



# Desarrollo de un cremigel a base de nanopartículas de plata y quitosano para el tratamiento de quemaduras

Development of a cream gel with silver nanoparticles and chitosan for the treatment of burns

ARIADNA LOVERA PINTO<sup>1\*</sup>, GISELLE G. GAVIOLA GONZÁLEZ<sup>2\*</sup>, RAMÓN D. MAGO CORDOVA<sup>3\*</sup>, ANA V. TORRES PÉREZ<sup>4\*</sup>, ISABEL ANDUEZA<sup>5\*\*</sup>

## Resumen

La cicatrización por quemaduras es un proceso complejo y multifásico que involucra respuestas celulares y bioquímicas interconectadas. La alteración de las defensas del huésped y el tejido desvitalizado por la lesión potencian la invasión y el crecimiento bacteriano, siendo las infecciones una de las patologías más frecuentes. Se desarrolló un cremigel con nanopartículas de plata (AgNPs) y quitosano de producción nacional, dirigido a pacientes con quemaduras superficiales. Ambos activos actúan sinérgicamente para regenerar tejido y protegerlo de posibles infecciones. Se realizaron diferentes formulaciones y se evaluaron las distintas técnicas de manufactura para lograr una preparación uniforme y estable. Estudios fisicoquímicos en condiciones de estabilidad (acelerada y natural por tres semanas) siguiendo la USP-NF 2024, confirmaron que el pH, la viscosidad y la gravedad específica no presentaron diferencias significativas (95%) al comparar las muestras bajo las dos condiciones. La formulación óptima fue eficaz contra *Staphylococcus aureus*, presentando limitaciones frente a *Pseudomonas aeruginosa*, posiblemente por la cinética de liberación de los activos en el método de difusión en placas. La asociación de AgNPs y quitosano en una base de cremigel tiene potencial como tratamiento de quemaduras, promoviendo la innovación universitaria y la generación de conocimientos.

**Palabras clave:** Nanopartículas de Plata, Quitosano, Cremigel, Quemaduras, Antimicrobiano, Cicatrización de Heridas, Formulación Tópica, Innovación Farmacéutica

## Abstract

Burn scarring is a complex, multi-phase process involving interconnected cellular and biochemical responses. The impairment of the host's defenses and the presence of devitalized tissue due to injury enhance bacterial invasion and growth, making infections one of the most frequent complications. A topical cream-gel was developed using nationally produced silver nanoparticles (AgNPs) and chitosan, aimed at patients with superficial burns. Both active ingredients work synergistically to regenerate tissue and protect against potential infections. Different formulations and manufacturing techniques were evaluated to achieve uniform and stable preparation. Physicochemical studies under both accelerated and natural stability conditions (for three weeks), following USP-NF 2024 standards, confirmed that pH, viscosity, and specific gravity showed no significant differences (95%) between the two conditions. The most optimal formulation was effective against *Staphylococcus aureus*. However, it showed limitations against *Pseudomonas aeruginosa*, possibly due to the release kinetics of the active agents in the plate diffusion method. The combination of AgNPs and chitosan in a cream-gel base shows potential as a treatment for burns, promoting university-driven innovation and knowledge generation.

**Keywords:** Silver Nanoparticles, Chitosan, Cremigel, Burns, Antimicrobial, Wound Healing, Topical Formulation, Pharmaceutical Innovation

\* Cátedra de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela. \*\* Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. correspondencia: 4gaviola@gmail.com

Orcid: <sup>1</sup>[0009-0005-4450-8097](https://orcid.org/0009-0005-4450-8097) <sup>2</sup>[0009-0000-9166-9014](https://orcid.org/0009-0000-9166-9014)

<sup>3</sup>[0009-0004-6888-4073](https://orcid.org/0009-0004-6888-4073) <sup>4</sup>[0009-0006-5513-5484](https://orcid.org/0009-0006-5513-5484)

<sup>5</sup>[0000-0002-1585-862X](https://orcid.org/0000-0002-1585-862X)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.88.2.16](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2025.88.2.16)

Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 12/08/2025

Aprobación: 15/09/2025

Rev. Fac. Farmacia 88(2): 333-345. 2025

## Introducción

Una quemadura es una lesión en la piel producida por un contacto con calor, electricidad, radiación o sustancias químicas (Wilson, 2024). Son lesiones de alta frecuencia, constituyendo un problema de salud global con altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en países en desarrollo. En 2023, se presentaron aproximadamente 180.000 muertes anuales relacionadas con quemaduras, siendo especialmente vulnerables las personas mayores y los niños (Organización Mundial de la Salud, 2025).

La cicatrización de las quemaduras es un proceso complejo y multifásico que involucra respuestas celulares y bioquímicas interconectadas. Tras una lesión térmica, la destrucción de la barrera cutánea desencadena una fase inflamatoria exacerbada, caracterizada por la liberación masiva de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) y un reclutamiento sostenido de neutrófilos y macrófagos. Luego, la fase proliferativa implica la generación de tejido de granulación por células epidermales, endoteliales y fibroblastos. La fase inflamatoria tardía, con neovascularización y factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de sus siglas en inglés), forma una nueva matriz de colágeno. Finalmente, se forma una escara y el tejido se remodela con nuevas fibras de colágeno y miofibroblastos, aumentando la fuerza tensil (Valencia, 2010).

La alteración de las defensas del huésped y el tejido desvitalizado por la lesión, potencian la invasión y el crecimiento bacteriano siendo, la infección en la superficie quemada, una posibilidad tanto más frecuente cuanto más extensa en la superficie quemada y de las peores

complicaciones con las que puede cursar una lesión de este tipo, con efectos de mayor tiempo de hospitalización y peor resultado tanto funcional como estético (Ferrada, 1996), pudiendo provocar bacteriemia, sepsis o síndrome de disfunción multiorgánica, requiriendo de atención médica inmediata. Los patógenos más frecuentes son los estreptococos y estafilococos durante los primeros días y las bacterias Gram negativas después de 5-7 días, aunque la flora siempre es mixta (Wilson, 2024).

La plata ha sido utilizada por mucho tiempo para tratar infecciones e inflamaciones en heridas por quemaduras. Siendo los tratamientos actuales la sulfadiazina de plata, las sales de plata o las dispersiones coloidales de plata, los cuales han mejorado el manejo clínico en el control eficaz de las infecciones por microorganismos. Sin embargo, algunos estudios demuestran un retraso en la cicatrización de las heridas en el tratamiento con sulfadiazina de plata debido a su citotoxicidad (Atiyeh y col., 2007) y resistencia bacteriana al elemento sulfadiazina (Rosenkranz y col., 1974).

En este contexto, las nanopartículas de plata (AgNPs) emergen como una alternativa prometedora debido a su capacidad para evadir mecanismos de resistencia tradicionales, gracias a su acción multifactorial (liberación de iones Ag<sup>+</sup>, estrés oxidativo y daño directo a membranas bacterianas) (Durán y col., 2016), por su amplio espectro antimicrobiano (Ciobanu y col., 2012) y su capacidad para modular la respuesta inflamatoria. Además, las AgNPs ofrecen ventajas únicas como una liberación controlada y sostenida de iones Ag<sup>+</sup>, lo que reduce la citotoxicidad comparada con la plata iónica convencional (Durán y col., 2016).

Sin embargo, su uso aislado no aborda completamente los desafíos como la regeneración tisular defectuosa o la inflamación crónica en quemaduras profundas. La versatilidad de las AgNPs permite funcionalizarlas con biopolímeros como el quitosano, mejorando su biocompatibilidad y actuando sinérgicamente potenciando su actividad antimicrobiana, cicatrizante y regeneradora de tejidos al estimular la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno (Ahmed y Ikram, 2016).

El quitosano, descubierto hace aproximadamente 200 años, se ha consolidado como un polímero catiónico natural de gran valor en el tratamiento tópico de heridas y quemaduras debido a su combinación única de propiedades: hemostáticas, cicatrizantes, antimicrobianas, biocompatibles y biodegradables (Dai y col., 2011). Este polisacárido, obtenido mediante desacetilación alcalina de la quitina presente en exoesqueletos de crustáceos y paredes celulares de hongos (Kumar, 2000), actúa como un agente terapéutico multifuncional. Su mecanismo de acción incluye la formación de películas permeables al oxígeno que contrarrestan la hipoxia tisular, proporcionando simultáneamente un efecto refrescante y anestésico gracias a su pH ligeramente ácido, además de eliminarse sin necesidad de intervención manual al ser degradado por enzimas orgánicas (Cárdenas, 2019).

En relación a las quemaduras, el quitosano destaca por su triple acción terapéutica: su carga catiónica le confiere actividad antimicrobiana al interactuar con membranas bacterianas (Li y col., 2018), estimula la regeneración tisular mediante la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno (Ahmed y Ikram, 2016), y forma películas protectoras que mantienen un

microambiente húmedo óptimo para la cicatrización (Anisha y col., 2013). Estas características, sumadas a su capacidad como vehículo para administrar otros agentes antimicrobianos (Dai y col., 2011), lo posicionan como un componente ideal para formulaciones tópicas avanzadas en el manejo de quemaduras, ofreciendo una alternativa eficaz y bien tolerada que mejora significativamente el proceso de recuperación.

La combinación de AgNPs y quitosano ha sido evaluada en diversos estudios preclínicos y clínicos, demostrando su potencial sinérgico en formulaciones tópicas para el tratamiento de heridas y quemaduras. Por ejemplo, Verma y col. (2016) desarrollaron un hidrogel que incorpora AgNPs en un sistema con quitosano, el cual mostró propiedades significativas en la curación de heridas, evidenciando una mejora en la regeneración del tejido y una reducción en el recuento de microorganismos en modelos experimentales. Anisha y col. (2013) formularon un apósito de quitosano-AgNPs que no solo redujo la carga bacteriana en heridas infectadas, sino que también aceleró la cicatrización al modular la inflamación y promover la angiogénesis. Además, trabajos recientes han resaltado la capacidad del quitosano para estabilizar agentes terapéuticos como las AgNPs, evitando su agregación y mejorando su liberación controlada, lo que reduce la citotoxicidad y aumenta la eficacia terapéutica (Li y col., 2018).

Adicionalmente, para potenciar los efectos cicatrizantes y antiinflamatorios de la formulación, se ha considerado la inclusión del extracto de *Aloe Vera*. Este extracto natural es ampliamente reconocido por sus propiedades terapéuticas en el tratamiento de quemaduras, como la capacidad de

acelerar la reepitelización, reducir el dolor y la inflamación, y mejorar la síntesis de colágeno debido a la presencia de compuestos bioactivos como polisacáridos y glicoproteínas (Maenthaisong y col., 2007; Hekmatpou y col., 2019). La sinergia entre las AgNPs, el quitosano y el *Aloe Vera* ofrece una alternativa eficaz y bien tolerada que mejora significativamente el proceso de recuperación de las quemaduras.

## Materiales y Métodos

Las materias primas claves incluyen dispersión de AgNPs y solución de quitosano. Las mismas son sintetizadas en la Facultad de Ciencias de la UCV. El *Aloe Vera*, agentes viscosantes y agentes emulsificantes.

La formulación consta de los siguientes componentes:

- Dispersión de AgNPs en un rango de concentración de entre 0,075 mg/g y 0,25 mg/g, con acción antimicrobiana.
- Solución de quitosano en un rango de concentración menor a 0,1%, con acción cicatrizante.
- Extracto de *Aloe Vera* en un rango de 4-6%, con acción potenciadora de la cicatrización.
- Carboximetilcelulosa sódica (CMCNa) de baja densidad, como polímero aniónico gelificante.
- Agua destilada como vehículo de la fase acuosa de la formulación.
- Base emulsificada como vehículo de la fase oleosa.

Una vez obtenida la formulación más conveniente, se elaboraron dos lotes y se

procedió a caracterizarlos de acuerdo con sus propiedades: organolépticas (color, olor, textura) y fisicoquímicas (pH, viscosidad, gravedad específica). Adicionalmente, se evaluó la sensibilidad antimicrobiana y su estabilidad bajo dos condiciones de temperatura y humedad relativa: la primera, conocida como estudio de estabilidad natural, se llevó a cabo a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $75\% \pm 5\%$  HR (Humedad Relativa), de acuerdo con las condiciones de la zona climática IVb (Zona de Humedad Cálida/Alta) para Venezuela, y que representa áreas con humedad extrema y altas temperaturas. La segunda condición, conocida como estudio de estabilidad acelerada (Rodríguez y col., 2019), fue realizada a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $75\% \pm 5\%$  de HR, con el fin de acelerar la velocidad de degradación del producto. El período del estudio fue de 21 días.

### PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Se determinaron de forma cualitativa, mediante apariencia visual, evaluando el color, olor, textura y apariencia. Esto permite identificar rápidamente cualquier alteración como separación de fases, precipitación o turbidez. Se examinaron porciones del cremigel bajo luz natural siguiendo las indicaciones de la Farmacopea Argentina (2022).

### PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

**Gravedad específica.** Para la determinación de la gravedad específica, se siguió el método de la USP-NF 2024, capítulo <841>. Este se basa en la relación de la masa de la muestra semisólida a  $26 \pm 2^{\circ}\text{C}$  con la masa del agua a la misma temperatura. Se empleó un picnómetro de vidrio para muestras semisólidas y una balanza analítica marca OHAUS, modelo Adventurer™.

**Determinación de la viscosidad.** Para medir la viscosidad, se empleó el método descrito en la USP-NF 2024, capítulo <912>, utilizando un viscosímetro rotacional, Visco Star Plus L, empleando diferentes agujas y diferentes r.p.m. Los valores se determinaron a  $26\pm 2^\circ\text{C}$  y se reportaron en milipascal segundos (mPa·s).

**Determinación del pH.** Se preparó una suspensión al 2% p/p de cremigel en agua destilada. La medición se realizó con un potenciómetro Orion Research Modelo S.A210, utilizando un electrodo combinado Ag/AgCl Triode TM (modelo 9157BNMD). Las mediciones de pH se realizaron a  $26\pm 2^\circ\text{C}$  siguiendo el procedimiento descrito en la USP-NF 2024, capítulo <791>.

Los parámetros fisicoquímicos determinados se sometieron a un análisis estadístico comparativo. Para ello, se empleó la prueba *t de Student* de comparación de promedios para muestras independientes, garantizando una exactitud del 95% (Mendenhall y col., 2010).

#### ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NATURAL

La evaluación fisicoquímica del cremigel se llevó a cabo bajo dos condiciones de temperatura y humedad relativa, previamente establecidas. La primera condición fue de  $30\pm 2^\circ\text{C}$  con  $75\pm 5\%$  HR, elegida por representar las condiciones climáticas naturales de Venezuela, clasificada como Zona IVb (Cálida y muy húmeda). La segunda condición fue de  $40\pm 2^\circ\text{C}$  con  $75\pm 5\%$  de HR, con el propósito de acelerar la velocidad de degradación de los productos, siguiendo directrices de organismos como ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for

Human Use, por sus siglas en inglés) (Andueza y col., 2021). Ambos estudios fueron realizados durante 21 días.

Para ambos estudios de estabilidad, el cremigel se envasó en tubos colapsibles flexibles de plástico blanco con tapa, cada uno con una capacidad de 30 gramos. Como envase secundario, se colocaron en cajas de cartón de 0,38 mm de espesor.

En el estudio acelerado, las propiedades organolépticas y fisicoquímicas se evaluaron a las 48 horas de elaborado el producto ( $t_0$ ), así como a la primera ( $t_1$ ), segunda ( $t_2$ ) y tercera semana ( $t_3$ ). De la misma manera y períodos de tiempo, se evaluaron las características fisicoquímicas bajo las condiciones de estabilidad natural.

#### PRUEBA DE ESTRÉS PARA EL CREMIGEL

Se pesaron 5g de las muestras en tubos de centrífuga y se sometieron a una velocidad de 3000 r.p.m. durante 5 minutos a temperatura ambiente ( $26\pm 2^\circ\text{C}$ ).

#### EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA FÓRMULA POR EL MÉTODO DE DIFUSIÓN EN AGAR

Se emplearon placas Petri (20 × 100 mm) con agar Tripticasa de Soya para *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el agar solidificado, se crearon pocillos de 6 mm de diámetro. Se prepararon suspensiones microbianas de las cepas ajustadas a 0,5 McFarland y se inocularon en las placas. La formulación en estudio se introdujo en los pocillos, y para comparación, se añadió una crema de sulfadiazina de plata comercial en pocillos adyacentes. Del mismo modo, se procedió a evaluar la crema sin ingredientes que

podrían inhibir el crecimiento microbiano (AgNPs, quitosano y benzoato de sodio), la dispersión madre de AgNPs y una solución de benzoato de sodio en buffer pH=4,5. Las placas se incubaron a  $35\pm 2^\circ\text{C}$  por 18–24 horas, y finalmente, se midieron y compararon los diámetros de los halos de inhibición de las muestras para evaluar la actividad antimicrobiana, siguiendo la USP-NF 2024, capítulo <81>.

## Resultados y Discusión

### SELECCIÓN DE COMPONENTES

Las AgNPs han demostrado su actividad antimicrobiana contra bacterias (incluyendo cepas resistentes) y hongos, a concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) y bactericidas mínimas en el rango de 0,78 a  $12,5\ \mu\text{g/mL}$  (Jain y col., 2009). Su seguridad se ha observado en concentraciones de hasta  $250\ \mu\text{g/mL}$ , y un tamaño de entre 22 y 50 nm optimiza su actividad y reduce la toxicidad (Zhang y col., 2022; Ahmed y col., 2019).

El quitosano se seleccionó por sus propiedades mucoadhesivas, antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas, antifúngicas y cicatrizantes, las cuales varían según su Grado de Desacetilación y peso molecular (Alvarenga y col., 2010; Sánchez y col., 2017). Es eficaz en la cicatrización de heridas en concentraciones de 0,01 % p/v a 1,0 % p/v y como antimicrobiano en bajas concentraciones (Tsai y col., 2011; Narasiyappa y col., 2020). El quitosano ha evidenciado que estabiliza e inmoviliza las AgNPs, donde la relación quitosano:AgNPs, es fundamental para lograr la liberación de los iones plata. Esta consideración fue fundamental para la selección de la

técnica de manufactura de la formulación (Zienkiewicz y col., 2019; Zhang y col., 2022).

El *Aloe Vera*, con sus compuestos activos (aloesina, aloína y emodina), ofrece efectos protectores y cicatrizantes mediante mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios (Sánchez y col., 2020). Acelera la cicatrización de heridas y quemaduras, reduce la inflamación y estimula la deposición de colágeno, siendo efectivo en cremas a concentraciones del 4-6% (Maenthaisong y col., 2007; Camero y Orejarena, 2008; Sánchez y col., 2020).

Finalmente, la carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa) de baja densidad como ingrediente para la formación del cremigel fue elegida por su capacidad para formar geles transparentes y estables (0,5-1,5%), ideal para aplicaciones tópicas en quemaduras por su poder mucoadhesivo. Su estabilidad requiere un pH controlado (4-9) (Camero y Orejarena, 2008; Gupta y col., 2011). La base emulsificada (Neowax AOB), compuesta por Cetareth-33 como emulsionante y Alcohol Cetearílico como emoliente y estabilizador, aseguró la estabilidad y funcionalidad del cremigel (Ficha técnica INCI Beauty).

### DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN BASE

Se desarrollaron diferentes formulaciones por el método de ensayo y error, apoyadas en la evidencia de la literatura y con la experiencia de los investigadores en el campo de desarrollo y caracterización de los productos farmacéuticos. La primera prueba del desarrollo galénico resultó en una consistencia demasiado líquida y la aglomeración del quitosano al mezclarlo con la CMCNa, muy probablemente por

la interacción de los dos componentes. Esto conllevó ajustar tanto a los agentes emulsificantes como a la técnica de manufactura.

En la segunda prueba, se modificaron las proporciones del agente autoemulsificante para aumentar la consistencia. Esta prueba no logró alcanzar la viscosidad deseada del cremigel, más bien resultó con características similares a una loción. En una tercera prueba se procedió a incrementar la concentración del agente viscosante, sin embargo, la base evidenció una sensación cerosa sobre la piel. Igualmente, al dispersar e incorporar conjuntamente las AgNPs y quitosano se observó una ruptura de la base emulsificada y una disminución drástica de su viscosidad hacia una consistencia líquida.

Para la cuarta formulación, se aumentaron las concentraciones de los emolientes para reducir la sensación cerosa y mejorar la extensibilidad, así como la técnica de incorporación de los ingredientes activos durante el proceso de manufactura, donde se dispersaron y se incorporaron por separado. Esta modificación fue prometedora, ya que no se formó la capa cerosa, la formulación tuvo más cuerpo y se mantuvo menos líquida al incorporar los ingredientes activos.

Finalmente, a partir de la cuarta prueba, se realizaron ajustes adicionales que incluyeron la adición de aceite mineral para mejorar la extensibilidad del producto y la reducción de la concentración de CMCNa para optimizar la textura. Esta versión modificada de la cuarta formulación fue seleccionada como la fórmula final optimizada, basándose en la obtención de características organolépticas superiores (aparición, color, olor y sensación al tacto) en comparación con los otros prototipos.

Esto permitió la elaboración de los lotes de 0,5 kg para los ensayos fisicoquímicos, microbiológicos y las pruebas de estabilidad.

#### OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE MANUFACTURA

La técnica inicial resultó en un cremigel con manchas y puntos grises o marrones, indicando la aglomeración de las AgNPs (Ozaki y col., 2021). Esta incompatibilidad física se podría explicar debido a que el quitosano, con sus cargas positivas del grupo amino, podría estar compitiendo con el agente tensioactivo no iónico incorporado (Tween 80) por la superficie de las AgNPs y ocasionando una gelificación de la base.

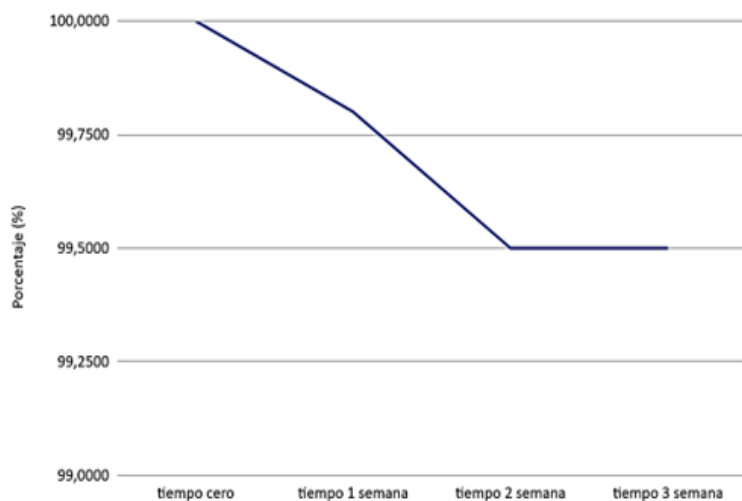
Estas aglomeraciones revelaron que el orden de adición de los ingredientes es clave para la estabilidad y homogeneidad. Por consiguiente, se implementó un cambio en la técnica de manufactura, lo que permitió que el agente tensioactivo no iónico incorporado interactuara y estabilizara exclusivamente con las nanopartículas, lo que evitó que el quitosano interfiriera en el momento de la incorporación de las AgNPs en la base emulsificada, resultando en una formulación homogénea. Esta optimización del proceso es vital para el control de calidad y la producción a gran escala, subrayando la importancia de entender las interacciones moleculares de los compuestos durante la formulación.

#### EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA

Durante los estudios de estabilidad acelerada y natural, el cremigel optimizado conservó su apariencia grisácea brillante y su aroma característico. Aunque su textura inicial era fluida y suave, se observó una ligera evolución hacia una consistencia aparente más densa a lo largo de las tres

semanas de estudio, lo que podría deberse al envase permeable seleccionado. La importancia de la evaluación de un nuevo envase es fundamental a fin de disminuir la evaporación de la fase acuosa de la formulación.

Por otro lado, la formulación optimizada del cremigel exhibió cambios progresivos en sus propiedades durante el estudio de estabilidad acelerada y natural de tres semanas. Se observó una pérdida progresiva de peso durante el estudio de estabilidad acelerada, lo que confirma la permeabilidad del envase o evaporación de la fase acuosa (Figura 1). Esto es consistente con el aumento gradual de la gravedad específica (Figura 2). Sin embargo, el análisis estadístico reveló que no existió una diferencia estadísticamente significativa, con un 95% de exactitud entre las condiciones de estabilidad acelerada y natural en función del tiempo, lo que indica que los resultados de estas propiedades se mantuvieron estables durante el período de estudio.



**Figura 1.** Porcentaje de la disminución de peso del cremigel en función del tiempo bajo condiciones de Estabilidad Acelerada ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5$  % HR). Fuente: Elaboración propia

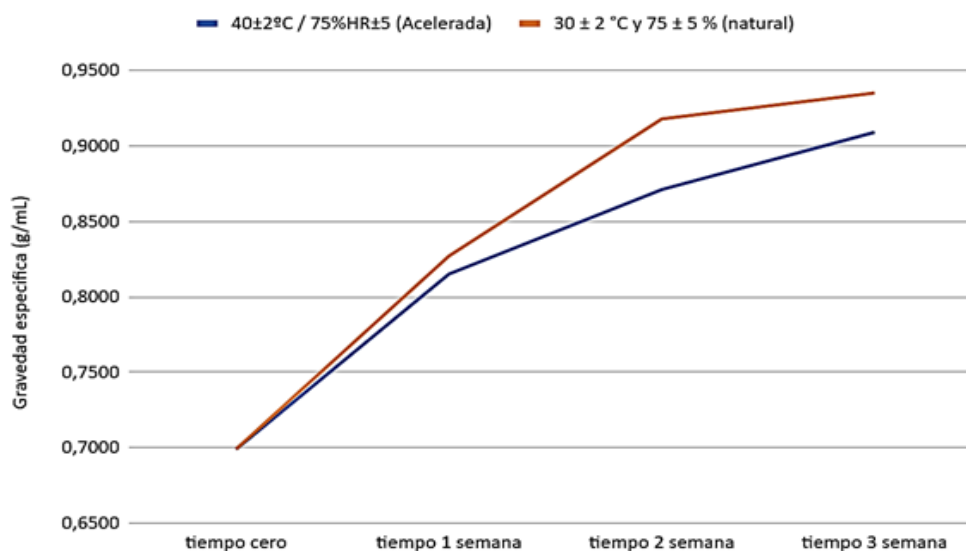
Los valores de pH obtenidos para el cremigel se mantuvieron estables a lo largo de los estudios de estabilidad bajo las dos condiciones, sin cambios estadísticamente significativos con un 95% de exactitud en función del tiempo en el que se sometieron las muestras. Estos valores de pH obtenidos se encontraron dentro del rango natural de la piel, el cual oscila entre 4,6 y 5,8, y por lo que serían compatibles fisiológicamente en estos tejidos (Figura 3) (Andueza y col., 2014).

La viscosidad del cremigel mostró numéricamente un ligero incremento a lo largo de los estudios de estabilidad (Figura 4), sin que esto represente una diferencia estadísticamente significativa con un 95% de exactitud en función del tiempo en las condiciones a las que se sometieron las muestras.

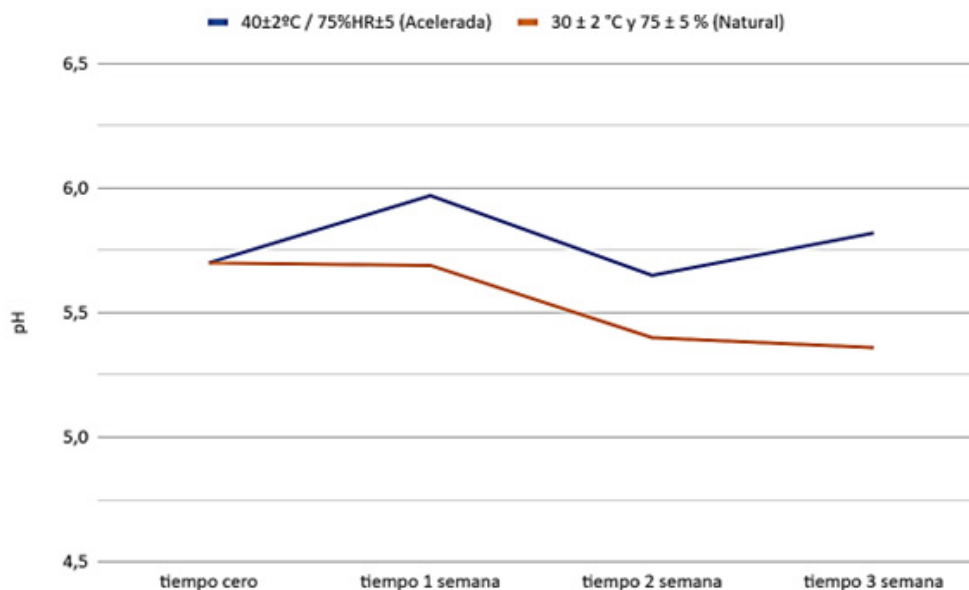
Se empleó la centrifugación para evaluar la estabilidad física de los sistemas heterogéneos frente a una fuerza externa rotativa que acelera el proceso de envejecimiento para observar la separación de las fases del cremigel. Los datos obtenidos del estrés por centrifugación unidos con la caracterización fisicoquímica en función del tiempo y la temperatura, evidenciaron que la formulación del cremigel se mantuvo estable desde el punto de vista físico durante el período de estudio.

#### EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Tras optimizar la fórmula final, se realizaron pruebas preliminares donde tanto la



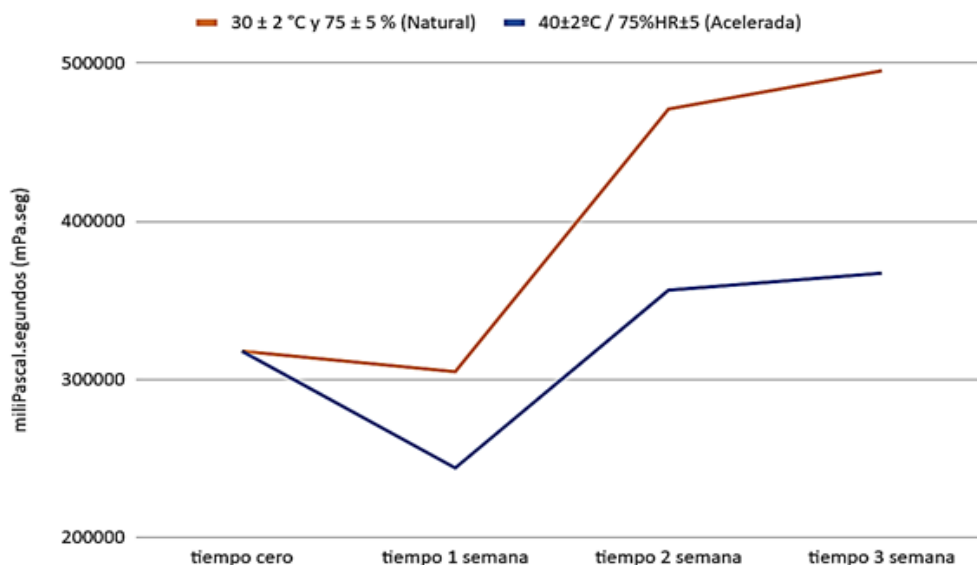
**Figura 2.** Gravedad Específica (mg/mL) del cremigel en función del tiempo. Temperatura  $26^{\circ}\text{C} \pm 2$  y 75% HR. Fuente: Elaboración propia



**Figura 3.** pH del cremigel en función del tiempo. Temperatura de  $26^{\circ}\text{C} \pm 2$  y 75% HR. Fuente: Elaboración propia

dispersión madre de AgNPs como una solución de benzoato de sodio al 0,5% en buffer de ácido acético/acetato de sodio pH=4,5, demostraron actividad antimicrobiana. Las AgNPs inhibieron el

crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* (halo de 3,25 cm) y *Staphylococcus aureus* (1,1 cm), mientras que el benzoato de sodio solo fue efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa* (1,1 cm).



**Figura 4.** Viscosidad (mPa.s) del cremigel en función del tiempo. Temperatura de  $26^{\circ}\text{C} \pm 2$  y 75%HR. Fuente: Elaboración propia

Tras evaluar los componentes individuales, se analizó el cremigel formulado inicialmente, comparándolo con una crema comercial de sulfadiazina de plata. Mientras la crema comercial generó halos de inhibición contra *Pseudomonas aeruginosa* (8,85 mm) y *Staphylococcus aureus* (9,75 mm), el cremigel no mostró actividad visible. Esto se atribuyó a su alta viscosidad, la cual impidió la difusión efectiva de los ingredientes activos en el agar.

Dados los hallazgos iniciales, se modificó la metodología, diluyendo la muestra al 10% con buffer fosfato de pH 7,2. Sin embargo, esta prueba no arrojó los resultados esperados, posiblemente porque la dilución redujo la concentración de los activos por debajo de la CMI.

Finalmente, la optimización en la técnica de manufactura para la incorporación de los activos en el cremigel, permitió una mejor difusión dentro de las placas

de agar. La nueva fórmula inhibió a *Staphylococcus aureus* (halo de 10 mm). Sin embargo, en *Pseudomonas aeruginosa* se observó un halo azul verdoso (piocianina), indicando que la bacteria metabolizó algún componente de la formulación para que la bacteria mantenga su equilibrio interno de redox (oxido-reducción). Dado el sistema de liberación controlada de las AgNPs, se requiere extender el tiempo de incubación para lograr la inhibición completa de *P. aeruginosa*.

Es importante considerar que la viscosidad del cremigel y la relación inóculo:muestra son factores importantes para continuar investigando la evaluación efectiva de la actividad antimicrobiana de este novedoso producto. Igualmente, se podría considerar en próximos estudios el empleo de un método alternativo para esta evaluación, tal como el de dilución en frasco, también conocido como dilución en caldo, el cual es una técnica para determinar la CMI de un agente

antimicrobiano. Este método implica diluir el antimicrobiano en un medio de cultivo líquido y luego evaluar el crecimiento microbiano en cada dilución (Kowalska-Krochmal y Dudek-Wicher, 2021).

## Conclusiones

Se desarrolló con éxito un cremigel tópico optimizado que combina AgNPs y quitosano, cumpliendo así con el objetivo general del estudio. El proceso de formulación fue fundamental para obtener un producto final con propiedades organolépticas y fisicoquímicas deseables. La técnica de manufactura se reveló como un factor decisivo para el rendimiento del cremigel y aseguró la dispersión homogénea de los ingredientes, así como su actividad antimicrobiana frente a los microorganismos estudiados. Estos estudios con ingredientes activos de producción nacional son una alternativa innovadora que contribuirá al desarrollo de nuevos productos tópicos de aplicación terapéutica, siempre bajo la premisa de ser efectivos, seguros, convenientes, estables y de calidad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente a su tutora, la Dra. Isabel Andueza, por su guía y compromiso esenciales. A la asignatura Fisicoquímica y Tecnología Farmacéutica I, por proporcionar los materiales y equipos necesarios para la realización de esta investigación, sin los cuales no habría sido posible completar este trabajo. Extienden su gratitud a las profesoras Yeniree Montesinos y Saskya Guelfi por su colaboración en los análisis microbiológicos. Reconocen a la Profesora

Astrid Pinto por su orientación y apoyo, y al Profesor Luis Tineo por su sabia guía y paciencia en la investigación. A todos los que brindaron su apoyo, su gratitud.

## Referencias Bibliográficas

- Ahmed S, Ikram S. 2016. Chitosan-based scaffolds and their applications in wound healing. *Achiev Life Sci* 10:27-37.
- Ahmed S, Munir S, Zeb N, Ullah A, Khan B, Ali J, Bilal M, Omer M, Alamzeb M, Salman SM, Ali S. 2019. Green nanotechnology: a review on green synthesis of silver nanoparticles — an eco-friendly approach. *Int J Nanomedicine* 14:5087-5117.
- Alía E. 2005. Técnicas y Procedimientos en Formulación Magistral Dermatológica. España. Editor Enrique Alía Fernández-Montes.
- Alvarenga ES, Oliveira CP, Bellato CR. 2010. An approach to understanding the deacetylation degree of chitosan. *Carbohydr Polym* 80:1155-1160.
- Andueza I, Cabrera A, Padilla A. 2014. Evaluación del comportamiento reológico y pH de una crema exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (*Theobroma cacao*) nacional. *Rev Fac Farm* 77 (1 y 2): 40-45.
- Andueza I, Calo K, Rodríguez M, Castillo J. 2021. Efecto de la temperatura y humedad sobre algunas propiedades fisicoquímicas de formulaciones tópicas con nanopartículas de plata y zinc. *Rev Fac Farm* 84(1 y 2):134-142.
- Anisha BS, Sankar D, Mohandas A, Chennazhi KP, Nair SV, Jayakumar R. 2013. Chitosan-hyaluronan/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. *Int J Biol Macromol* 62:310-320.
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. 2007. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 33(2):139-48.
- Camero L, Orejarena L. 2008. Formulación magistral en la práctica profesional. Segunda Edición.
- Cárdenas G. 2019. Geles de quitosano(a) conteniendo nanopartículas metálicas de cobre, plata y antibióticos (ciprofloxacino, cefotaxime, gentamicina y cloxacilina). Tratado de cooperación en materia de patente (PCT), Número de publicación Internacional: WO 2019/232656 A1.

- Ciobanu C, Iconaru S, Coustumer P, Constantin L, Predoi D. 2012. Antibacterial activity of silver-doped hydroxyapatite nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Nanoscale Research Letters* 7: 32.
- Dai T, Tanaka M, Huang Y, Hamblin M. 2011. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(7):857-879.
- Durán N, Durán M, de Jesus MB, Seabra AB, Fávaro WJ, Nakazato G. 2016. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine* 12(3):789-799.
- Farmacopea Nacional Argentina: Codex Medicamentarius. Legare Street Press; 2022.
- Ferrada R. 1996. Quemaduras e infección local. *Cirugía Rev Col* 11(1): 2-8.
- Gupta B, Agarwal R, Alam MS. 2011. 9-Hydrogels for wound healing applications in biomedical hydrogels. *Biochemistry, Manufacture and Medical Applications*. Woodhead Publishing Limited. 2011, pp. 184-227.
- Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, Aminiyan A. 2019. The effect of *Aloe Vera* clinical trials on prevention and healing of skin wound: A systematic review. *Iran J Med Sci* 44(1):1-9.
- Hernández S, Fernández C, Baptista L. 2000. Metodología de la investigación. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill
- INCI Beauty. 2025. Ficha técnica CETEARETH-33. Disponible en: <https://incibeauty.com/es/ingredients/13543-ceteareth-33>
- INCI Beauty. 2025. Ficha técnica CETEARYL ALCOHOL. Disponible en: <https://incibeauty.com/es/ingredients/17283-cetearyl-alcohol>
- Instituto Europeo de Dermocosmética. Ficha técnica carboximetilcelulosa sódica. Disponible en: <https://www.institutodermocosmetica.com/wp-content/uploads/2019/01/CARBOXIMETILCELULOSA-ficha.pdf>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Ginebra (Suiza): ICH; 2003 Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. 2009. Silver nanoparticles in therapeutics: Development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Mol Pharm* 6(5):1388-1401.
- Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. 2021. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens* 10(2):165.
- Kumar D, Singh J, Antil M, Kumar V. 2016. Emulgel-novel topical drug delivery system—a comprehensive review. *International J Pharm Sci Res* 7(12):4733-4742.
- Kumar MNVR. 2000. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers* 46:1-27.
- Li J, Cai C, Li J, Li J, Tiantian S, Wang L, Wu H, Yu G. 2018. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. *Molecules* 23(10):2661.
- Maenthaisong R, Chaikunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. 2007. The efficacy of *Aloe Vera* used for burn wound healing: A systematic review. *J Burns* 33(6):713-718.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. 2010. Introducción a la probabilidad estadística. Cap. 10 y 12. 13<sup>o</sup> ed. Cengage Learning; USA pp. 395-400, 424-430, 488-490.
- Narasiyappa P, Cherukuri KK, Joshi VVK, Shivakumar P, Reddy S. 2020. Spray compositions of chitosan for wound healing. World Intellectual Property Organization International Bureau. WO 2020/084416 A1
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2025. Burns – Key Facts. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
- Ozaki K, Nishiyama F, Takahiro K. 2021. Color Changes in Ag nanoparticle aggregates placed in various environments: Their application to air monitoring. *Nanomaterials MDPI* 11(3):701.
- Rodríguez G, Vieira M, Andueza I. 2019. Evaluación de la estabilidad de un exfoliante facial ecológico con *Passiflora edulis*. *Rev Fac Farm* 82 (1 y 2): 02-10.
- Rosenkranz HS, Coward JE, Wlodkowski TJ, Carr HS. 1974. Properties of silver sulfadiazine-resistant *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 5(2):199-201.
- Sánchez Á, Mengíbar M, Rivera-Rodríguez G, Moerchbacher B, Acosta N, Heras A. 2017. The effect of preparation processes on the physicochemical characteristics and antibacterial activity of chitooligosaccharides. *Carbohydr Polym* 157:251-25.
- Sánchez M, González E, Iglesias I, Gómez MP. 2020. Pharmacological update properties of *Aloe Vera* and its major active constituents. *Molecules* 25(6):1234.

- Shah T, Ambalal D, Kiritkumar J. 2022. Emulgel-novel topical drug delivery system emulgel-novel topical drug delivery system. *Neurocuantología* 20(17): 842-849.
- Tsai T, Chien HF, Wang TH, Huang CT, Keer YW, Chen CT. 2011. Chitosan augments photodynamic inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55(5):1883-90.
- USP 47. 2024. The United States Pharmacopeia. NF 42. The National Formulary. USA: The United States Pharmacopeial Convention. pp. 7245, 7088, 7196, 6490.
- Valencia BC. 2010. Cicatrización: Proceso de reparación tisular. *Aproximaciones terapéuticas. Investig Andina* 12(20): 85-98.
- Verma J, Kanoujia J, Parashar P, Bhusan CB, Saraf SA. 2016. Wound healing applications of sericin/chitosan-capped silver nanoparticles incorporated hydrogel. *Drug Deliv Transl Res* 7(1):77-88.
- Wilkinson J. 1990. "Cosmetología de Harry". España. Ed Díaz de Santos.
- Wilson D. 2024. Quemaduras. Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/lesiones-y-envenenamientos/quemaduras/quemaduras>
- Zhang J, Wang F, Yalamarty SSK, Filipczak, Jin Y, Li X. 2022. Nano Silver-Induced Toxicity and Associated Mechanisms. *Int J Nanomedicine* 17: 1851-1864.
- Zienkiewicz-Strzałka M, Deryło-Marczewska A, Skorik YA, Petrova VA, Choma A, Komaniecka I. 2019. Silver Nanoparticles on Chitosan/Silica Nanofibers: Characterization and Antibacterial Activity. *Int J Mol Sci* 21(1):166.