

Nanomateriales para el transporte y liberación controlada de ciprofloxacino en aplicaciones biomédicas

Cinthia Berenice García Reyes^{ab}, Ventura Castillo Ramos^{*a}, Guillermo Mangas García^a, Ricardo Navarrete Casas^a, Manuel Sánchez Polo^a

^aDepartamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España.

^bFacultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, México

*vcastillo@ugr.es

Recibido 07 febrero 2022, Aceptado 29 abril 2022

Resumen

Durante los últimos 50 años se ha desarrollado una gran cantidad de sistemas y tecnologías de liberación controlada de medicamentos para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades. El objetivo es, de alguna manera, potenciar la eficacia de los fármacos administrados, especialmente de aquellos poco solubles en agua, y lograr una administración localizada evitando sobredosis que puedan provocar un desarrollo de la resistencia a dichos tratamientos. Los materiales portadores de nueva generación deben ser capaces de sobrepasar las barreras físicoquímicas y biológicas del huésped para que sean efectivos. En este marco, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo introducir los nanomateriales más atractivos que se han estado desarrollando en los últimos años como portadores del antibiótico ciprofloxacino, altamente utilizado para el tratamiento de un amplio rango de infecciones y que presenta una baja solubilidad en medios acuosos, dificultando por tanto su permeabilidad celular. Los Metal Organic Frameworks (MOFs), nanomateriales de sílice con diversas morfologías, hidrogeles y otros nanomateriales de interés han sido recogidos en el presente trabajo como portadores para la liberación controlada de ciprofloxacino, teniendo aplicaciones biomédicas potenciales tan diversas como en el tratamiento de infecciones óseas y dentales, como apósitos para la cura de heridas o incluso en tratamientos para el sistema tracto-intestinal y urinario.

Palabras clave: ciprofloxacino; nanomateriales; liberación controlada; MOFs; biomedicina.

Abstract:

Over the last 50 years, a large number of controlled drug release systems and technologies have been developed for the treatment of a wide spectrum of diseases. The objective is to enhance the efficacy of the drugs, especially those that are poorly soluble in water, and to achieve localized administration, avoiding overdoses that may cause resistance to those treatments. New generation of carrier materials must be able to overcome physicochemical and biological host barriers to be effective. In this framework, the present bibliographical review aims to introduce the most attractive nanomaterials that have been developed in recent years as carriers of the antibiotic ciprofloxacin, highly used for the treatment of a wide range of infections and that has a low solubility in aqueous media, hindering its cellular permeability. Metal Organic Frameworks (MOFs), silica nanomaterials with diverse morphologies, hydrogels and other nanomaterials of interest have been reviewed in this work as carriers for the controlled release of ciprofloxacin, having potential biomedical applications as in the treatment of bone and dental infections, as wound dressings or even in treatments for the intestinal and urinary tract systems.

Keywords: ciprofloxacin; nanomaterials; controlled release; MOFs; biomedicine.

1. Introducción

El ciprofloxacino (CIP) es un antibiótico que pertenece al grupo de las quinolonas de segunda generación (derivado de la quinoleína) (Figura 1). Tiene actividad bactericida por inhibición de la topoisomerasa II y IV y presenta un amplio espectro de acción tanto en bacterias gram-positivas como gram-negativas y micobacterias, por lo que es una de las fluoroquinolonas más usadas [1–3]. La Organización Mundial de la Salud

[4] señala al CIP como parte del listado de medicamentos esenciales para un sistema de salud básico y se encuentra en el lugar #113 de los fármacos con más prescripciones en Estados Unidos de América en el año 2019 con casi 5.9 millones [5].



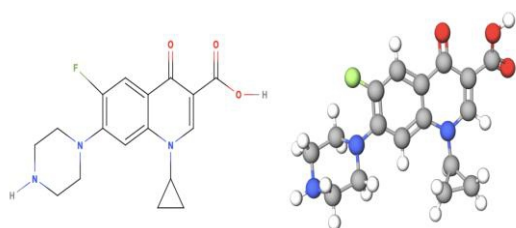


Figura 1. Fórmula molecular (izq.) y estructura 3D de Ciprofloxacino (dcha.). Dimensiones moleculares: 13.1 Å x 8.2 Å x 2.5 Å (longitud x ancho x alto) [17].

Sus aplicaciones más frecuentes son en las infecciones urinarias y en neumonía, utilizando siempre que se pueda la administración oral a diferentes dosis en función de la gravedad de la infección, y pudiendo realizar administración intravenosa en los casos más graves [6–8].

Normalmente su administración oral se realiza mediante dos dosis diarias (de 250, 500 o 750 mg cada una) y durante 7 a 14 días [9, 10], pero, como ocurre con otros antibióticos, se pueden generar resistencias que disminuyan la disponibilidad o que eviten la acción del medicamento [11–13].

También, este tipo de antibióticos suelen presentar efectos adversos, siendo los más comunes los de carácter gastrointestinal tales como náuseas, vómitos o diarreas, y suelen ser leves. Menos comunes suelen ser los efectos adversos en el sistema nervioso central como cefaleas, mareos o ansiedad, y generalmente suelen darse en personas predisuestas [14–16].

El clorhidrato de ciprofloxacino tiene una solubilidad de 1.35 mg/mL en agua a 25 °C [18], lo que es considerado como un medicamento “ligeramente soluble” según el Formulario Nacional y Farmacopea de los Estados Unidos [19], dificultando su permeabilidad celular y por tanto haciendo que su administración oral pueda resultar más ineficaz. Históricamente se han desarrollado diversas tecnologías para administrar fármacos poco solubles en agua, como el uso de excipientes para mejorar su solubilidad (sulfactantes, agentes complejadores, formulaciones lipídicas, etc.) [20]; dispersión sólida y disminución del tamaño del cristal del fármaco [21]; y más recientemente, el uso de nanomateriales como portadores del medicamento para su administración y liberación controlada con el tiempo, los cuales además ofrecen una solución para el problema de disponibilidad y evitar resistencias disminuyendo efectos adversos [22]. Una administración dirigida del fármaco mediante el empleo de nanomateriales es de relevancia fundamental para ciertas enfermedades donde la dosis requerida no puede ser administrada de manera ordinaria, por ejemplo, debido a una baja circulación sanguínea en tejidos duros [23].

El uso de nanomateriales cargados con fármacos para aplicaciones biomédicas es un campo de especial interés

debido a las ventajas que aportan, como su tamaño nanométrico y posibilidad de síntesis con diferentes morfologías que puedan mimetizarse con el entorno biológico donde se administren; control de sus propiedades físicoquímicas; y modificación/funcionalización simple de su superficie [24] incluso pudiendo ayudar a la reducción de la toxicidad en determinados fármacos, optimizando así la dosis requerida y evitando su posible bioacumulación en medios acuáticos [25]. Sin embargo, es importante resaltar que dichos nanoportadores están sometidos a una serie de restricciones o características que deben cumplir para su uso adecuado en biomedicina: ser excipientes de baja o nula toxicidad para las células no objetivas; especificidad y sensibilidad ante diversas señales biológicas; cinéticas de respuesta rápidas y capacidad de superar barreras biológicas como es el torrente sanguíneo, entre otras [26].

La investigación sobre el uso de nanomateriales como portadores y liberadores de medicamentos ha ido en aumento en los últimos años (2006-2021), como refleja la búsqueda en Scopus de aportación científica al utilizar palabras clave como “liberación de medicamentos” y “nanomateriales”. A su vez, el número de publicaciones relacionadas con la administración del medicamento “ciprofloxacino” ha ido también en aumento, como se ve reflejado en la Figura 2.

La presente revisión bibliográfica se centra en la utilización de nanomateriales tales como los Metal Organic Frameworks (MOFs), materiales de sílice y composites, hidrogeles y otros híbridos funcionales de especial interés, para la liberación controlada de ciprofloxacino y su uso en aplicaciones biomédicas.

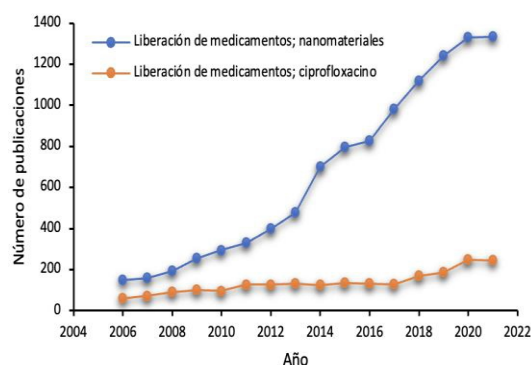


Figura 2. Búsqueda realizada en Scopus sobre el número de artículos científicos publicados en relación con las palabras clave liberación de medicamentos; nanomateriales y liberación de medicamentos; ciprofloxacino entre 2006 y 2021.

2. Metal Organic Frameworks (MOFs)

Los Metal Organic Frameworks son sólidos cristalinos formados por una estructura porosa la cual se encuentra conformada por una red de centros metálicos unidos por cadenas orgánicas [27, 28]. Debido a su elevada área superficial, tamaño de poros ajustable y facilidad para ser

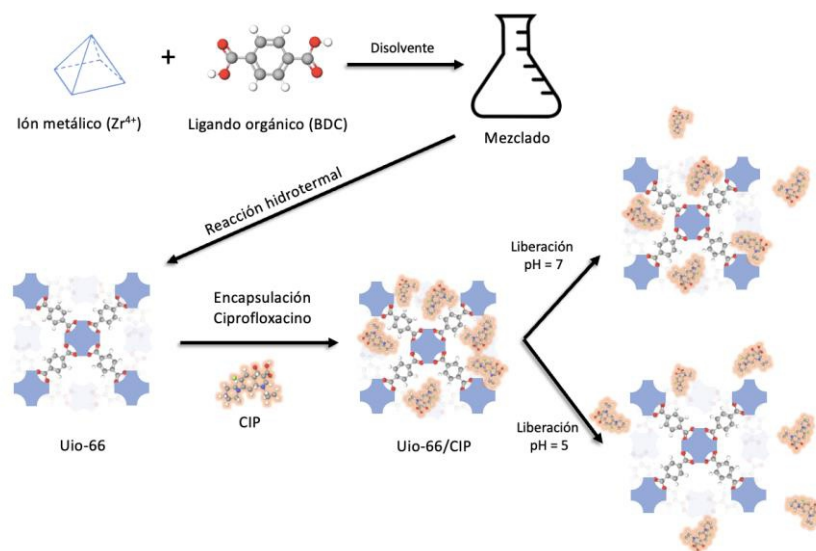


Figura 3. Diagrama esquemático de la síntesis del Uio-66 y encapsulación de CIP para su posterior liberación.

funcionalizados tanto por una pre-selección apropiada de ligandos orgánicos como por una funcionalización posterior a su síntesis, los MOFs son materiales potenciales para albergar un amplio rango de fármacos de elevado tamaño molecular para su posterior liberación [29, 30]. En el caso de la adsorción y posterior liberación controlada de ciprofloxacino, el uso de MOFs se encuentra más limitado, encontrándose en literatura sólo algunos ejemplos del uso de estos materiales para la liberación de ciprofloxacino.

Nabipour et al. [31] describieron en su investigación la aplicación del ZIF-8, el cual está formado por centros metálicos de Zn^{2+} unidos por átomos de nitrógeno provenientes de la molécula orgánica imidazol, formando estructuras órgano-metálicas. La incorporación de CIP en el material poroso se llevó a cabo mediante una impregnación directa del fármaco por adsorción, alcanzándose dosis de hasta el 21% peso. Observaron que la liberación de CIP ocurrió de manera más rápida en medios ácidos (97%) que en básicos (83%) debido a la desintegración del material a $pH = 5$, el cual es similar al de células cancerígenas, haciendo de este nanomaterial un candidato ideal en aplicaciones para tratamientos oncológicos. Siguiendo una metodología similar, Nasrabadi et al. [32] consiguieron incorporar CIP en las cavidades porosas del Uio-66 alcanzando mayores dosis, de hasta un 84% en peso. Observaron un comportamiento sensitivo al pH , en el que la liberación de CIP fue más rápida y abrupta a $pH 5$ y mas lenta y controlada a pH neutros, liberándose el 80% y 87% del medicamento, respectivamente. Observaron una mayor actividad

antimicrobiana del material cargado con el medicamento en comparación con los materiales de origen (Figura 3). La funcionalización del ZIF-8 con nanopartículas de Fe_3O_4 soportadas en ácido poliacrílico (PAA) para la encapsulación y posterior liberación de CIP fue objeto de estudio de Esfahanian et al. [33]. Sintetizaron el nanomaterial compuesto $Fe_3O_4/PAA/ZIF-8$, el cual exhibe propiedades magnéticas, cruciales en transferencia magnética dirigida, mejorando así el tratamiento médico en cuestión. De igual manera, observaron una liberación de CIP mas abrupta y rápida a pH ácidos debido a la desintegración de la estructura del ZIF-8. Sohrabnezhad et al [34] prepararon una estructura compuesta utilizando el MOF MgAl-layered double hydroxide (MgAl-LDH) como núcleo y nanopartículas de Fe_3O_4 como capa externa del material, el cual fue funcionalizado con grupos amino con el objetivo de fortalecer las interacciones con el CIP y controlar su liberación de una forma más exhaustiva. Los grupos hidroxilo del núcleo formado por el MOF con cationes divalentes y trivalentes, así como las nanopartículas porosas de Fe_3O_4 contribuyeron a una liberación de CIP más controlada a $pH \approx 4$, aunque más rápida comparado con la liberación a pH neutro.

Un MOF formado por centros metálicos de Cu^{2+} con ácido glutámico como cadena orgánica de unión ($Cu(Glu)_2(H_2O_2)]H_2O$) fue sintetizado por Olawale et al. [35], obteniendo un material capaz de capturar moléculas de CIP por diversos sitios de unión incluyendo mecanismos de adsorción física y química y difusión intraparticular, consiguiendo capacidades de adsorción de

hasta 95 mg/g a pH = 6 y temperatura ambiente, considerándose un material de interés potencial como portador y liberador de CIP en condiciones ácidas.

3. Nanomateriales de sílice

En los últimos años, los nanomateriales basados en sílice han sido de especial interés en la comunidad científica para aplicaciones biomédicas debido a sus atractivas propiedades: alta área superficial y volumen de poros, facilidad para optimizar su tamaño de partícula, de poros, morfología y cristalinidad, además de la posibilidad de funcionalizarlos y/o optimizarlos en procesos de post-síntesis de manera directa y sencilla. Además, es un material biocompatible capaz de albergar materiales tanto hidrófilos como hidrófobos [36]. La síntesis de nanomateriales de sílice a partir de residuos es también un posibilidad muy atractiva y sostenible con el medio ambiente, tal y como describen Araichimani et al. [37] en su investigación. En ella, presentan la preparación de nanopartículas amorfas de sílice a partir de biorresiduos provenientes de la cáscara de arroz, mediante un proceso de combustión por microondas a 500 °C, de alta pureza y 50-80 nm de tamaño. Prepararon comprimidos de dichas nanopartículas de sílice con ciprofloxacino (CIP) para su posterior administración, obteniéndose un perfil de liberación abrupto durante los primeros días (debido al CIP contenido en la superficie) siendo éste más controlado durante los siguientes 15 días debido a la interacción del medicamento con los grupos -OH contenidos en las nanopartículas, obteniéndose así un perfil general de liberación ideal.

Nanopartículas de sílice sintetizadas mediante el método sol-gel fueron objeto de estudio por parte de Hussein y Kareem [38], las cuales, con un tamaño de 40-80 nm y diámetro de poros de 2.9 nm fueron capaces de albergar hasta 16 mg/mg de CIP y liberar el 98% del fármaco en 90 min, en un medio fisiológico a pH neutro (7.4). Mediante el método de spray-secado también fue posible obtener microesferas de sílice con características fisicoquímicas ajustables, en el cual se utilizan sales inorgánicas simples como plantillas para los poros de SiO₂, las cuáles son fácilmente eliminables con agua después de su síntesis y capaces de albergar hasta un 30% de CIP y liberarlo de manera controlada [39].

Otro enfoque de especial interés es la preparación de nanomateriales de sílice hueca la cual puede ser dopada y/o cargada de CIP para reunir los requisitos necesarios en determinadas aplicaciones biomédicas. Es el caso de la síntesis de sílice hueca anfifílica llevada a cabo por Gessner et al. [40] cuyos mesoporos fueron creados mediante nanopartículas de α -Fe₂O₃ como núcleo que fueron recubiertas de sílice para posteriormente ser eliminadas con lavado de HCl. El nanomaterial cargado con CIP fue capaz de mantener una liberación controlada del mismo durante 120h, con una primera etapa más rápida (10 primeras horas) en medio acuoso a pH = 6.5 y

37 °C. Se encontró una alta eficacia en la inhibición de *E. coli*. Por otro lado, la funcionalización de sílice mesoporosa hueca fue llevada a cabo por Zhang et al. [41] incorporando Zn en las nanopartículas huecas cargadas con CIP y soportándolas sobre una matriz de fibras de policaprolactona (PCL) generadas por electrospinning, teniendo aplicaciones como apósitos para heridas y mostrando efectos positivos en la regeneración de folículos capilares, debido a la acción de los iones Zn y Si del nanomaterial composite. Nanofibras sintetizadas por electrospinning compuestas por quitosano/óxido de polietileno/sílice y cargadas con CIP también mostraron aplicabilidad en la cura de heridas profundas como apósitos, con una liberación del fármaco de hasta 13 días [42]. Microesferas de quitosano también han sido utilizadas como estructuras soporte para la incorporación de nanopartículas de sílice cargadas con CIP, teniendo un efecto ralentizador en la liberación del medicamento de un 90% durante las primeras 9 horas [43, 44].

Korzeniowska et al. [45] describieron en su estudio el uso de sílice mesoporosa sin modificar (SBA-15, disposición hexagonal con canales ordenados) sintetizada mediante reacción hidrotermal, como nanomateriales portadores de CIP para su posterior liberación. Estudiaron el efecto del tamaño de poro del material, observando que los SBA-15 con mayor tamaño de poro (7.1 nm) evidenciaron una liberación del fármaco más lenta, coincidiendo con una menor capacidad de carga (13%), mientras que los SBA-15 con tamaño de poro intermedio (6.7nm) y más pequeño (4.4 nm) mostraron liberaciones más rápidas y abruptas, respectivamente, coincidiendo con una mayor carga máxima del medicamento (18%). Explican que este tipo de comportamiento durante la liberación viene determinado por las interacciones que se establecen entre los grupos silanol del material de sílice y los grupos carboxílicos del CIP.

La funcionalización de SBA-15 con nanopartículas de ZnO fue llevada a cabo por Sousa et al. [46] logrando así un aumento de la carga de CIP en el material composite, hasta los 446 mg/g, mediante adsorción desde una fase acuosa; mientras que El-Sayed y Stephen [47] demostraron que la modificación de SBA-15 mediante calcinación o funcionalización con 3-aminopropiltrióxido de silano (APTS) produce una liberación más lenta y controlada de CIP o una mayor carga y liberación del fármaco, respectivamente y comparado con el SBA-15 sin modificar, durante las 120 horas del estudio de liberación. También han sido reportados en literatura materiales composites formados por un 75% wt de SBA-15 con 25% wt. de quitina que induce la formación de hidroxiapatita en la estructura, exhibiendo una liberación rápida del fármaco en las primeras 24h con potenciales aplicaciones en infecciones óseas [23].

La utilización de sílice mesoporosa de canales tridimensionales conectados por cavidades esféricas, dopada con calcio y funcionalizada con hidroxiapatita y 3-amino propiltrióxido de silano (SBA-16/HAAPTES)

descrito por Andrade et al. [48] evidenció ser un nanomaterial composite capaz de ser cargado con elevadas cantidades de CIP (31 %wt.) mostrando un perfil liberador rápido durante las primeras 8 horas y manteniéndose más controlado durante las siguientes 50 horas. Se demostró que el material cargado con el fármaco tiene una alta afinidad con los tejidos óseos que, unido a su capacidad antimicrobiana, hacen de él un candidato ideal en el tratamiento de infección de huesos. El hecho de funcionalizar nanopartículas de sílice con calcio y cargadas de CIP compatibiliza el material para su uso en aplicaciones dentales sintetizando resinas que otorgan las propiedades mecánicas requeridas para estos tratamientos e inhiben el crecimiento bacteriano en la zona [49].

A parte de las nanopartículas de sílice, es de especial interés la utilización de otras morfologías, como es el caso de películas o recubrimientos de nano-sílice mesoporosa, las cuales pueden ser usadas en prótesis médicas o implantes [50]. Éstas pueden ser modificadas/funcionalizadas tras su síntesis de forma que se optimice la liberación de CIP, retardándola incluso hasta los 60 días cuando se induce hidrofobicidad al material con un recubrimiento de diociltetrametildisilazano [51, 52]. En el caso de Skwira et al. [53], películas de sílice mesoporosa fueron recubiertas por una mezcla de etilcelulosa (EC) y polidimetilsiloxano (PDMS) mediante un método de moldeo por evaporación del disolvente, otorgando al composite de propiedades hidrófobas con una liberación de CIP prolongada durante 7 días y alta aspereza, propiedades ideales para aplicaciones óseas. Además, los recubrimientos de materiales con nanopartículas de silicio protegen al mismo contra la corrosión, además de propiciar una liberación controlada del CIP contenido en las nanopartículas, otorgando propiedades bactericidas. Es el caso del material multicapa de recubrimiento sintetizado por Ji et al. [54] (CIP/polyallylamine hydrochloride/SiO₂/poly-allylamine hydrochloride) con el método de ensamblaje de spray capa por capa.

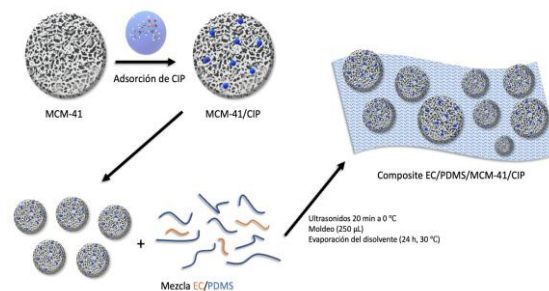


Figura 4. Representación de la adsorción de CIP en nanopartículas de sílice (MCM-41) soportadas en una

La síntesis de nanomateriales compuestos por sílice y polímeros como liberadores de CIP fue el objeto de estudio de Skwira et al. [55] para el tratamiento de la inflamación de los tejidos óseos, también conocida como osteomielitis. El composite formado por CIP adsorbido en sílice (MCM-41) con un recubrimiento de los polímeros etilcelulosa y polidimetilsiloxano mostró una alta estabilidad térmica y liberación controlada y sostenida del fármaco durante 30 días con una excelente citocompatibilidad con osteoblastos fetales humanos (Figura 4).

4. Hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional conformada por polímeros hidrófilos con la característica principal de hincharse y retener agua de al menos 10% de su peso, manteniendo su estructura [56]. En función de las características del entrecruzamiento de la matriz polimérica y la capacidad de hinchazón es que el hidrogel es capaz de retener y liberar moléculas. Por otra parte, las características físicas de los hidrogeles como la biocompatibilidad, mucoadhesión y la inyectabilidad junto con la posibilidad de controlar la transición de fase según los cambios en el ambiente, ya sea pH, temperatura o concentración iónica, juegan un papel importante en el desarrollo de estos para para aplicaciones biomédicas como la liberación controlada de fármacos [57–60].

Li et al. [61] sintetizaron un hidrogel que combina una parte orgánica e inorgánica, como parte orgánica N-isopropilacrilamida (NIPAM) y N,N'-metileno doble acrilamida (MBA) y como la parte inorgánica atapulgita (ATP) donde observaron que la liberación del ciprofloxacino fue favorecida con una mayor cantidad de ATP en el hidrogel, la cual tomó alrededor de 6 horas, además que presentó una sensibilidad térmica.

Guari et al. [62] desarrollaron un film de hidrogel cuaternario con dos polímeros naturales, quitosano y goma guar junto con dos polímeros sintéticos para mejorar sus propiedades mecánicas. Reportaron que la inclusión del ligando disminuía la capacidad de hinchar

con el agua de 170 a 70 g/g. Su material fue sensible al cambio del pH, siendo mayor su hinchazón en pH ácido. La liberación del CIP se simuló en un buffer de fosfatos (PBS) y en líquido intestinal sintético (SIF). Encontrando que la liberación se realizaba de manera continua, alrededor de 15% en los primeros 10 minutos y liberando el 100% a los 90 min en PBS mientras que la liberación en SIF se completó en 70 min.

Otros estudios han incorporado polímeros orgánicos, como Singh y Kumar [63] que lograron un hidrogel biocompatible a partir de goma de moringa oleífera y ácido acrílico, con características antioxidantes y sensibles al cambio de pH. La liberación de ciprofloxacino fue mejor en PBS y se prolongó por 24 horas. Prusty et al. [64] sintetizaron un hidrogel a base de proteína de soja, en el que además incorporaron nanopartículas de plata, todo por medio de una síntesis química a condiciones suaves. La liberación de ciprofloxacino fue mayor a un pH 7.4 en PBS con respecto a pH ácidos y favorecida con la presencia de las nanopartículas de plata con respecto al hidrogel base, pasando de 75% a 95%. Este hecho lo relacionaron con el aumento de la capacidad hidrófila del hidrogel que a su vez permite la difusión del ciprofloxacino en la matriz. Por su parte Singh et al. [65] partieron de cáscara de Psyllium o Ispágula, logrando un hidrogel con liberación de ciprofloxacino hasta por 24 horas en un pH ácido, demostrando que es biocompatible y además presenta buenas propiedades de mucoadhesión por lo que sería buen candidato en tratamientos en el sistema tracto intestinal. Otros estudios han demostrado la posibilidad de obtener hidrogeles para la liberación de ciprofloxacino en condiciones ácidas, similar al tracto intestinal, a partir de goma esterculia, iota-carragenina, gelatina de goma guar carboximetilada [66–69] (Figura 5).

Ebrahimi y Salavaty [70] sintetizaron un hidrogel a partir de acrilamida y ácido acrílico con un método ultrasónico, logrando que fuera sensible al pH con una mayor liberación de ciprofloxacino a pH básico, hasta por 90 minutos.

Prasad Dewangan et al. [71] sintetizaron un hidrogel a partir de polímeros sintéticos que presenta propiedades tixotrópicas, es decir, que cambia a fase líquida tras recibir energía mecánica, como la agitación, y al término de la misma empieza a gelificar, lo cual es interesante para la inyectabilidad del hidrogel. Además, observaron que la carga y liberación de ciprofloxacino se realizaba en un tiempo de hasta 24 horas y que al variar la concentración inicial del fármaco se modificaba el porcentaje total de liberación del mismo, ya que a su vez el mismo era capaz de influir en la densidad de la matriz polimérica como en la fuerza del gel.

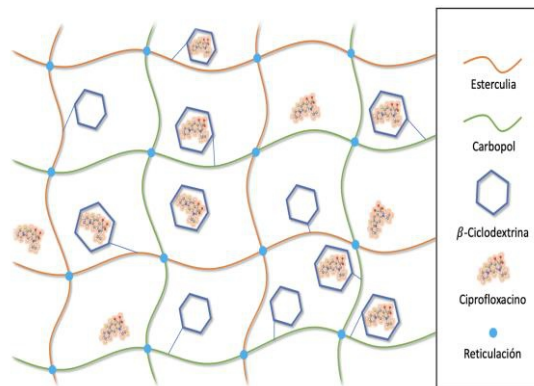


Figura 5. Representación del Ciprofloxacino cargado en hidrogeles de β -Ciclodextrina/esterculia/carbopol.

Por otro lado, García et al. [72] han reportado la síntesis de un hidrogel a partir de un monómero dentrítico que, además contar con características de biocompatibilidad, se considera una alternativa para un portador inteligente de fármacos. Detectaron que la presencia de iones Na^+ y Cl^- incrementa la cantidad de liberación del ciprofloxacino en las 24 horas del experimento por lo que los fluidos biológicos con composición salina podrían promover la liberación del mismo.

Steffensen et al. [73] sintetizaron hidrogeles a altas presiones a base de silicona, en formato de discos, los cuáles cargados con ciprofloxacino lograron una inhibición de crecimiento bacteriano de *S. aureus* en un radio de 24 mm.

5. Otros materiales de interés

Además de los expuestos en las secciones anteriores, se han descrito en literatura otros nanomateriales de interés con diversas aplicaciones biomédicas. Es el caso de nanopartículas poliméricas biodegradables cargadas con ciprofloxacino que, en sinergia con la técnica del electrospinning utilizada para su preparación, permite una liberación sostenida del antibiótico y puede ser útil en el tratamiento de infecciones locales como la de oído [74]. Otros nanomateriales ROS-sensitivos han resultado ser de especial utilidad en infecciones del tracto urinario que están estrechamente asociadas al estrés oxidativo. Este grupo de sistemas de liberación que engloba diferentes materiales y formas de síntesis podrían ser una alternativa a la liberación de ciprofloxacino de formar más sostenida, pudiendo espaciar las dosis y minimizando de esta forma los efectos adversos del antibiótico [75]. Además, la incorporación de ciprofloxacino en nanopartículas de oro también está siendo estudiada para la administración controlada de ciprofloxacino, pudiendo ser útiles en ciertas infecciones

resistentes a otros antibióticos como los beta-lactámicos y debido a la buena biocompatibilidad que parecen tener [76]. La síntesis de nanopartículas de almidón preparadas a partir de almidón comercial mediante un método de emulsificación y posterior cross-linking con STMP (trimetafosfato de sodio) han dado como resultado hasta un 40% de carga de CIP siguiendo un método de recubrimiento [77]. Las formulaciones de ciprofloxacino sobre nanopartículas lipídicas sólidas, especialmente las preparadas con ácido esteárico, presentaron el efecto burst más potente (la cantidad de medicamento liberada de forma inmediata) así como la tasa de liberación más rápida, favoreciendo el efecto antibacteriano del ciprofloxacino [78]. Además, para el tratamiento de la fibrosis quística pulmonar producida por *Pseudomonas aeruginosa*, se ha propuesto la utilización de ciprofloxacino cargado en nanopartículas derivadas del ácido poliglicólico, especialmente el PLGA (poli lático-glicólico), demostrando una buena tasa de encapsulación del medicamento, con elevada biodegradabilidad y biocompatibilidad de los compuestos [79]. Las nanopartículas de óxido de Zinc (ZnO) también parecen ser útiles en el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, aumentando la actividad antibacteriana de manera dosis-dependiente [80].

6. Conclusiones y perspectivas futuras

El desarrollo de la nanotecnología en las últimas décadas ha servido para el desarrollo y proliferación de sistemas de liberación controlada de ciprofloxacino, con potenciales aplicaciones en el campo de la biomedicina. Se han descrito que materiales basados en MOFs, sílice, hidrogeles y nanocomposites pueden ser de gran aplicabilidad en el tratamiento de enfermedades óseas, dentales, pulmonares y relacionadas con el tracto intestinal y urinario. Esto es favorecido por sus características fisicoquímicas fácilmente optimizables y morfologías especiales que aumentan su adaptabilidad en determinados entornos biológicos. Sin embargo, los actuales sistemas de liberación basados en nanomateriales poseen numerosas similitudes entre ellos, teniendo perfiles de liberación de fármaco pronunciados durante la primera etapa y más estables a intervalos largos. Entre los distintos sistemas presentados la principal diferencia radica en el tipo de material de origen que los conforman y en el tiempo total de liberación y carga del medicamento. Además, en muy pocos casos se llega a la realización de estudios finales en humanos para su posterior comercialización, quedándose en etapas previas de estudios con animales o simplemente en test de inhibición bacteriana. Como se ha descrito en la presente revisión bibliográfica, es muy importante la investigación, desarrollo y optimización de nuevos nanomateriales “inteligentes” capaces de dosificar medicamentos sobre las células objetivo, pero también se hace crucial el estudio de su seguridad y capacidad para superar las barreras biológicas del cuerpo

humano, de modo que deriven en un tratamiento clínico eficaz para el paciente.

7. Agradecimientos

Los autores están agradecidos por el soporte financiero del proyecto: Nanomateriales funcionalizados para su aplicación en procesos de desalación y depuración de aguas” con referencia: P18-RT-4193, financiado por la Junta de Andalucía y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

8. Referencias

1. JF. Beledo, AM. Martínez, and J. Armijo, “Farmacología humana - 6th Edition,” 2013. <https://www.elsevier.com/books/farmacologia-humana/florez-beledo/978-84-458-2316-3> (accessed Jan. 20, 2022).
2. D. K. Terp and M. J. Rybak, “Ciprofloxacino,” <http://dx.doi.org/10.1177/1060028087021007-801>, vol. 21, no. 7–8, pp. 568–574, Feb. 2017, doi: 10.1177/1060028087021007-801.
3. GF. Zhang, X. Liu, S. Zhang, B. Pan, and ML. Liu, “Ciprofloxacino derivatives and their antibacterial activities,” *European journal of medicinal chemistry*, vol. 146, pp. 599–612, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.EJMECH.2018.01.078.
4. World Health Organization, “World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List,” Geneva, 2021.
5. ClinCalc LLC, “Ciprofloxacino, ClinCalc DrugStats Database, Version 2021.10,” 2021. <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Ciprofloxacino> (accessed Jan. 22, 2022).
6. T. Thai, B. H. Salisbury, and P. M. Zito, “Ciprofloxacino,” *StatPearls*, Nov. 2021, Accessed: Jan. 20, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535454/>
7. JA. Balfour and D. Faulds, “Oral ciprofloxacino: a pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of serious infections,” *PharmacoEconomics*, vol. 3, no. 5, pp. 398–421, 1993, doi: 10.2165/00019053-199303050-00007.
8. R. Fass, “Ciprofloxacino. Best use of this new broad-spectrum antibiotic,” *Postgraduate medicine*, vol. 87, no. 8, 1990, doi: 10.1080/00325481.1990.11704677.
9. T. Bergan, A. Dalhoff, and R. Rohwedder, “Pharmacokinetics of ciprofloxacino,” *Infection* 1988 16:1, vol. 16, no. 1, pp. S3–S13, Jan. 1988, doi: 10.1007/BF01650500.
10. D. M. Campoli-Richards, J. P. Monk, A. Price, P. Benfield, P. A. Todd, and A. Ward, “Ciprofloxacino,” *Drugs*, vol. 35, no. 4, pp. 373–447, Apr. 1988, doi: 10.2165/00003495-198835040-00003.
11. A. Rehman, WM. Patrick, and IL. Lamon, “Mechanisms of ciprofloxacino resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: new approaches to an old problem,” *Journal of medical microbiology*, vol. 68, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2019, doi: 10.1099/JMM.0.000873.
12. CC. Sanders, “Ciprofloxacino: in vitro activity, mechanism of action, and resistance,” *Reviews of infectious diseases*, vol. 10, no. 3, pp. 516–527, 1988, doi: 10.1093/CLINIDS/10.3.516.

13. C.J. Thomson, "The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective," *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 43 Suppl A, no. SUPPL. A, pp. 31–40, 1999, doi: 10.1093/JAC/43.SUPPL_1.31.
14. M. LeBel, "Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions," *Pharmacotherapy*, vol. 8, no. 1, pp. 3–30, 1988, doi: 10.1002/J.1875-9114.1988.TB04058.X.
15. P. Schacht, G. Arcieri, and R. Hullmann, "Safety of oral ciprofloxacin. An update based on clinical trial results," *The American Journal of Medicine*, vol. 87, no. 5 SUPPL. 1, Nov. 1989, doi: 10.1016/0002-9343(89)90033-8.
16. G.M. Arcieri et al., "Safety of intravenous ciprofloxacin. A review," *The American journal of medicine*, vol. 87, no. 5A, Nov. 1989, doi: 10.1016/0002-9343(89)90032-6.
17. D. Balarak, F. K. Mostafapour, and H. Azarpira, "Adsorption Kinetics and Equilibrium of Ciprofloxacin from Aqueous Solutions Using Corylus avellana (Hazelnut) Activated Carbon," *Journal of Pharmaceutical Research International*, vol. 13, no. 3, pp. 1–14, Sep. 2016, doi: 10.9734/BJPR/2016/29357.
18. A. Abioye, A. Sanyaolu, P. Dudzinska, A.A. Adepoju-Bello, and H.A.B. Coker, "Chitosan-induced Synergy for Extended Antimicrobial Potency and Enhanced In Vitro Drug Release of Free Base Ciprofloxacin Nanoplexes," *Pharmaceutical nanotechnology*, vol. 8, no. 1, pp. 33–53, Nov. 2020, doi: 10.2174/2211738570666191021102256.
19. T. Takagi, C. Ramachandran, M. Bermejo, S. Yamashita, L. X. Yu, and G. L. Amidon, "A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan," 2006, doi: 10.1021/mp0600182.
20. Y. Kawabata, K. Wada, M. Manabu Nakatani, S. Yamada, and S. Onoue, "Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications," *International journal of pharmaceutics*, vol. 420, no. 1, pp. 1–10, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2011.08.032.
21. Dajun D. Sun and Ping I.Le, "Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers," *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, vol. 211, pp. 85–93, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.JCONREL.2015.06.004.
22. D.A. Talan, K.G. Naber, J. Palou, and D. Elkharrat, "Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections," *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 23 Suppl 1, no. SUPPL. 1, pp. S54–66, Mar. 2004, doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2003.12.005.
23. M. N. Reddy, K. K. Cheralathan, and S. Sasikumar, "In vitro bioactivity and drug release kinetics studies of mesoporous silica-biopolymer composites," *Journal of Porous Materials*, vol. 6, no. 22, pp. 1465–1472, Dec. 2015, doi: 10.1007/S10934-015-0027-5.
24. Y. H. Yun, B. K. Lee, and K. Park, "Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation," *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, vol. 219, p. 2, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.JCONREL.2015.10.005.
25. C. B. García-Reyes, J. J. Salazar-Rábago, M. Sánchez-Polo, M. Loredó-Cancino, and R. Leyva-Ramos, "Ciprofloxacin, ranitidine, and chlorphenamine removal from aqueous solution by adsorption. Mechanistic and regeneration analysis," *Environmental Technology and Innovation*, vol. 24, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.eti.2021.102060.
26. Yechezkel Barenholz, "Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned," *Journal of Controlled Release*, vol. 160, no. 2, pp. 117–134, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.JCONREL.2012.03.020.
27. K. Yang, Q. Sun, F. Xue, and D. Lin, "Adsorption of volatile organic compounds by metal-organic frameworks MIL-101: Influence of molecular size and shape," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 195, pp. 124–131, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.JHAZMAT.2011.08.020.
28. V. C. Ramos, W. Han, X. Zhang, S. Zhang, and K. L. Yeung, "Supported ionic liquids for air purification," *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, vol. 25, Elsevier B.V., Oct. 01, 2020, doi: 10.1016/j.cogsc.2020.100391.
29. C.Y. Sun, C. Qin, X.L. Wang, and Z.M. Su, "Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems," *Expert opinion on drug delivery*, vol. 10, no. 1, pp. 89–101, Jan. 2013, doi: 10.1517/17425247.2013.741583.
30. M. N. Hasan, A. Bera, T. K. Maji, and S. K. Pal, "Sensitization of nontoxic MOF for their potential drug delivery application against microbial infection," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 523, p. 120381, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.ICA.2021.120381.
31. H. Nabipour, M. H. Sadr, and G. R. Bardajee, "Synthesis and characterization of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with ciprofloxacin and their applications as antimicrobial agents," *New Journal of Chemistry*, vol. 41, no. 15, pp. 7364–7370, Jul. 2017, doi: 10.1039/C7NJ00606C.
32. M. Nasrabadi, M. A. Ghasemzadeh, and M. R. Z. Monfared, "The preparation and characterization of UiO-66 metal-organic frameworks for the delivery of the drug ciprofloxacin and an evaluation of their antibacterial activities," *New Journal of Chemistry*, vol. 43, no. 40, pp. 16033–16040, Oct. 2019, doi: 10.1039/C9NJ03216A.
33. M. Esfahanian, M.A. Ghasemzadeh, and S.M.H. Razavian, "Synthesis, identification and application of the novel metal-organic framework Fe₃O₄@PAA@ZIF-8 for the drug delivery of ciprofloxacin and investigation of antibacterial activity," *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, vol. 47, no. 1, pp. 2024–2030, Dec. 2019, doi: 10.1080/21691401.2019.1617729.
34. S. Sohrabzadeh, Z. Poursafar, and A. Asadollahi, "Synthesis of novel core@shell of MgAl layered double hydroxide @ porous magnetic shell (MgAl-LDH@PMN) as carrier for ciprofloxacin drug," *Applied Clay Science*, vol. 190, p. 105586, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.CLAY.2020.105586.
35. M. D. Olawale, A. C. Tella, J. A. Obaleye, and J. S. Olatunji, "Synthesis, characterization and crystal structure of a copper-glutamate metal organic framework (MOF) and its adsorptive removal of ciprofloxacin drug from aqueous solution," *New Journal of Chemistry*, vol. 44, no. 10, pp. 3961–3969, Mar. 2020, doi: 10.1039/D0NJ00515K.

36. P. Singh, S. Srivastava, and S. K. Singh, "Nanosilica: Recent Progress in Synthesis, Functionalization, Biocompatibility, and Biomedical Applications," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 5, no. 10, pp. 4882–4898, Oct. 2019, doi: 10.1021/ACSBOMATERIALS.9B00464.
37. P. Araichimani et al., "Amorphous silica nanoparticles derived from biowaste via microwave combustion for drug delivery," *International Journal of Applied Ceramic Technology*, vol. 18, no. 3, pp. 583–589, May 2021, doi: 10.1111/IJAC.13693.
38. E. A. Hussein and S. H. Kareem, "Baghdad Science Journal Mesoporous Silica Nanoparticles as a System for Ciprofloxacin Drug Delivery; Kinetic of Adsorption and Releasing," 2021, doi: 10.21123/bsj.2021.18.2.0357.
39. S. Belbekhouche et al., "Fabrication of large pore mesoporous silica microspheres by salt-assisted spray-drying method for enhanced antibacterial activity and pancreatic cancer treatment," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 590, p. 119930, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119930.
40. I. Gessner et al., "Hollow silica capsules for amphiphilic transport and sustained delivery of antibiotic and anticancer drugs," *RSC Advances*, vol. 8, no. 44, pp. 24883–24892, Jul. 2018, doi: 10.1039/C8RA03716G.
41. Y. Zhang et al., "Multifunctional Zn doped hollow mesoporous silica/polycaprolactone electrospun membranes with enhanced hair follicle regeneration and antibacterial activity for wound healing," *Nanoscale*, vol. 11, no. 13, pp. 6315–6333, Mar. 2019, doi: 10.1039/C8NR09818B.
42. S. Hashemikia, F. Farhangpazhouh, M. Parsa, M. Hasan, A. Hassanzadeh, and M. Hamidi, "Fabrication of ciprofloxacin-loaded chitosan/polyethylene oxide/silica nanofibers for wound dressing application: In vitro and in vivo evaluations," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 597, p. 120313, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2021.120313.
43. A. M. Hezma, T. A. Elkhooly, and G. S. El-Bahy, "Fabrication and characterization of bioactive chitosan microspheres incorporated with mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications," *Journal of Porous Materials* 2019 27:2, vol. 27, no. 2, pp. 555–562, Dec. 2019, doi: 10.1007/S10934-019-00837-4.
44. Z. Sobhani, SM. Samani, H. Montaseri, and E. Khezri, "Nanoparticles of Chitosan Loaded Ciprofloxacin: Fabrication and Antimicrobial Activity," *Advanced pharmaceutical bulletin*, vol. 7, no. 3, pp. 427–432, 2017, doi: 10.15171/APB.2017.051.
45. A. Korzeniowska, W. Strzempek, W. Makowski, E. Menaszek, W. J. Roth, and B. Gil, "Incorporation and release of a model drug, ciprofloxacin, from non-modified SBA-15 molecular sieves with different pore sizes," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 294, p. 109903, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2019.109903.
46. W. R. D. N. Sousa et al., "Ciprofloxacin Adsorption on ZnO Supported on SBA-15," *Water, Air, & Soil Pollution* 2018 229:4, vol. 229, no. 4, pp. 1–12, Mar. 2018, doi: 10.1007/S11270-018-3778-1.
47. E.-S. Ghaith and S. Connolly, "Evaluation of mesoporous SBA-15 for the controlled delivery of ciprofloxacin hydrochloride," <http://dx.doi.org/10.1680/bbn.14.00002>, vol. 3, no. 4, pp. 199–207, May 2015, doi: 10.1680/BBN.14.00002.
48. G. F. Andrade et al., "Mesoporous silica SBA-16/hydroxyapatite-based composite for ciprofloxacin delivery to bacterial bone infection," *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 2017 85:2, vol. 85, no. 2, pp. 369–381, Dec. 2017, doi: 10.1007/S10971-017-4557-Y.
49. Y. Zhang, C. Huang, and J. Chang, "Ca-Doped mesoporous SiO₂/dental resin composites with enhanced mechanical properties, bioactivity and antibacterial properties," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 6, no. 3, pp. 477–486, Jan. 2018, doi: 10.1039/C7TB02864D.
50. R. Lensing et al., "Efficacy of nanoporous silica coatings on middle ear prostheses as a delivery system for antibiotics: an animal study in rabbits," *Acta biomaterialia*, vol. 9, no. 1, pp. 4815–4825, 2013, doi: 10.1016/J.ACTBIO.2012.08.016.
51. N. Ehlert, P. P. Mueller, M. Stieve, T. Lenarz, and P. Behrens, "Mesoporous silica films as a novel biomaterial: applications in the middle ear," *Chemical Society Reviews*, vol. 42, no. 9, pp. 3847–3861, Apr. 2013, doi: 10.1039/C3CS35359A.
52. N. Ehlert et al., "Mesoporous silica coatings for controlled release of the antibiotic ciprofloxacin from implants," *Journal of Materials Chemistry*, vol. 21, no. 3, pp. 752–760, Dec. 2010, doi: 10.1039/C0JM01487G.
53. A. Skwira, A. Szewczyk, and M. Prokopowicz, "The Effect of Polydimethylsiloxane-Ethylcellulose Coating Blends on the Surface Characterization and Drug Release of Ciprofloxacin-Loaded Mesoporous Silica," *Polymers*, vol. 11, no. 9, 2019, doi: 10.3390/POLYM11091450.
54. X. J. Ji et al., "Corrosion resistance and tunable release of ciprofloxacin-loaded multilayers on magnesium alloy: Effects of SiO₂ nanoparticles," *Applied Surface Science*, vol. 508, p. 145240, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.APSUSC.2019.145240.
55. A. Skwira et al., "Silica-Polymer Composites as the Novel Antibiotic Delivery Systems for Bone Tissue Infection," *Pharmaceutics* 2020, Vol. 12, Page 28, vol. 12, no. 1, p. 28, Dec. 2019, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS12010028.
56. M. Bahram, N. Mohseni, and M. Moghtader, "An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications," in *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*, IntechOpen, 2016. doi: 10.5772/64301.
57. A. K. Gaharwar, N. A. Peppas, and A. Khademhosseini, "Nanocomposite hydrogels for biomedical applications," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 111, no. 3, pp. 441–453, Mar. 2014, doi: 10.1002/BIT.25160.
58. R. Dimatteo, N. J. Darling, and T. Segura, "In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 127, pp. 167–184, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.ADDR.2018.03.007.
59. A. S. Hoffman, "Hydrogels for biomedical applications," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. SUPPL., pp. 18–23, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.ADDR.2012.09.010.
60. M. E. Wechsler, R. E. Stephenson, A. C. Murphy, H. F. Oldenkamp, A. Singh, and N. A. Peppas, "Engineered microscale hydrogels for drug delivery,

- cell therapy, and sequencing,” *Biomedical Microdevices* 2019 21:2, vol. 21, no. 2, pp. 1–15, Mar. 2019, doi: 10.1007/S10544-019-0358-0.
61. X. X. Li et al., “Synthesis of attapulgitte/N-isopropylacrylamide and its use in drug release,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 45, pp. 170–175, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.msec.2014.08.056.
 62. Z. H. Ghauri et al., “Development and evaluation of pH-sensitive biodegradable ternary blended hydrogel films (chitosan/guar gum/PVP) for drug delivery application,” *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 21255, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-00452-x.
 63. B. Singh and A. Kumar, “Network formation of Moringa oleifera gum by radiation induced crosslinking: Evaluation of drug delivery, network parameters and biomedical properties,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 108, pp. 477–488, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.041.
 64. K. Prusty, A. Biswal, S. B. Biswal, and S. K. Swain, “Synthesis of soy protein/polyacrylamide nanocomposite hydrogels for delivery of ciprofloxacin drug,” *Materials Chemistry and Physics*, vol. 234, pp. 378–389, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.matchemphys.2019.05.038.
 65. B. Singh, J. S. Kanwar, and P. Kumari, “Modification of Dietary Fiber Psyllium with Poly(vinyl pyrrolidone) through Network Formation for Use in Slow Drug Delivery Application,” *Polymer Science - Series B*, vol. 60, no. 3, pp. 331–348, May 2018, doi: 10.1134/S156009041803017X.
 66. B. Singh, L. Varshney, and V. Sharma, “Design of sterile mucoadhesive hydrogels for use in drug delivery: Effect of radiation on network structure,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 121, pp. 230–237, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.06.020.
 67. J. R. Padhi, D. Nayak, A. Nanda, P. R. Rauta, S. Ashe, and B. Nayak, “Development of highly biocompatible Gelatin & i-Carrageenan based composite hydrogels: In depth physiochemical analysis for biomedical applications,” *Carbohydrate Polymers*, vol. 153, pp. 292–301, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.07.098.
 68. B. Singh, A. Dhiman, Rajneesh, and A. Kumar, “Slow release of ciprofloxacin from β -cyclodextrin containing drug delivery system through network formation and supramolecular interactions,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 92, pp. 390–400, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.07.060.
 69. S. K. Ghosh et al., “Semi-interpenetrating hydrogels from carboxymethyl guar gum and gelatin for ciprofloxacin sustained release,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 120, pp. 1823–1833, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.212.
 70. R. Ebrahimi and M. Salavaty, “Controlled drug delivery of ciprofloxacin from ultrasonic hydrogel,” *e-Polymers*, vol. 18, no. 2, pp. 187–195, Feb. 2018, doi: 10.1515/epoly-2017-0123.
 71. R. Prasad Dewangan, S. Kumari, A. Kumar Mahto, A. Jain, and S. Pasha, “Self assembly and hydrogelation of N-terminal modified tetrapeptide for sustained release and synergistic action of antibacterial drugs against methicillin resistant S. aureus,” *Bioorganic Chemistry*, vol. 102, p. 104052, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104052.
 72. M. C. García et al., “A novel gel based on an ionic complex from a dendronized polymer and ciprofloxacin: Evaluation of its use for controlled topical drug release,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 69, pp. 236–246, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.06.071.
 73. S. L. Steffensen et al., “Soft hydrogels interpenetrating silicone—A polymer network for drug-releasing medical devices,” *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 104, no. 2, pp. 402–410, Feb. 2016, doi: 10.1002/JBM.B.33371.
 74. C. Günday et al., “Ciprofloxacin-loaded polymeric nanoparticles incorporated electrospun fibers for drug delivery in tissue engineering applications,” *Drug delivery and translational research*, vol. 10, no. 3, pp. 706–720, Jun. 2020, doi: 10.1007/S13346-020-00736-1.
 75. J. Song, MS. Kook, BH. Kim, YIL. Jeong, and KJ. Oh, “Ciprofloxacin-Releasing ROS-Sensitive Nanoparticles Composed of Poly(Ethylene Glycol)/Poly(D,L-lactide-co-glycolide) for Antibacterial Treatment,” *Materials (Basel, Switzerland)*, vol. 14, no. 15, Aug. 2021, doi: 10.3390/MA14154125.
 76. A. Nawaz et al., “Ciprofloxacin-Loaded Gold Nanoparticles against Antimicrobial Resistance: An In Vivo Assessment,” *Nanomaterials* 2021, Vol. 11, Page 3152, vol. 11, no. 11, p. 3152, Nov. 2021, doi: 10.3390/NANO11113152.
 77. A. Shi, D. Li, H. Liu, B. Adhikari, and Q. Wang, “Effect of drying and loading methods on the release behavior of ciprofloxacin from starch nanoparticles,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 87, pp. 55–61, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2016.02.038.
 78. Gamal A Shazly, “Characterization, In Vitro Release, and Antibacterial Activity Assessment,” 2017, doi: 10.1155/2017/2120734.
 79. N. Günday Türeli et al., “Ciprofloxacin-loaded PLGA nanoparticles against cystic fibrosis P. aeruginosa lung infections,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 117, pp. 363–371, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.EJPB.2017.04.032.
 80. M. Banoee et al., “ZnO nanoparticles enhanced antibacterial activity of ciprofloxacin against Staphylococcus aureus and Escherichia coli,” *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 93B, no. 2, pp. 557–561, May 2010, doi: 10.1002/JBM.B.31615.