

doi: 10.30827/ars.v62i4.21804

Artículos de revisión

Avances en las formulaciones de los antisépticos

Advances in antiseptic formulations

Alberto Calle-Moriel¹  0000-0001-7855-823X

María Luisa González-Rodríguez¹  0000-0002-2450-1622

¹Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

Correspondencia

María Luisa González-Rodríguez
malugoro@us.es

Recibido: 19.07.2021

Aceptado: 09.09.2021

Publicado: 20.09.2021

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Objetivo: Revisar nuevas formulaciones antisépticas que minimicen los inconvenientes de las formulaciones convencionales y mejoren la efectividad los tratamientos actualmente usados.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos científicas, como *Pubmed* o *Sciencedirect*, entre otras, así como en artículos de revistas científicas, libros, tesis doctorales y páginas webs oficiales siguiendo siempre criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Una vez seleccionados los artículos de interés mediante palabras clave, se procedió a la organización de los contenidos de la revisión.

Resultados: Las formulaciones convencionales usadas en antisepsia presentan algunas limitaciones, como la formación de biopelículas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), la necesidad de conseguir un efecto más prolongado en el tiempo y la potenciación de la actividad microbiana debido a la resistencia a antisépticos, entre otros. Por este motivo, existen diversas líneas de investigación que intentan contrarrestar estas barreras mediante el diseño de nuevas formulaciones, como los sistemas de administración autoemulsionables de fármacos (SEDDS), sistemas formadores de película o usando la nanotecnología en forma de micelas cargadas con antisépticos, nanopartículas de organosilica mesoporosa o como nanopartículas de plata u ZnO que se combinan con polímeros como los hidrogeles o los poliuretanos para conseguir tratamientos más eficaces mejorando sus propiedades tanto antisépticas como mecánicas.

Conclusiones: Las diferentes estrategias que se abordan en esta revisión presentan mejores propiedades antisépticas que las terapias convencionales, según se recoge en los artículos revisados. Por este motivo, seguramente formarán parte de la amplia gama de antisépticos en un futuro próximo.

Palabras clave: Antisépticos; forma farmacéutica; nanopartículas; SEDDS; sistemas formadores de película.

Abstract

Objective: To review new antiseptic formulations that minimize the drawbacks of conventional formulations and improve the effectiveness of currently used treatments.

Methodology: A bibliographic search was carried out in different scientific databases, such as Pubmed or Science-direct, among others, as well as in articles of scientific journals, books, doctoral theses and official web pages, always following previously established inclusion and exclusion criteria. Once the articles of interest had been selected using keywords, the contents of the review were organized.

Results: The conventional formulations used in antiseptics have some limitations, such as the formation of biofilms by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), the need to achieve a more prolonged effect over time and the potentiation of microbial activity due to resistance to antiseptics, among others. For this reason, there are several lines of research that attempt to counteract these barriers by designing new formulations such as self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), film-forming systems or using nanotechnology in the form of antiseptic-loaded micelles, mesoporous organosilica nanoparticles or as silver or ZnO nanoparticles that are combined with polymers such as hydrogels or polyurethanes to achieve more effective treatments by improving both their antiseptic and mechanical properties.

Conclusions: The different strategies discussed in this review present better antiseptic properties than conventional therapies, as reported in the articles reviewed. For this reason, they will surely be part of the wide range of antiseptics in the near future.

Keywords: Antiseptics; pharmaceutical form; nanoparticles; SEDDS; film-forming systems.

Puntos clave

Los antisépticos son sustancias químicas ampliamente conocidas. Se encuentran detalladas y descritas sus diversas estructuras químicas, mecanismos de acción, vías de administración, formas farmacéuticas, indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas, posologías, recomendaciones, entre muchas otras características. A pesar de esto, existen algunos tratamientos que están dejando de ser eficaces por la aparición de resistencias. Este hecho ha fomentado el desarrollo de nuevas líneas de investigación que intenten potenciar la actividad antimicrobiana de los antisépticos, mediante el desarrollo de nuevas formulaciones que sean capaces de superar la ineficacia de las formulaciones convencionales en estos casos. Esta revisión recoge diferentes nuevas formulaciones en investigación que han demostrado ser más eficaces que los tratamientos convencionales, bien sea potenciando su actividad antiséptica o bien mediante otras técnicas como la prolongación de su efecto antiséptico, la mejora de la penetración de los fármacos, la adición de nuevos principios activos que complementen la acción antimicrobiana o aporten nuevos beneficios, entre otros. No cabe ninguna duda de que estas nuevas formulaciones entrarán en el mercado farmacéutico tanto a nivel hospitalario como a nivel de oficina comunitaria en un futuro muy cercano puesto que son capaces de alcanzar mejores perfiles antisépticos y combatir la resistencia antiséptica que está provocando que algunos tratamientos que actualmente estén siendo ineficaces.

Introducción

En el periodo transcurrido entre los siglos XV a XIX existía un desconocimiento general tanto de la antisepsia como de la asepsia. En un principio, para la curación de las heridas se utilizaban sábanas viejas, hilas, cordones y emplastos, entre otros materiales. Las condiciones insalubres de los hospitales, las abundantes infecciones, la escasa limpieza del material quirúrgico y de los cirujanos, los cuales no seguían protocolos para el lavado de manos y de la ropa, hacían del hospital un espacio en el que era muy fácil encontrarse con la muerte. Si a esto se le sumaba que la anestesia no era efectiva, muchos pacientes morían a causa del dolor o si no, de una infección⁽¹⁾.

En el siglo XVI, tras el sufrimiento de una guerra, el cirujano militar francés Ambrosio Paré (1510-1590) tuvo que emplear una pomada a base de aceite de rosas, trementina y yema de huevo debido a que no tenía material para cauterizar a sus soldados. Inesperadamente para él, los pacientes no presentaron inflamación, fiebre y sufrieron menos dolor, por lo que nunca más volvió a cauterizar a sus soldados⁽²⁾.

Algunos siglos más tarde, Ignacio Semmelweis (1818-1865) observó mediante un estudio, que los partos asistidos con médicos presentaban una menor frecuencia de muerte que con parteras, debido al cuidado del lavado de las manos que se estableció a los médicos como obligatorio⁽³⁾.

Años más tarde, en 1880, Charles Chamberland (1851-1908), junto con Louis Pasteur (1822-1895), desarrollaron el denominado “autoclave de Chamberland”, el primer sistema de esterilización médica creada a partir de una técnica desarrollada por Robert Koch (1843-1910)⁽¹⁾. Por la misma época, Joseph Lister (1827-1912), cirujano inglés, creó un método de desinfección que consistía en la aplicación de calor al material quirúrgico. Empezó, además, a utilizar el fenol tanto como antiséptico para desinfección de las manos de los cirujanos, como desinfectante del material quirúrgico y como bactericida para las heridas. Este uso se hizo habitual en los hospitales y junto con nuevas prácticas, como el uso de guantes durante cirugías, introducido por William Halsted (1852-1922), las muertes por infección disminuyeron drásticamente^(2,4).

Hoy día, el descubrimiento de nuevos antisépticos ha mejorado la lucha contra las infecciones. Poco a poco, la cirugía va progresando con el desarrollo de nuevas técnicas antisépticas o mejoras de las existentes. Sin embargo, las infecciones intrahospitalarias siguen siendo un problema de Salud Pública en los hospitales a nivel mundial.

Como es bien sabido, la clave de la infección es la “Cadena Epidemiológica”, y el eslabón más importante de ésta es el mecanismo de transmisión. Evitar la transmisión de un huésped a otro se consigue, con una correcta higiene de manos, desinfección, limpieza y esterilización. Todas estas prácticas for-

man parte de la rutina diaria de los sanitarios con el fin de mantener una asepsia y antisepsia adecuadas. No obstante, a pesar de todos los avances producidos, aún queda mucho por investigar y descubrir en este campo de la salud.

Los antisépticos son biocidas destinados a destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos sobre tejidos vivos como la piel, mucosas y heridas sin causar efecto lesivo sobre ellas^(5,6,7). Se diferencian de los desinfectantes en su concentración ya que los desinfectantes, al estar más concentrados, resultan ser más tóxicos sobre los tejidos vivos y, por ello, se utilizan sobre objetos y superficies inanimadas. Un mismo principio activo puede ser utilizado como antiséptico o desinfectante dependiendo de su concentración, ya que el mecanismo de acción no varía según la superficie en la que se aplique^(5,7).

Un buen antiséptico se caracteriza, en primer lugar, por ser inocuo a nivel local y a nivel sistémico. Además, debe presentar un amplio espectro de acción: bactericida, bacteriostático, viricida, esporicida o fungicida, entre otros. La duración de la actividad antiséptica debe ser suficiente, con un inicio de acción rápido y mantenimiento de esta durante un tiempo prolongado. Además, el antiséptico debe ser capaz de difundir sin dificultad a través de materia orgánica, como exudados, fibras y pus^(5,7).

La potencia de los antisépticos depende de diferentes factores. Así, la presencia de materia orgánica en la zona a tratar, como sangre o pus, puede dificultar la acción antiséptica. Como es lógico, el tiempo de actuación y la concentración afectan también a la actividad de estos compuestos y un incremento de la temperatura causa, en principio, un aumento de la acción antiséptica. Además, las formas no ionizadas de los compuestos que se disocian atraviesan mejor las membranas biológicas, por lo que resultan más efectivos. De ahí que, generalmente, los cationes son más activos a pH alcalino y los aniones a pH ácido⁽⁸⁾.

En general, se justifica el uso de los antisépticos en las siguientes circunstancias: disminución de la contaminación de la piel, lavado de manos en pacientes de alto riesgo, preparación de la piel para intervenciones, atención de pacientes con elevado riesgo de infecciones intrahospitalarias, uso tras el manejo de material contaminado, lavado quirúrgico de manos y preparación de la piel pre-intervención, entre otros⁽⁹⁾.

Atendiendo a su estructura y propiedades químicas, los antisépticos y desinfectantes se pueden clasificar en ácidos, alcoholes, aldehídos, oxidantes, halogenados, fenoles, biguanidas, tensioactivos, metales pesados, hexetidina y colorantes.

Con vistas a garantizar la seguridad del paciente y conseguir la máxima eficacia del producto, existen una serie de recomendaciones generales para el uso de antisépticos, entre las que destacan: evitar el uso combinado de antisépticos sin indicación previa de un profesional autorizado para ello, ya que se podrían potenciar los efectos adversos y en otras ocasiones, podría anularse su efecto⁽¹⁰⁾. Con el fin de evitar posibles contaminaciones, se recomienda la utilización de sistemas monodosis y envases pequeños⁽⁵⁾.

Respecto a las formas farmacéuticas más usadas en el mercado español, las soluciones no jabonosas representan el 83,6 % de las ventas totales. En ellas, los principios activos más usados son: povidona yodada (54,4 %), clorhexidina (39,4 %), agua oxigenada (2,2 %), mercurocromo (2,2 %) y alcohol (1,4 %)⁽¹¹⁾. Como no es el objetivo del trabajo recoger las características de cada uno de ellos, se exponen de forma muy resumida en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación, mecanismo de acción, espectro de actividad e indicaciones más comunes de los cinco anti-sépticos más usados en España en estos últimos años^(5,6,7,8,9,12,13,14).

Antiséptico	Clasificación	Mecanismo de acción	Espectro de actividad	Indicaciones más comunes
Povidona yodada	Halogenados	Desnaturalización de las proteínas de las bacterias	Bactericida Esporicida Fungicida Viricida (sin envoltura lipídica) Activo frente a quistes y protozoos	Limpieza de instrumental y heridas, preparación de zona quirúrgica y lavado de manos
Clorhexidina	Biguanidas	Disminución en la permeabilidad de la membrana plasmática, provocando la pérdida de elementos constituyentes de la bacteria	Bactericida (G+ más sensibles) Fungistático y esporostático Actividad <i>in vitro</i> frente a ciertos virus	0.05-5%: desinfección de la piel, enjuagues bucales y tratamiento de heridas o quemaduras
Agua oxigenada	Oxidantes	Oxidación de los grupos -SH de las enzimas bacterianas, liberando O ₂ en el medio	Bactericida Fungicida Viricida (algunos) Esporicida	3-6%: amigdalitis, infecciones bucales, extracciones dentarias, antiséptico para limpieza de heridas
Mercurocromo	Metales pesados	Inhibición de determinadas enzimas bacterianas mediante la formación de sulfuros, interfiriendo así en el metabolismo bacteriano	Bacteriostática Fungistática	Desinfección de heridas superficiales y mucosas
Alcohol	Alcoholes	Desnaturalización de las proteínas de las bacterias	Bactericida (>70%) Fungicida y viricida variables	Preparación de inyección y material de curas. Limpieza de piel intacta

Sin embargo, analizando 258 presentaciones de artículos comercializados y recogidos en la AEMPS, actualizada a 11 de marzo de 2020”, se puede observar representado en la Figura 1 que la mayoría de ellas corresponden a formas líquidas, mayoritariamente soluciones alcohólicas, aunque también se encuentran soluciones acuosas e hidroalcohólicas, de las cuales siempre se supera la concentración de alcohol del 70 %. A continuación, con un 16 % del total de las referencias se encuentran los geles hidroalcohólicos seguidos por los sprays. Por último, se encuentran los sprays y otras formas farmacéuticas como toallitas, cepillos/ esponjas, aplicadores, ampollas unidosis y espumas.

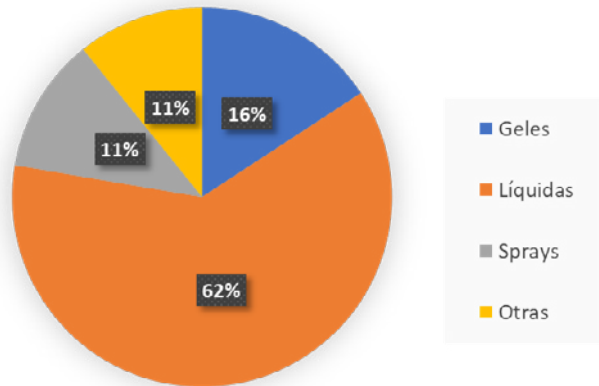


Figura 1. Formas farmacéuticas de antisépticos en España en el año 2020.

De las múltiples vías de administración, la vía tópica constituye la vía prioritaria de aplicación de los compuestos antisépticos, ya que el objetivo que se persigue con estas formulaciones es una acción local, minimizando su absorción. Por ello, es muy importante decidir cuáles son las formas farmacéuticas que mejor se adaptan a cada situación del paciente (geles, cremas, pomadas o ungüentos, entre otros). A pesar de toda esta variedad de formulaciones convencionales, existen limitaciones en su uso vía tópica, como la formación de biopelículas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), la necesidad de conseguir un efecto más prolongado con el tiempo, la potenciación de la actividad microbiana debido a la resistencia a antisépticos, entre otros. Esto puede parecer una novedad; sin embargo, se llevan describiendo casos desde hace varios siglos atrás y sigue estando vigente la aparición de nuevas cepas resistentes en la actualidad^(15,16,17,18,19). Ello conlleva la necesidad de seguir investigando nuevas formulaciones que intenten solventar algunas de estas limitaciones que presentan las formas convencionales.

Ya a nivel hospitalario se llevan a cabo una serie de medidas para la lucha contra las resistencias a antisépticos como, por ejemplo, el desarrollo de nuevos procedimientos para preparar y almacenar desinfectantes, la necesidad de rotación de biocidas en los hospitales y la reevaluación de los posibles efectos de los niveles residuales de biocidas como proceso selectivo de organismos resistentes⁽¹²⁾. Sin embargo, estos procedimientos no son suficientes.

La investigación y desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas antisépticas hoy en día se justifica porque la industria farmacéutica no está muy interesada en el desarrollo de nuevas moléculas con capacidad antimicrobiana, principalmente por motivos económicos debido a la baja rentabilidad de la inversión. Es por ello por lo que se centra en la mejora de las formulaciones y de las formas farmacéuticas, incrementando así la eficacia de los tratamientos ya existentes⁽²⁰⁾.

El objetivo del presente trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre los avances que se han producido en la formulación de antisépticos aplicando nuevas tecnologías.

Métodos

Para el desarrollo de esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos científicas, como *Medline*, *Scopus*, *Sciencedirect* y *Google Scholar*, así como en artículos de revistas científicas, libros, tesis doctorales y páginas webs oficiales.

Criterios de inclusión: se han seleccionado textos exclusivamente en inglés o español, con libre accesibilidad al texto completo. También se han llevado a cabo criterios orientados al conocimiento farmacéutico y sobre todo desde el punto de vista de las formas farmacéuticas y sus formulaciones.

Criterios de exclusión: no se han tenido en cuenta estudios en distintos idiomas al inglés o al español y tampoco se ha obtenido información de fuentes de información no fiables.

La primera etapa de la búsqueda estuvo centrada en información general sobre los antisépticos. Para ello, se utilizó de palabra clave “antisépticos y desinfectantes” o “*antiseptics, disinfectants*” y se acotó al área de conocimiento farmacéutico y a estudios posteriores al año 2000. Una segunda búsqueda con palabras como “asepsia, antisepsia, historia” o “*asepsy, antisepsy, history*” llevó a encontrar la información para el contexto histórico.

Ese conjunto de estudios buscados abrió un gran abanico de posibilidades ya que, dentro de ellos, en sus correspondientes referencias se encontraban artículos más específicos que fueron de mucha ayuda para la comprensión y realización de esta revisión, concretamente, para la búsqueda de nuevas formas farmacéuticas. Esta fue la estrategia utilizada junto con el uso de palabras clave como “*antiseptic*” como principal y “*nanoparticles*”, “*mesoporous organosilica*”, “*micelles*”, “*SEDDS*” y “*hydrogels*” utilizando como operador “y/and” para relacionar los términos y/o combinarlos. Se acotó a los cinco últimos años y a artículos propios o revisiones para obtener estudios aún más recientes. Finalmente se han revisado un total de 56 referencias.

Resultados y discusión

Dada la problemática que existe con los antisépticos, se siguen buscando alternativas para mejorar los tratamientos y evitar la aparición de resistencias. Entre las múltiples opciones se encuentran los sistemas nanoparticulares y otros sistemas que se detallan a continuación. El uso de antisépticos y la variedad de productos que contienen biocidas han aumentado sustancialmente durante los últimos años, como es el caso de la clorhexidina en el sector odontológico⁽²¹⁾. No obstante, el uso indiscriminado de estos productos sin indicación alguna ha favorecido el desarrollo de resistencias y es por este motivo por lo que existen muchas líneas de investigación que desarrollan estrategias que potencien la actividad de estos fármacos. A continuación, en la **Tabla 2** se indican de forma resumida diferentes formulaciones de distintos principios activos según si son convencionales o novedosas que se encuentran en investigación.

Tabla 2. Formulaciones convencionales vs novedosas^(5,6,20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39)

Principio activo	Formulación convencional	Formulación avanzada
Clorhexidina	Soluciones	Sistemas formadores de película Nanopartículas de sílice mesoporosa Micelas poliméricas Sistemas autoemulsionables
ZnO	Polvos Pomadas Lociones Pastas Aerosol tópico	Nanopartículas de óxido de zinc

Principio activo	Formulación convencional	Formulación avanzada
Ag	(Sulfadiazina argéntica y nitrato de plata) Cremas Soluciones Barras cutáneas Colirios	Nanopartículas de plata
Aceites esenciales (árbol del té cinamaldehído y timol)	Cremas Geles corporales Jabones Pomadas Ungüentos Bálsamos	Poliuretanos conteniendo cinamaldehído Hidrogeles con nanoemulsiones o nanopartículas Emulgeles con nanoemulsiones
Povidona yodada	Jabones y desinfectantes de manos Soluciones Hidrogeles Ungüentos	
Triclosán	Parches adhesivos bucales Jabones Champús	Nanocápsulas Nanopartículas

Micelas de copolímeros sensibles a enzimas

La mayoría de las infecciones de la piel están causadas por los agentes microbianos *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Estas bacterias son capaces de formar biopelículas adhesivas y rígidas que son muy tolerantes a los efectos de los antimicrobianos debido a que la biopelícula actúa como barrera protectora física y química, retardando la penetración y reduciendo la efectividad de los antimicrobianos, provocando una disminución de la eficacia del tratamiento⁽⁴⁰⁾.

La clorhexidina, es un antiséptico utilizado habitualmente para prevenir y controlar, entre otros, a las MRSA. Debido al desarrollo de resistencias, es necesario establecer mejoras en el tratamiento de este fármaco contra las biopelículas. En este campo, el uso de los sistemas nanotransportadores basados en nanopartículas ofrecen ventajas frente a los preparados convencionales ya que, con su composición y debido a su reducido tamaño, son capaces de atacar, destruir y también manipular las características fisiológicas de las bacterias, presentando mejor biocompatibilidad y eficacia frente a otros tratamientos^(41,42). Además, estas nanopartículas serían capaces de mantener una liberación controlada del fármaco frente a un entorno patológico, pudiendo llegar a reducir la dosis necesaria para conseguir el éxito terapéutico⁽⁴³⁾.

El uso de formulaciones convencionales lleva, en muchas ocasiones, al fracaso terapéutico debido a que estas bacterias son capaces de sintetizar sustancias poliméricas extracelulares (EPS) como proteínas, ADN extracelular, polisacáridos o enzimas que actúan de barrera fisicoquímica y afectan a la penetración del antiséptico ya sea mediante interacciones electrostáticas, hidrofílicas o enzimáticas⁽²⁴⁾.

Para solventar estos problemas, se han diseñado micelas poliméricas para su aplicación tópica. Las micelas poliméricas, como se muestra en la **Figura 2**, son estructuras formadas mediante auto-ensamblado espontáneo tras superar la concentración micelar crítica (CMC) de moléculas poliméricas anfifílicas, pudiendo alcanzar tamaños nanométricos. La parte hidrofóbica se asocia para formar una zona interna denominada núcleo micelar que es capaz de solubilizar fármacos liposolubles, mientras que la parte hidrofílica se localiza en contacto directo con el medio, comúnmente acuoso⁽⁴⁴⁾.

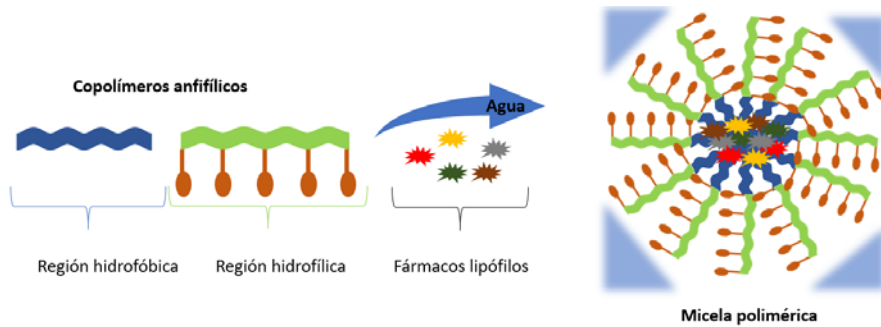


Figura 2. Formación de micelas poliméricas.

En este estudio seleccionado, las micelas contenían en su formulación polímeros que son sensibles a la acción enzimática de estas especies bacterianas: policaprolactona (PCL), acetato de polivinilo (PVA) y polietilenglicol 6000 (PEG) que conjuntamente se encuentran comercializados como Soluplus® (Sol). Con este copolímero se han desarrollado micelas poliméricas capaces de vehiculizar principios activos con bajas propiedades de solubilidad⁽⁴⁵⁾. Además, Sol se ha mezclado con Solutol® HS 15 (ST) para formar micelas mixtas capaces de mejorar también la solubilidad de algunos fármacos⁽⁴⁶⁾. ST está formado por 15-hidroxiestearato de macrogol y es utilizado como agente emulsionante y solubilizante no iónico.

Se ha demostrado la actividad antibiopelícula de Sol y sus efectos contra *S. epidermidis*, que están justificados en base a la presencia en el polímero de un anillo de caprolactama, susceptible de ser degradado por lipasas/esterasas, las cuales se encuentran en esta serie de patógenos. Dicha degradación mediada por enzimas permite una liberación sostenida de clorhexidina en el interior de la biopelícula⁽⁴⁷⁾. Las micelas se prepararon según^(24,48,49).

Según el estudio de capacidad antibacteriana, se observaron diferencias significativas entre la concentración de biomasa de la biopelícula cuando se utilizó el fármaco y cuando se aplicó en forma de micelas poliméricas. Además, se comprobó que la reformulación de la clorhexidina a micelas poliméricas mejoró la penetración en las biopelículas debido a la presencia de las cadenas de polietilenglicol, capaces de evitar la unión del fármaco a las biopelículas.

Por último, se observó que era ventajoso formular el fármaco como tal a su sal digluconato ya que, aunque es menos soluble en agua, sin embargo, la carga de clorhexidina como catión, retardaba la penetración⁽²⁴⁾.

Se concluye que este tipo de formulaciones consigue reducir la resistencia bacteriana por una mejora de la penetración del fármaco en el sitio activo y un aumento del tiempo de la liberación del mismo.

Nanopartículas biodegradables de organosílice mesoporosa

Las nanopartículas de sílice mesoporosa (MSNs) han ganado terreno en el campo de la biomedicina y la administración de fármacos y biodetección, entre otros⁽⁵⁰⁾. Este tipo de nanopartículas están constituidas por una matriz de sílice compuesta por mesoporos ordenados periódicamente en diversas estructuras, como la que se indica en la **Figura 3**. Estos sistemas presentan tamaños de poro comprendidos entre 2 y 30 nm. Además, las estructuras son moldeables y presentan una elevada densidad de grupos silanol (Si-OH) en su superficie, la cual les confiere la capacidad de modificar fácilmente sus propiedades⁽⁵¹⁾.

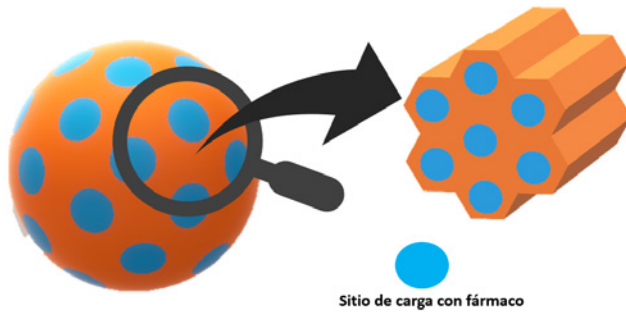


Figura 3. Estructura química de las nanopartículas de sílice mesoporosa.

Las MSNs presentan una serie de ventajas sobre otros portadores inorgánicos como: gran área superficial, tamaño de poro ajustable, fácil modificación de la superficie y biocompatibilidad⁽²³⁾. Se obtienen por un método sol-gel⁽⁵²⁾ mediante síntesis en una sola etapa, y con la utilización de agentes inertes estructurales que forman los mesoporos, haciéndolos adecuados para cargar principios activos y modificables superficialmente⁽⁵³⁾.

Estos transportadores inorgánicos, en muchas ocasiones, requieren funcionalizaciones de naturaleza orgánica, las cuales le aportan mejores características en el entorno biológico, capacidad de carga, entre otros, convirtiéndolos así en materiales híbridos⁽⁵¹⁾. De esta necesidad surgen las nanopartículas de organosílice mesoporosa (MONs). Stewart et al. (2018), con el fin de mejorar la funcionalidad de los MSN para aportar biofunciones propias, utilizaron como estructuras base para formar los mesoporos, moléculas tensoactivas catiónicas con actividades antimicrobianas, poseyendo así una doble función: estructural, como plantilla, y funcional, como antimicrobiano⁽⁵³⁾. Esto permite una elevada capacidad de carga de fármaco y una liberación sostenida mejorada, comparada con las MSNs convencionales. Existen diversos estudios que han encapsulado clorhexidina en MSNs con el fin de proporcionar una liberación prolongada del principio activo con propiedades antimicrobianas^(55,56). En la **Figura 4** se recoge un esquema de síntesis de MONs así como su efecto antibacteriano.

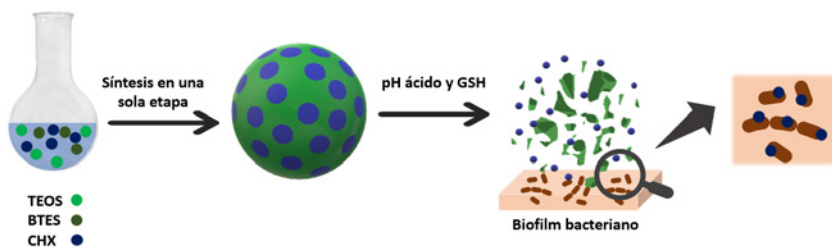


Figura 4. Representación esquemática de la síntesis en una sola etapa y acción antibacteriana de MONs de clorhexidina biodegradables, liberación y efecto antibacteriano. TEOS: Tetraetil ortosilicato, BTES: bis[3-(trietoxisilil)propil]tetrasulfuro y CHX: clorhexidina.

La lenta e incontrolada degradación de los MSNs impide su uso en clínica, pero, en este caso, estas MONs están compuestas por enlaces disulfuro sensible a glutatión, lo cual permite una eficiente y segura actividad antibacteriana, mejorando sus perfiles de liberación con respecto al tiempo⁽⁵⁷⁾. El estudio de liberación muestra cómo un aumento en la concentración de glutatión proporciona una liberación de mayor contenido que los que presentan menor concentración.

En conclusión, al igual que las micelas, consiguen reducir la resistencia bacteriana por una mejora de la penetración del fármaco en el sitio activo y un aumento del tiempo de la liberación del mismo.

Sistemas autoemulsionables

Otras líneas de investigación exploran la adición de agentes que potencien y actúen sinérgicamente con los antisépticos para mejorar su eficacia antimicrobiana⁽⁵⁸⁾. Entre ellos se encuentra la adición de EDTA a clorhexidina. Como es bien conocido, EDTA es un agente quelante que posee una elevada afinidad por los iones metálicos. Esta característica le permite unirse a iones como Ca^{2+} y Mg^{2+} , secuestrándolos e inhibiendo el crecimiento de los microorganismos⁽⁵⁹⁾. Dicha captación causaría así una desestabilización de las membranas que podría mejorar la penetración de la clorhexidina cuando se emplearan conjuntamente⁽⁶⁰⁾. El problema de formular ambos compuestos en una misma formulación radica en que clorhexidina y EDTA son incompatibles en medios acuosos, ya que forman complejos insolubles, por tanto, inactivos⁽⁶¹⁾. Se plantea como posible solución el empleo de los denominados sistemas autoemulsionables de liberación de fármacos (SEDDS). Estos sistemas son mezclas isotrópicas de lípidos o aceites, disolventes y tensioactivos que forman una emulsión espontáneamente tras el contacto con fluidos corporales⁽⁶²⁾. En la **Figura 5** se indica de forma esquemática cómo ocurriría este proceso de formación de SEDDS.

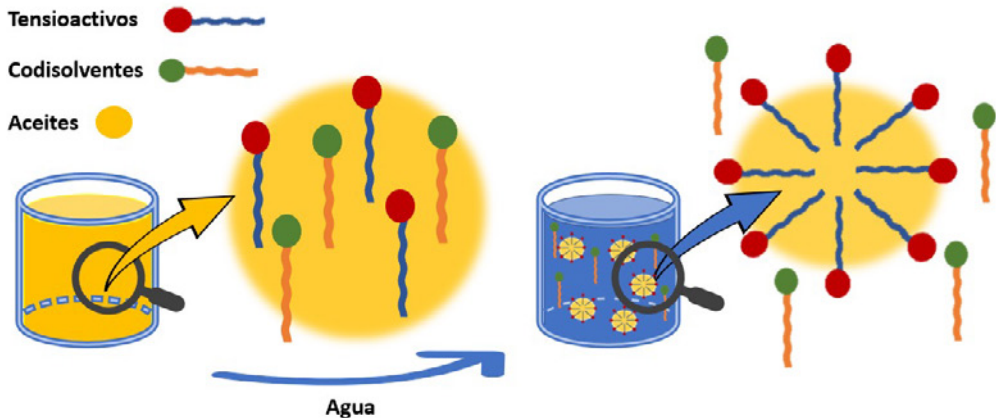


Figura 5. Representación esquemática de la formación de SEDDS.

Dentro de estos sistemas, la clorhexidina permanecería en su forma no ionizada, presentando así una mejor penetración. Asimismo, habría que utilizar alquil-EDTA por ser más hidrofóbico que EDTA. Los resultados con estas modificaciones en la formulación demostraron que los SEDDS que contenían alquil-EDTA y clorhexidina con la sal digluconato presentaron una mayor actividad antimicrobiana durante un periodo de 8 h frente a una formulación convencional con clorhexidina. Se compararon las capacidades inhibitoras de los SEDDS solo con alquil-EDTA, solo con clorhexidina y con ambos, en diferentes diluciones y se observó que la concentración menos diluida y la que presentaba la combinación de ambos compuestos apenas presentó crecimiento bacteriano⁽²⁰⁾.

Por tanto, acorde con estos resultados, la combinación de alquil-EDTA junto con antisépticos en SEDDS pueden, en un futuro cercano, constituir una estrategia interesante para combatir las resistencias bacterianas pues consiguen disminuir las resistencias bacterianas mediante la liberación sostenida de principio activo y, por consiguiente, una menor posología y uso del mismo.

Sistemas formadores de película

Como es bien sabido, la piel constituye una interesante vía de administración de fármacos. Las formas farmacéuticas clásicas de administración cutánea presentan ciertas desventajas, como es la baja permeabilidad del principio activo en muchos casos, la necesidad de varias dosificaciones al día, irritación de la piel, baja adhesividad a la piel y escaso cumplimiento por parte del paciente, entre otras^(63,64).

Con el fin de mejorar estas limitaciones, se han desarrollado los denominados sistemas formadores de película. Se trata de formas de dosificación "*in situ*" que se adhieren a la piel formando una película delgada y transparente que es capaz de facilitar el contacto del principio activo con el tejido cutáneo tras la evaporación del disolvente. La película formada puede ser sólida, constituida por materiales poliméricos que actúan como matriz liberando el fármaco de manera prolongada, o bien líquida, liberándose rápidamente. En la **Figura 6** se observa este mecanismo de formación del film.

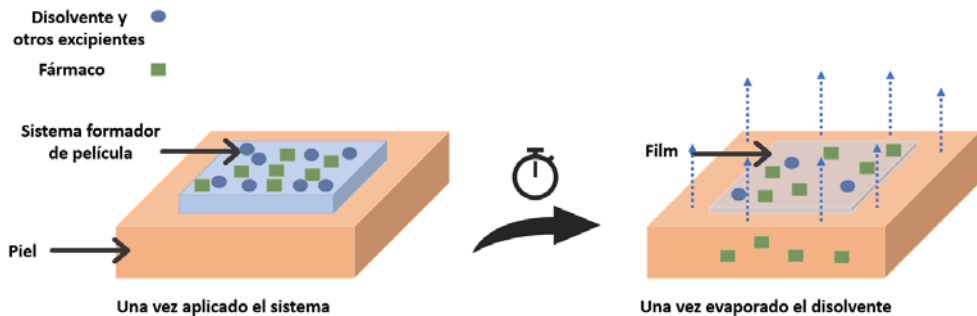


Figura 6. Mecanismo de formación de película antiséptica.

Gracias a este mecanismo, se consigue aumentar mucho la concentración del fármaco, permitiendo alcanzar el nivel de sobresaturación en la superficie de la piel. Esta sobresaturación mejora el flujo del principio activo sobre la piel, sin dañarla, reduciendo así los efectos secundarios, como la irritación⁽²²⁾.

Entre otras aplicaciones, cabe destacar la cirugía o el cuidado de las heridas. Así, pueden contener agentes antimicrobianos para prevenir sus infecciones⁽⁶⁵⁾. Las películas no son pegajosas, son flexibles y se despegan con facilidad si se desea y, debido a su alta adhesión a la piel, se reducen el riesgo de transferir las moléculas activas a otras personas a la ropa u otros materiales.

Estas formulaciones se encuentran disponibles como sprays, soluciones, emulsiones o geles. Los componentes que suelen contener estas formulaciones son:

- **Fármaco:** peso molecular inferior a 500 dalton, coeficiente de reparto ideal comprendido entre 1 y 3 y preferiblemente, no irritante ni sensibilizante.
- **Polímeros:** es la base de la formulación y se usan de forma individual o conjunta para lograr las propiedades deseadas, como flexibilidad o transparencia, entre otras.
- **Disolventes:** presentan diferentes funciones, como ayudar a solubilizar al fármaco, mantener la humectación (ej. propilenglicol o polietilenglicol), formación de la película por evaporación (ej. etanol, butanol o isopropanol) o mejorar la penetración del principio activo (ej. ácido oleico o miristato de isopropilo).
- **Plastificantes:** deben ser miscibles con el polímero y, además, mejoran las propiedades de la película, como la resistencia a la tracción o la flexibilidad (ej. propilenglicol, sorbitol o glicerina).

Además de estos excipientes, dependiendo de la formulación, puede ser conveniente añadir otros. Así, cuando se utiliza Eudragit E[®] 100, es necesario añadir ácido succínico como reticulante para mejorar la estabilidad del film. También pueden añadirse antioxidantes, si el principio activo es sensible a la

oxidación; colorantes, si se necesita ver por algún motivo el film o añadirle protección solar si fuese necesario⁽⁶⁵⁾.

Estas formulaciones podrían abrir un nuevo campo en el desarrollo de antisépticos más eficaces, a pesar de que ya existen algunos productos comercializados, ninguno contiene antisépticos como principio activo; por este motivo, aún requieren un mayor desarrollo a nivel industrial. Estos sistemas son capaces de concentrar el fármaco más que con otras formulaciones convencionales, permitiendo así una mayor eficacia de los tratamientos actuales.

Hidrogeles nanoestructurados

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso de cicatrización de heridas es un proceso complejo y continuo que está destinado a reconstruir las células y el epitelio dañado. A pesar de que hoy en día los apósitos tradicionales como las gasas estériles o el algodón son los más vendidos, el uso de nuevos apósitos con mejores propiedades, como la protección frente a microorganismos, la absorción de fluidos, la adición de factores de crecimiento, entre otros, están siendo más demandados⁽⁶⁶⁾.

En la formulación de estos apósitos, están adquiriendo especial relevancia los hidrogeles. Estas estructuras tridimensionales de polímeros hidrófilos son usadas en diversos campos de la salud, como las lentes de contacto o la liberación controlada de fármacos. Estos sistemas tienen una elevada proporción de agua absorbida y proporcionan un microclima húmedo que evita la deshidratación de las heridas. Además, su elevada biocompatibilidad le permite estar en contacto con fluidos y tejidos corporales⁽²⁵⁾.

Khorasani et al. (2018) plantearon la combinación de polímeros (PVA y quitosano) cargados con compuestos biológicos, como la heparina, y con compuestos inorgánicos, como el ZnO, en tamaño nanométrico, para mejorar sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas como la resistencia mecánica o térmica, mejor control de la liberación, etc.

La quitina es un polímero natural que se encuentra en el exoesqueleto de los crustáceos. En el ámbito sanitario presenta múltiples utilidades por sus funciones como antimicrobiano, cicatrizante, analgesia, baja inmunogenicidad y toxicidad, entre otros⁽⁶⁷⁾. La desacetilación parcial de la quitina da lugar al quitosano. Este polímero está formado por la unión covalente entre las cadenas de quitosano de mayor peso molecular y PVA, degradándose el quitosano de menor peso⁽⁶⁸⁾.

El ZnO presenta actividad antibacteriana, y favorece el crecimiento de la cicatrización debido a la liberación de iones Zn en la superficie de la herida^(69,70). Además, presenta otras ventajas, como su bajo coste o su baja toxicidad. Otros estudios afirman que el uso de ZnO en tamaños nanométricos aumentan su actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*. La heparina posee actividad anticoagulante y antiinflamatoria. También favorece la biocompatibilidad del apósito y su actividad revitalizante.

En este estudio se demostró que el control de liberación de la heparina resultó de gran importancia, ya que este glicosaminoglucano induce una recuperación más rápida de la herida por la mejora de la angiogénesis. Los resultados obtenidos arrojaron que las muestras que presentaban una mayor concentración de ZnO causaron una disminución de la liberación de heparina en las primeras horas. Sin embargo, a las 72 horas, todas las muestras consiguieron liberar la misma cantidad de heparina, alcanzando 9 µg/cm².

Respecto a las propiedades antibacterianas, se evaluaron respecto a *E. coli* y *S. aureus* por el método de Kirby-Bauer. Dado que las propiedades del quitosano y ZnO son antibacterianas, se observó un mayor poder inhibitorio en las muestras que contenían ambos compuestos. Por último, también se observó mayor zona de inhibición en los compuestos que presentaban mayor concentración de ZnO.

En conclusión, los hidrogeles con PVA, quitosano, heparina y ZnO presentaban mejores propiedades que los tratamientos actuales de apósitos convencionales, pues protegen a la herida de la deshidratación y de acumulación de exudados, y son capaces de evitar el crecimiento de bacterias y acelerar el proceso de cicatrización de la piel. Estos tratamientos pueden contribuir a la disminución de resistencias antisépticas pues combinan diferentes estrategias para la cicatrización y cura efectiva de heridas evitando así el uso prolongado en el tiempo de antisépticos.

Scaffolds con hidrogel de quitina y nanopartículas de plata

Los denominados *scaffolds*, o estructuras soporte, aportan un “esqueleto” que debe ser capaz de ser invadido por células para favorecer la regeneración tisular junto con factores de crecimiento u otras moléculas. Este tipo de formulaciones constituyen nuevas técnicas de ingeniería tisular cuyo objetivo principal es favorecer la regeneración de los tejidos⁽⁷¹⁾. Un *scaffold* debe ser biocompatible, biodegradable, de fácil fabricación y debe proporcionar el apoyo mecánico para estimular la reparación y la proliferación celular^(72,73).

En un estudio propuesto por Nagalakshmi et al (2020) se plantea la posibilidad de utilizar estas estructuras formadas con un hidrogel de quitina y nanopartículas de plata, como agente antiséptico, para utilizarse en apósitos y promover la cicatrización con el fin de proteger a la herida de una posible contaminación y sufrir más daño.

En este estudio, los *scaffolds* se prepararon mezclando una solución de nanopartículas de plata con un hidrogel de quitina a 5 diferentes concentraciones y liofilizando durante 2 días. Todas estas formulaciones se caracterizaron midiendo propiedades, como la porosidad, capacidad de hinchamiento, estudios de liberación y actividad antimicrobiana, entre otras⁽²⁶⁾. En la **Figura 7** se representa el procedimiento de formación del *scaffold* para este estudio.

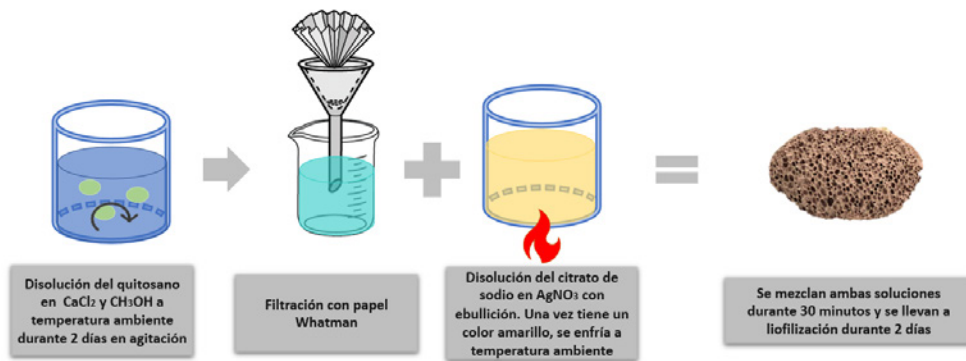


Figura 7. Procedimiento de formación del *scaffold* que se desarrolla.

Los resultados fueron bastantes prometedores. En lo que a su perfil de liberación respecta, todas las formulaciones liberaron el 100% de su contenido entre las 5 y 8 h, siendo la formulación con mayor cantidad de quitina la que más tiempo tardó en liberar su contenido, presentando así buenos perfiles de liberación prolongada. La actividad antibacteriana se determinó *in vitro* mediante el método de Kirby-Bauer. Se observó que la zona de inhibición era más grande frente a microorganismos como *S. typhi* que frente a *S. aureus*, evidenciándose así que presenta un espectro de actividad más activo frente a gram-negativos.

Estos estudios sugieren una nueva alternativa para el tratamiento de heridas con apósitos. Aun así, son necesarios estudios de citotoxicidad *in vitro* y modelos experimentales *in vivo* con animales.

Poliuretanos

Otra de las herramientas que se pueden utilizar para la curación de las heridas es la utilización de poliuretanos. Estos compuestos son polímeros tridimensionales formados por diisocianatos, macroglicoles y extensores de la cadena (dioles o aminas generalmente). Depende de cómo se distribuyan en la red polimérica, se pueden presentar varias configuraciones. Como se observa en la **Figura 8**, en la estructura química y polimérica general de los poliuretanos existen “segmentos blandos” (correspon-

dientes a las cadenas de poliéster del macroglícol) y “segmentos duros” (corresponde al isocianato y al extensor de cadena). Esto permite que se puedan variar sus propiedades permitiendo conseguir una biocompatibilidad elevada, no ser tóxicos y unas propiedades mecánicas adecuadas⁽⁷⁴⁾. A diferencia de los hidrogeles, estos permiten controlar mejor su proceso de degradación. Es por este motivo por el que los poliuretanos se están estudiando. Actualmente ya existen poliuretanos comercializados en forma de apósitos llamados Tegaderm o Bioclusive; no obstante, a pesar de ello, pueden mejorar bastante sus propiedades⁽⁷⁵⁾.

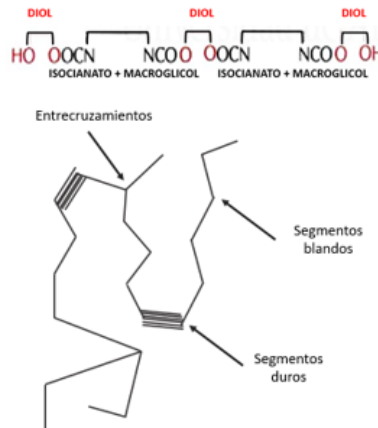


Figura 8. Representación estructural química y polimérica de los poliuretanos.

Los poliuretanos pueden formar *scaffolds* de estructura porosa, la cual ha demostrado tener buenas propiedades para la regeneración de la dermis. Kucinska-Lipka et al (2018) utilizan POLIOS 55/20 (α,ω -dihidroxi(etilen-butilen adipato), HMDI (Bis(4-isocianatociclohexil)metano), BDO (1,4 Butanodiol) para formular sus poliuretanos y añaden cinamaldehído, el compuesto aldehído natural aromático principal del aceite de *Cinnamomum zeylanicum* (árbol de la canela o cinamomo), que presenta propiedades antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias, las cuales resultan muy útiles para su uso en apósitos. El grupo aldehído le permite unirse a los polímeros como los poliuretanos, quitosano, entre otros. El mecanismo de acción depende de su concentración, de forma que a bajas concentraciones inhibe a las citocinas, mientras que a concentraciones más altas inhibe a la ATPasa alterando la membrana celular⁽²⁷⁾. Se determinó que la adición de cinamaldehído a los poliuretanos en *scaffolds* microporosos en concentraciones de 3,5% presentó actividad antibacteriana efectiva contra especies como *E. coli* o *S. aureus*. A pesar de que la actividad antibacteriana es baja, debido a que el cinamaldehído es poco soluble en agua, se plantea la hipótesis de que, en un medio húmedo como el ambiente de una herida, puede presentar mejores velocidades de difusión y, por consiguiente, una mejor actividad antiséptica, influyendo así en la disminución de resistencias a antisépticos.

Además, existen otras líneas de investigación que trabajan con otro compuesto natural, el própolis, el cual se ha observado que interfiere en la actividad antimicrobiana de algunos antisépticos, aumentándola en el caso de administrarse junto a dihidrocloruro de octenidina (tensioactivo catiónico) o 2-fenoxietanol y disminuyéndola en el caso de la clorhexidina. Estos estudios se encuentran en fase de desarrollo con previsiones a futuras optimizaciones para su uso en la clínica⁽⁷⁶⁾.

Conclusiones

Existe un amplio abanico de líneas de investigación que intentan solventar las limitaciones de las formulaciones convencionales antisépticas y aunque aquí se abordan de forma individualizada, existen estudios que combinan estos sistemas entre sí. Se observa que estas combinaciones se utilizan, como se han mencionado durante la revisión, para alcanzar mejores perfiles antisépticos o propiedades mecánicas y no hay ninguna duda de que dentro de muy poco tiempo formarán parte de nuevos productos que se encontrarán disponibles en farmacias u hospitales a manos del profesional sanitario.

Bibliografía

1. Araujo-Rodríguez FJ, Encinas-Barrios C, Araujo-O`Reilly FJ, Torres MA. Asepsia y Antiseptia. Visión histórica desde un cuadro. 2011; 2:61-64.
2. Jácome-Roca A. Historia de los medicamentos. 2ª ed. Colombia: EAE; 2008.
3. Daniels IR. Historical perspectives on health. Semmelweis: a lesson to relearn? J R Soc Promot Health. 1998; 118(6):367-370. doi: 10.1177/146642409811800617.
4. Fu Kuo-Tai L. Great names in the history of orthopaedics XIV: Joseph Lister (1827-1912) Part 1. J Orthop Trauma Rehabil. 2010; 14:30-38. <https://doi.org/10.1016/j.jotr.2010.08.004>
5. Benedí J. Antisépticos. Farm Prof. 2005; 19(8):58-61.
6. Arévalo JM, Arribas JL, Hernández MJ, Herruzo ML. Guía de utilización de antisépticos. MPR. 2000:1-11.
7. Bilbao N. Antisépticos y desinfectantes. Farm Prof. 2009; 23(4):37-39.
8. González L. Antisépticos y desinfectantes. Offarm. 2003; 22(3):64-70.
9. Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Enfermería. Manejo de Heridas. Antisépticos y desinfectantes [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: <http://www6.uc.cl/manejoheridas/html/antiseptico.html>
10. Del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Tipos de antisépticos, presentaciones y normas de uso. Med Intensiva. 2019; 43:7-12. DOI: 10.1016/j.medin.2018.09.013.
11. Divins M. Información de Mercado, Antisépticos. Farm Prof. 2017; 31(5):6-9.
12. Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenaó MI, Medel M, et al. Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. Rev Chil Infectología. 2017; 34:156-174. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000200010>.
13. López-González L, Gutiérrez-Pérez MI, Lucio-Villegas-Menéndez ME, Aresté-Lluch N, Morató Agustí ML, Cachafeiro-Pérez S. Introducción a los antisépticos. Aten Prim. 2014; 46:1-9.
14. Font E. Antisépticos y desinfectantes. Offarm. 2001; 20(2):55-63.
15. Russell AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. J Hosp Infect. 2004; 57:97-104. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.004
16. Nakahara H, Kozukue H. Isolation of chlorhexidine-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from clinical lesions. J Clin Microbiol 1982; 15:166-168. Doi:10.1128/jcm.15.1.166-168.1982
17. Martin DJ, Denyer SP, McDonnell G, Maillard JY. Resistance and cross-resistance to oxidizing agents of bacterial isolates from endoscope washer disinfectors. J Hosp Infect. 2008; 69:377-383. doi: 10.1016/j.jhin.2008.04.010.
18. Vigeant P, Loo VG, Bertran C, Dixon C, Hollis M, Pfaller A, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* infections related to contaminated chlorhexidine. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998; 19:791-794. doi: 10.1086/647728.

19. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case et control study. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1422-1430. doi: 10.1093/cid/cir233.
20. Jalil A, Asim MH, Akkus ZB, Schoenthaler M, Matuszczak B, Bernkop-Schnürch A. Self-emulsifying drug delivery systems comprising chlorhexidine and alkyl-EDTA: A novel approach for augmented antimicrobial activity. *J Mol Liq*. 2019; 295:1-8. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111649
21. Harbarth S, Tuan Soh S, Horner C, Wilcox MH. Is reduced susceptibility to disinfectants and antiseptics a risk in healthcare settings? A point/counterpoint review. *J Hosp Infect*. 2014; 87:194-202.
22. Kathe K, Kathpalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian J Pharm Sci*. 2017; 12:487-497. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>
23. He Y, Zhang Y, Sun M, Yang C, Zheng X, Shi C, et al. One-pot synthesis of chlorhexidine-templated biodegradable mesoporous organosilica nanoantiseptics. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2020; 187:1-7. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110653
24. Albayaty YN, Thomas N, Hasan S, Prestidge CA. Penetration of topically used antimicrobials through *Staphylococcus aureus* biofilms: a comparative study using different models. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018; 48:429-436. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.10.015
25. Khorasani MT, Joorabloo A, Moghaddam A, Shamsi H, MansooriMoghadam Z. Incorporation of ZnO nanoparticles into heparinised polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for wound dressing application. *Int J Biol Macromol*. 2018; 114:1203-1215. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.04.010.
26. Nagalakshmi S, Bhavishi G, Anusha M, Asha M, Gani A, Shanmuganathan S. Fabrication and Characterization of Chitin Hydrogel Nano Silver Fused Scaffold for Wound Dressing Applications. *IJPER*. 2020; 54(3): 610-617. DOI: 10.5530/ijper.54.3.110
27. Kucinska-Lipka J, Gubanska I, Lewandowska A, Terebieniec A, Przybytek A, Cieślinski H. Antibacterial polyurethanes, modified with cinnamaldehyde, as potential materials for fabrication of wound dressings, *Polym Bull*. 2018; 76(6): 2725-2742. <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2512-x>
28. Flores FC, de Lima JA, Ribeiro RF, Alves SH, Rolim CMB, Beck RCR, et al. Antifungal activity of nanocapsule suspensions containing tea tree oil on the growth of trichophyton rubrum. *Mycopathologia*. 2013; 175:281-286. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9622-7>
29. Flores FC, De Lima JA, Da Silva CR, Benvegno D, Ferreira J, Burger ME, et al. Hydrogels containing nanocapsules and nanoemulsions of tea tree oil provide antiedematogenic effect and improved skin wound healing. *J Nanosci Nanotechnol*. 2015; 15:800-809. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9176>
30. Chiriac AP, Rusu AG, Nita LE, Macsim AM, Tudorachi N, Rosca I, et al. Synthesis of Poly(Ethylene Brassylate-Co-squaric Acid) as Potential Essential Oil Carrier. *Pharmaceutics*. 2021; 13:453-477. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040477>
31. Hamedi H, Moradi S, Tonelli AE, Hudson SM. Preparation and characterization of chitosan–alginate polyelectrolyte complexes loaded with antibacterial thyme oil nanoemulsions. *Appl Sciences*. 2019; 9(18):3933. <https://doi.org/10.3390/app9183933>
32. Sinha P, Srivastava S, Mishra N, Singh DK, Luqman S, Chanda D, et al. Development, optimization, and characterization of a novel tea tree oil nanogel using response surface methodology. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016; 42:1434-1445. <https://doi.org/10.3109/03639045.2016.1141931>
33. De Marchi JGB, Jornada DS, Silva FK, Freitas AL, Fuentefria AM, Pohlmann AR, et al. Triclosan resistance reversion by encapsulation in chitosan-coated-nanocapsule containing α -bisabolol as core: Development of wound dressing. *Int J Nanomed*. 2017; 12:7855-7868. doi: 10.2147/IJN.S143324
34. Davachi SM, Kaffashi B. Preparation and Characterization of Poly L-Lactide/Triclosan Nanoparticles for Specific Antibacterial and Medical Applications. *Int J Polym Mater*. 2015; 6:497-508. <https://doi.org/10.1080/00914037.2014.977897>

35. Wais U, Nawrath MM, Jackson AW, Zhang H. Triclosan nanoparticles via emulsion-freeze-drying for enhanced antimicrobial activity. *Colloid Polym Sci.* 2018; 296:951-960. <https://doi.org/10.1007/s00396-018-4312-0>
36. Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM, Escobar-Chávez JJ, Calderón-Lojero IO, Quintana-Guerrero D, Ganem, A. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles intended to be used for the treatment of acne. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 79:102-107. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.01.017>
37. Hoang TPN, Ghori MU, Conway BR. Topical Antiseptic Formulations for Skin and Soft Tissue Infections. *Pharmaceutics.* 2021; 13:527-558. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040558>
38. López-González L, Gutiérrez-Pérez MI, Lucio-Villegas-Menéndez ME, Aresté-Lluch N, Morató, Agustí ML, Cachafeiro-Pérez S. Introducción a los antisépticos. *Aten Prim.* 2014; 46:1-9. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70055-1
39. Verzi AE, Nasca MR, Dall'Oglio F, Cosentino C, Micali G. A novel treatment of intertrigo in athletes and overweight subjects. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(1):23-27. doi:10.1111/jocd.14097
40. Lasa I, Del Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. *Biofilms* bacterianos e infección. *Anales Sis San Navarra.* 2005; 28(2):163-175.
41. Miller KP, Wang L, Benicewicz BC, Decho AW. Inorganic nanoparticles engineered to attack bacteria. *Chem Soc Rev.* 2015; 44:7787-7807. <https://doi.org/10.1039/C5CS00041F>
42. Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, de Aberasturi DJ, de Larramendi IR, Rojo T, et al. Antibacterial properties of nanoparticles, *Trends Biotechnol.* 2012; 30 :499-511. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.06.004>
43. Chang ZM, Wang Z, Lu MM, Shao D, Yue J, Yang D, et al. Janus silver mesoporous silica nanobullets with synergistic antibacterial functions. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017; 157:199-206. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.079>
44. Álvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Sosnik A. Micelas poliméricas para encapsulación, vectorización y cesión de fármacos. En: Álvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Sosnik A, editores. *Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos avanzados.* Coimbra: Pombalina University press; 2020. p.183-217. DOI: http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0881-5_5
45. Dian L, Yu E, Chen X, Wen X, Zhang Z, Qin L, et al. Enhancing oral bioavailability of quercetin using novel soluplus polymeric micelles. *NRL.* 2014; 9(1):2406-2417. DOI: 10.1186/1556-276X-9-684
46. Bhuptani RS, Jain AS, Makhija DT, Jagtap AG, Hassan PAR, Nagarsenker MS. Soluplus based polymeric micelles and mixed micelles of lornoxicam: design, characterization and *in vivo* efficacy studies in Rats. *IJPER.* 2016; 50(2):277-286. doi:10.5530/ijper.50.2.8
47. Elsässer B, Schoenen I, Fels G. Comparative theoretical study of the ringopening polymerization of caprolactam vs caprolactone using QM/MM methods. *ACS Catal.* 2013; 3:1397-1405. <https://doi.org/10.1021/cs3008297>
48. Takahashi C, Saito S, Suda A, Ogawa N, Kawashima Y, Yamamoto H. Antibacterial activities of polymeric poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles and Soluplus® micelles against *Staphylococcus epidermidis* biofilm and their characterization. *RSC Adv.* 2015; 5:71709-71717. <https://doi.org/10.1039/C5RA13885J>
49. Wegmann M, Parola L, Bertera FM, Taira C, Cagel M, Buontempo F, et al. Novel carvedilol paediatric nanomicelle formulation: *in vitro* characterization and *in vivo* evaluation. *J Pharm Pharmacol.* 2017; 69(5):544-553.
50. Wang Y, Zhao Q, Han N, Bai L, Li J, Liu J, et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med.* 2015; 11:313-327. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.014

51. Guisasola-Cal E. Nanotransportadores basados en sílice mesoporosa para tratamiento antitumoral. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
52. Shao D, Li M, Wang Z, Zheng X, Lao YH, Changet Z, et al. Bioinspired diselenide-bridged mesoporous silica nanoparticles for dual-responsive protein delivery. *Adv Mater*. 2018; 30(29):1-8. <https://doi.org/10.1002/adma.201801198>
53. Wu SH, Mou CY, Lin HP. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles. *Chem Soc Rev*. 2013; 42(9):3862-3875. <https://doi.org/10.1039/C3CS35405A>
54. Stewart CA, Finer Y, Hatton BD. Drug self-assembly for synthesis of highly loaded antimicrobial drug-silica particles. *Sci Rep -UK*. 2018; 8:895-907. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19166-8>
55. Yang H, Wang S, Han L, Peng W, Yi L, Guo R, et al. Chlorhexidine-encapsulated mesoporous silica modified dentin adhesive. *J Dent*. 2018; 78, 83-90. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.08.012
56. Zhang J, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen Z, et al. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *J Dent Res*. 2014; 93:1283-1289. DOI: 10.1177/0022034514555143
57. Lu MM, Ge Y, Qiu J, Shao D, Zhang Y, Bai J, et al. Redox/pH dual-controlled release of chlorhexidine and silver ions from biodegradable mesoporous silica nanoparticles against oral biofilms. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13:7697-7709. DOI: 10.2147/IJN.S181168
58. Umerska A, Strandh M, Cassisa V, Matougui N, Eveillard M, Saulnier P. Synergistic effect of combinations containing EDTA and the antimicrobial peptide AA230, an arenicin-3 derivative, on gram-negative Bacteria. *Biomolecules*. 2018; 8(4):122-135. doi: 10.3390/biom8040122
59. Loretz, B, Bernkop-Schnürch A. *In vitro* evaluation of chitosan-EDTA conjugate polyplexes as a nanoparticulate gene delivery system. *AAPS J*. 2006; 8:756-764. DOI: 10.1208/aapsj080485
60. Zhang R, Chen M, Lu Y, et al. Antibacterial and residual antimicrobial activities against *Enterococcus faecalis* biofilm: A comparison between EDTA, chlorhexidine, cetrimide, MTAD and QMix. *Sci Rep*. 2015;5(12944):1-5. <https://doi.org/10.1038/srep12944>
61. Rasimick BJ, Nekich M, Hladec MM, Musikant BL, Deutsch AS. Interaction between chlorhexidine digluconate and EDTA. *J Endod*. 2008; 34(12):1521-1524. DOI: 10.1016/j.joen.2008.08.039
62. Griesser J, Hetényi G, Kadas H, Demarne F, Jannin V, Bernkop-Schnürch A. Self-emulsifying peptide drug delivery systems: How to make them highly mucus permeating. *Int J Pharm*. 2018; 538(1-2):159-166. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.018
63. Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE. Drug permeation through human skin: theory and *in vitro* experimental measurement. *AIChE J*. 1975; 21(5):985-996.
64. Dhiman S, Singh GT, Rehni AK. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(5):26-34.
65. Bajaj H, Kumar T, Singh V. Film forming gels: a review. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2016; 7(4):2085-2091.
66. Rath G, Hussain T, Chauhan G, Garg A, Goyal AK. Development and characterization of cefazolin loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nano fiber mats for postoperative surgical wounds, *Mater Sci Eng C*. 2016; 58:242-253. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.050>
67. Pandharipande SL, Bhagat PH. Synthesis of chitin from crab shells and its utilization in preparation of nanostructured film. *Synthesis*. 2016; 5(5):1378-1383.
68. Carhuapoma W, Santiago J, Caracterización de hidrogeles de Quitosano-Alcohol Polivinílico obtenidos por radiación gamma. *Reviberpol*. 2005; 6(4):333-346.
69. Kumar PTS, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, Ramya C, Reshmi P, Unnikrishnan AG, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nanoZnO composite bandages for wound dressing: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2012; 4:2618-2629. <https://doi.org/10.1021/am300292v>

- 70.** Vicentini DS, Smania A., Laranjeira MCM. Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers. *Mater Sci Eng C*. 2010; 30:503-508. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.01.026>.
- 71.** Lapeña Luzón T. Desarrollo de un *scaffold* celular para un modelo de lesión medular. [Trabajo final de grado]. Valencia: Universitat Politècnica de València; 2017.
- 72.** Ravichandran R, Sundarrajan S, Venugopal JR, Mukherjee S, Ramakrishna S. Advances in polymeric systems for tissue engineering and biomedical applications. *Macromol Biosci*. 2012; 12(3):286-311.
- 73.** Rai V, Dilisio MF, Dietz NE, Agrawal, DK. Recent strategies in cartilage repair: a systemic review of the scaffold development and tissue engineering. *J Biomed Mat Res Part A*. 2017; 105(8):2343-2354.
- 74.** Arán Aís F. Síntesis y caracterización de poliuretanos termoplásticos que contienen resinas de colofonia y su aplicación como adhesivos. [Tesis doctoral]. Universidad de Alicante. Departamento de Química Inorgánica; 2000.
- 75.** Wendels S, Avérous L. Biobased polyurethanes for biomedical applications. *Bioactive Materials*. 2021; 6:1083-1106. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.10.002>
- 76.** Grecka K, Szweda P. Synergistic Effects of Propolis Combined with 2-Phenoxyethanol and Antipyretics on the Growth of *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutics*. 2021; 13:198-215. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020215>

© BY-NC-SA 4.0