American Professional Pharmacist.

American Journal of Pharmacy.

Merck Manual.

United States Dispensatory.