



SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN SUPERFICIES DE TITANIO PARA IMPLANTES DENTALES: REVISIÓN NARRATIVA

DRUG DELIVERY SYSTEMS ON TITANIUM SURFACES FOR DENTAL IMPLANTS: A NARRATIVE REVIEW

DR. CARRAZCO ÁVILA PABLO YAEL

 0000-0001-8638-6001


pablocarrazco@uas.edu.mx

DRA. ZAZUETA NIEBLA ARELY JOSEFINA

 0009-0001-0572-4732


arelyzazueta.fo@uas.edu.mx

DR. LÓPEZ GUTIÉRREZ JORGE ARMANDO

 0000-0001-8137-0780

doctorjorgelopez@uas.edu.mx

DR. ROSALES LEAL JUAN IGNACIO

 0000-0002-4575-4098

irosales@ugr.es

DRA. MORALES HERNÁNDEZ MARÍA ENCARNACIÓN*

 0000-0001-7701-6906

maen@ugr.es



Resumen

Objetivo: Analizar las principales estrategias de liberación controlada y entrega dirigida de fármacos desde superficies de titanio, orientadas a inhibir la adhesión bacteriana, prevenir la formación de biopelículas y optimizar la osteointegración en implantología dental. **Método de recolección de datos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos especializadas, incluyendo MEDLINE vía PubMed, Scopus y Embase. Se empleó una combinación de estrategia de términos de búsqueda controlados (Mesh y Emtree) centrados en conceptos clave como “dental implant”, “implant”, “drug delivery systems”, “drug release”, “bacterial adhesión” y “biofilm”. **Desarrollo:** Los hallazgos identifican diversas arquitecturas de recubrimientos, desde modificaciones como nanotubos de TiO_2 y precipitados biomiméticos, hasta sistemas avanzados como nanofibras electrohiladas, hidrogeles, películas y nanopartículas. Se destaca el papel de las nanopartículas orgánicas como vehículos versátiles para la administración focalizada de antibióticos, permitiendo superar las limitaciones de la administración sistémica. **Conclusiones:** Los sistemas liberadores de fármacos constituyen una solución complementaria eficaz para el diseño de implantes bioactivos. El progreso del área depende de la validación *in vivo* y la optimización de la durabilidad de estos recubrimientos para asegurar una traslación clínica efectiva, con el fin de conferir propiedades bactericidas persistentes y garantizar la estabilidad del implante a largo plazo.

Palabras claves(MeSH): Sistemas de Liberación de Fármacos, Implantes Dentales, Titanio, Nanopartículas, biofilm, adhesión bacteriana.



Abstract

Objective: To analyze the primary controlled release and targeted drug delivery strategies from titanium surfaces, aimed at inhibiting bacterial adhesion, preventing biofilm formation, and optimizing osseointegration in dental implantology. **Data Collection Method:** A comprehensive literature search was conducted across specialized databases, including MEDLINE (via PubMed), Scopus, and Embase. A strategic combination of controlled search terms (MeSH and Emtree) was employed, focusing on key concepts such as “dental implant,” “implant,” “drug delivery systems,” “drug release,” “bacterial adhesion,” and “biofilm.” **Development:** The findings identify diverse coating architectures, ranging from physicochemical modifications—such as TiO₂ nanotubes and biomimetic precipitates—to advanced systems like electrospun nanofibers, hydrogels, thin films, and nanoparticles. The role of organic nanoparticles is highlighted as versatile vehicles for localized antibiotic administration, allowing the limitations of systemic delivery to be overcome. **Conclusions:** Drug delivery systems constitute an effective complementary solution for the design of bioactive implants. Progress in the field depends on *in vivo* validation and the optimization of coating durability to ensure effective clinical translation, with the aim of conferring persistent bactericidal properties and guaranteeing long-term implant stability.

Keywords(MeSH): Drug Delivery Systems, Dental Implants, Titanium, Nanoparticles, biofilm, bacterial adhesion.



Introducción

De acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitidas en 2021, la resistencia antimicrobiana se posiciona como uno de los diez desafíos críticos para la salud pública global, fenómeno ocasionado por la prescripción indiscriminada de antibióticos.[1] En el contexto de la implantología oral, la colonización bacteriana se identifica como la causa principal del fracaso biológico temprano de los implantes dentales.[2] Bajo esta premisa, la urgencia por mitigar la resistencia antimicrobiana ha impulsado el desarrollo de estrategias biotecnológicas innovadoras orientadas a la protección de las superficies de titanio.

La literatura científica reporta diversas metodologías de biofuncionalización y recubrimientos superficiales sobre sustratos de titanio con el fin de conferirles propiedades bactericidas intrínsecas. Las tendencias actuales se centran en la liberación controlada de agentes bioactivos mediante recubrimientos liberadores de fármacos (DDs, por sus siglas en inglés *-drug delivery systems-*). Estos recubrimientos buscan optimizar la interacción celular al tiempo que inhiben la formación de biopelículas. Además, la aplicación focalizada de fármacos mediante los DDs representa una alternativa superior a la administración sistémica del fármaco, reduciendo significativamente la toxicidad y los efectos secundarios. [3]

Estos recubrimientos han demostrado una gran eficacia en la carga de diversos compuestos bioactivos, incluyendo factores de crecimiento, proteínas, péptidos y antibióticos convencionales como la vancomicina, gentamicina o daptomicina. No obstante, el espectro terapéutico de estos sistemas se ha expandido hacia la incorporación de agentes antiinflamatorios y analgésicos, tales como el ibuprofeno, paracetamol, doxepina, entre otros.[4–10] Esta versatilidad pone en manifiesto la capacidad de los DDs para actuar como vehículos de transporte y liberación focalizada, adaptándose a las necesidades clínicas.

Sin embargo, la arquitectura del sistema condiciona de forma directa variables críticas como la capacidad de carga y cinética de liberación. Es importante considerar que factores intrínsecos del fármaco como son la



solubilidad, la potencia y su tasa de eliminación influirán en su selección para su integración al DDs. La presente revisión examina los diversos recubrimientos en la entrega focalizada de fármacos implementados en superficies de titanio, analizando desde el uso de biopolímeros sintéticos y naturales hasta matrices degradables que liberan el principio activo tras su exposición al entorno fisiológico.[11]

El panorama de los recubrimientos para implantes dentales es amplio e incluye desde nanotubos de dióxido de titanio e hidrogeles hasta nanofibras electrohiladas y sistemas nanoparticulados. En la presente revisión, se sistematizan las estrategias de vanguardia para la inhibición bacteriana en superficies de implantes de titanio, centrandose el análisis en la naturaleza, el diseño estructural y los procesos de elaboración de los sistemas liberadores de fármacos. Este abordaje busca definir los parámetros de ingeniería química y de materiales necesarios para establecer un frente robusto contra la colonización bacteriana.

Objetivo

Analizar las principales estrategias de liberación controlada y entrega dirigida de fármacos desde superficies de titanio, orientadas a inhibir la adhesión bacteriana, prevenir la formación de biopelículas y optimizar la osteointegración en implantología dental.

Método de Recolección de Datos

El presente estudio se consolidó bajo el diseño de una revisión narrativa de la literatura, orientada a la síntesis y el análisis crítico de la evidencia científica contemporánea relacionada con los sistemas liberadores de fármacos (DDs) aplicados como recubrimientos en implantes dentales. Para garantizar la exhaustividad del proceso, se ejecutó una búsqueda bibliográfica en repositorios de alto impacto, tales como MEDLINE (vía PubMed), Scopus y Embase.

La arquitectura de la búsqueda se fundamentó en la combinación estratégica de descriptores de ciencias de la salud y términos controlados (MeSH y Emtree). Se emplearon operadores booleanos para



interrelacionar conceptos clave, entre los que destacan: “*dental implant*”, “*implant*”, “*drug delivery systems*”, “*drug reléase*”, “*bacterial adhesión*”, “*biofilm*”. La selección de artículos se delimitó a artículos originales y de revisión publicados entre 2015 y 2025, considerando únicamente manuscritos redactados en los idiomas inglés y español.

Para el proceso de cribado y selección de artículos, se establecieron de forma rigurosa los siguientes criterios de exclusión:

- Irrelevancia temática: Documentos que no presentaban una relevancia directa con los objetivos de esta revisión.
- Duplicidad: Registros repetidos entre las diferentes bases de datos consultadas.
- Inaccesibilidad: Publicaciones sin disponibilidad de texto completo para su análisis.
- Obsolescencia: Estudios con fecha de publicación anterior al año 2015, asegurando así la actualidad de la evidencia científica.

Desarrollo

Los recubrimientos en implantología dental están diseñados para la administración focalizada de agentes terapéuticos. Estas plataformas permiten la vectorización de compuestos tanto hidrófilos como hidrófobos, optimizando su solubilidad y biodisponibilidad local. Los DDs desarrollados sobre sustrato de titanio comprenden desde alteraciones de la topografía superficial hasta el ensamblaje de recubrimientos funcionales (fig. 1).

3.1 Modificaciones fisicoquímicas

3.1.1 Nanotubos de dióxido de titanio (TiO₂)

La modificación de la superficie busca potenciar la bioactividad y longevidad del implante. Una estrategia prevalente es el diseño de nanotubos de TiO₂ mediante anodización electroquímica de la superficie. Esta morfología nanoporosa facilita la adsorción física de fármaco a través de procesos de inmersión. No obstante, la cinética de carga y liberación están influenciadas por parámetros arquitectónicos como el



diámetro, la longitud y la relación de aspecto de los nanotubos. Dichas variables estructurales son modulables durante la síntesis al controlar el voltaje, la temperatura y el tiempo de reacción. Es frecuentemente que estos sistemas se combinen con recubrimientos poliméricos como quitosán, alcohol polivinilo o PLGA, los cuales actúan como barrera difusora para regular y prolongar la liberación del principio activo. [7,11–14] Cabe destacar que, aunque los nanotubos poseen propiedades biológicas intrínsecas, su eficacia suele potenciarse mediante la carga de antibióticos para maximizar el espectro antimicrobiano.

3.1.2 Precipitados biomiméticos

Las modificaciones superficiales, tales como el grabado ácido, la abrasión, voladura de plasma, transformación iónica y precipitados biomiméticos están orientados a favorecer la adsorción proteica y la osteointegración del implante dental. En este contexto, los precipitados biomiméticos consisten en el depósito de fases inorgánicas sintéticas que buscan emular los procesos de biomineralización de forma endógena.

El protocolo estándar inicia con pretratamiento alcalino siendo el hidróxido de sodio (NaOH) uno de los más utilizados para inducir una oxidación superficial controlada. La nueva capa modificada promueve la nucleación de cristales de hidroxiapatita al interactuar con fluidos corporales simulados (SBF por sus siglas en inglés *-simulated body fluid-*). La integración de fármacos en estas matrices se logra mediante técnicas de electrodeposición o procesos de solución-gel. Es relevante señalar que estos precipitados actúan como vehículo para antibióticos como vancomicina, combinando la capacidad osteoconductoras del mineral con la potencia bactericida del fármaco incorporado.[15]

3.2 Recubrimientos

3.2.1 Nanofibras electrohiladas

Estos sistemas se distinguen por conformar una estructura de matriz no tejida con altos índices de porosidad, permeabilidad y estabilidad mecánica, lo que facilita su funcionalización superficial. Generalmente,



estas mallas se sintetizan a partir de poli-D, L-lactida-co-glicolida (PLGA) mediante la técnica de electrohilado. La vehiculización del fármaco se logra a través de proceso de adsorción e inmovilización sobre las superficies de las fibras ya conformadas.[11,16]

3.2.2 Películas bidimensionales

El recubrimiento de sustratos de titanio mediante películas delgadas representa una de las estrategias más directas para la implementación de DDs. Estas capas se depositan sobre la superficie empleando metodologías de baja complejidad técnica, tal como la pulverización (*spraying*), función por goteo (*drop casting*) o técnicas de inmersión (*dip coating*), permitiendo una cobertura uniforme que actúa como reservorio del fármaco.[11,17]

3.2.3 Hidrogeles

Este tipo de recubrimiento se definen como redes poliméricas tridimensionales de carácter viscoelástico, estabilizadas mediante entrecruzamientos físicos o químicos de uno o más polímeros. Su principal atributo es la capacidad de absorber grandes cantidades de fluidos acuosos.[18] Debido a su biodegradabilidad, estabilidad en entornos fisiológicos y consistencia mecánica blanda, estos sistemas se utilizan frecuentemente como biomiméticos de la matriz extracelular. Taxonómicamente, los hidrogeles pueden ser clasificados en dos grupos debido a sus propiedades y características. Los hidrogeles estables o químicos son matrices que presentan una red entrecruzada de enlaces covalentes. Mientras que, los hidrogeles reversibles o físicos presentan una red de enlaces secundarios como enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno o fuerzas hidrofóbicas. [19] Su versatilidad ha permitido aplicaciones que van desde apósitos para heridas hasta andamios celulares y vacunas. El desarrollo de estos sistemas puede ser fabricado a partir de materiales naturales como el colágeno, fibrina, ácido hialurónico, alginato o quitosan) o sintético, destacando el alcohol polivinílico (PVA), el polietilenglicol (PEG), el policaprolactona (PCL) y el ácido poliláctico (PLA). [11,20–23]



3.3 Nanopartículas y micropartículas

En el ámbito de la nanomedicina, se establece una distinción dimensional entre nanopartículas (NP) y micropartículas (MP). Diversos autores consideran NP aquellos sistemas en un rango de 1 a 100 nm, aunque se ha reportado que el sistema suele conservar propiedades nanométricas en diámetros mayores. [24–26] Aunque el tamaño del sistema es crucial en la caracterización de este, con frecuencia se buscan tamaños < 300 nm debido a que las partículas menores a 100 nm presentan una captación arterial mayor en comparación con tamaños más grandes > 275 nm.[24,27,28]

La selección de un sistema particulado depende de la compatibilidad fisicoquímica con el principio activo. Un DDS particulado ideal debe garantizar biocompatibilidad, biodegradabilidad y una alta capacidad de encapsulación, protegiendo al fármaco de la degradación prematura y prolongando así su tiempo de circulación sistémica.[29–31] El catálogo de estos sistemas es amplio, pudiéndose encontrar sistemas a base de micelas, liposomas, quantum dots, nanopartículas orgánicas (poliméricas o lipídicas) e inorgánicas basadas en materiales magnéticos como magnetita (óxido de hierro), metales semiconductores como oro o plata, hidrogeles, dendrímeros o nanotubos de carbono.[30–35]

Dentro de esta clasificación, las nanopartículas orgánicas (poliméricas, lipídicas o híbridas) son de especial relevancia para la vehiculización de fármacos debido a su estabilidad y facilidad de caracterización. Estas plataformas permiten la carga de compuestos tanto hidrófilos como hidrófobos, facilitando la liberación de concentraciones terapéuticas en el sitio diana.

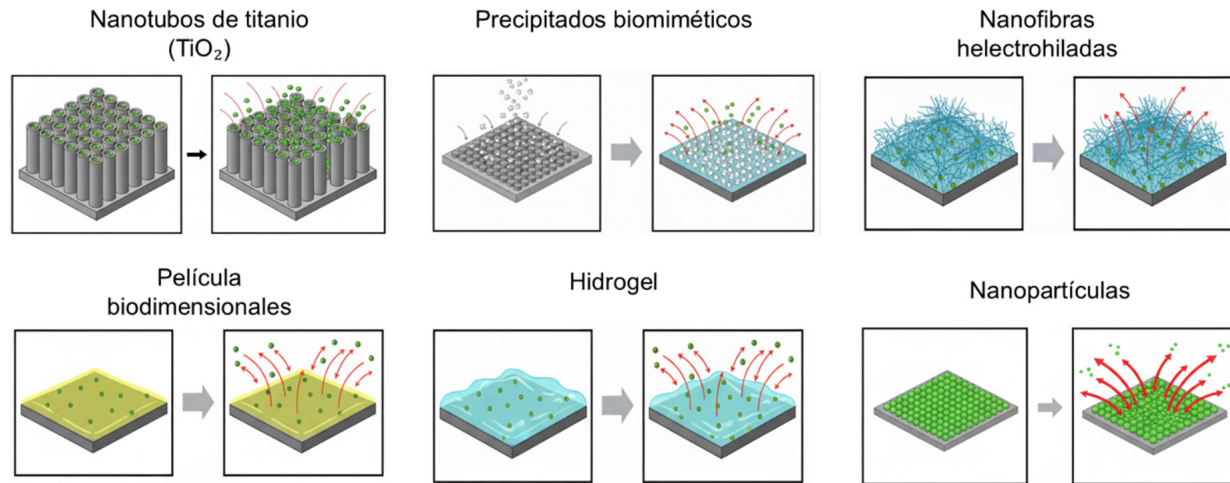


Figura 1. Representación esquemática de los diferentes métodos de recubrimiento y funcionalidad de los sistemas liberadores de fármaco sobre superficies de titanio. Imagen generada mediante inteligencia artificial (Modelo Nano Banana, Google Gemini, 2026).

Conclusiones

El análisis integral de la literatura evidencia que los sistemas de liberación de fármacos (DDs) conforman un ecosistema biotecnológico con un potencial disruptivo en la implantología dental. Estas plataformas permiten la transición de implantes pasivos a dispositivos bioactivos capaces de inhibir la colonización bacteriana y potenciar la osteointegración sin alterar las propiedades mecánicas del sustrato de titanio.

A través de esta revisión, se identifica que la arquitectura del sistema es el determinante crítico de su éxito clínico. Los nanotubos de TiO_2 híbridos con biopolímeros (como PLGA o quitosan) destacan por su capacidad de modular la cinética de liberación y mejorar la respuesta celular. En contraste, tecnologías como las películas delgadas enfrentan retos significativos en cuanto a la reproducibilidad de su espesor y homogeneidad, mientras que las nanofibras electrohiladas, pese a su alta porosidad, presentan una mayor complejidad y coste de manufactura.

La evolución de la nanotecnología en las últimas dos décadas es innegable; el volumen de investigación sobre nanopartículas en repositorios como MEDLINE ha crecido exponencialmente, posicionando a las nanopartículas orgánicas poliméricas como una de las rutas más



viables por su biocompatibilidad y protección del principio activo. No obstante, la traslación efectiva de estos avances a la práctica clínica aún depende de la optimización de la durabilidad de los recubrimientos y de una validación rigurosa mediante modelos *in vivo*. En última instancia, el diseño de DDs precisos y reproducibles representa la estrategia más sólida para enfrentar el desafío global de la resistencia antimicrobiana en el ámbito de la salud oral.

REFERENCIAS

- [1] Resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed February 17, 2026).
- [2] Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudré C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater* 2019;83:37–54. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>.
- [3] Rivera-Hernández G, Antunes-Ricardo M, Martínez-Morales P, Sánchez ML. Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. *Int J Pharm* 2021;600:120478. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120478>.
- [4] Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2004;100:5–28. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010>.
- [5] Castán H, Ruiz MA, Clares B, Morales ME. Design, development and characterization of buccal bioadhesive films of Doxepin for treatment of odontalgia. *Drug Deliv* 2015;22:869–76. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896958>.



- [6] Sanz R, Clares B, Mallandrich M, Suñer-Carbó J, Montes MJ, Calpena AC. Development of a mucoadhesive delivery system for control release of doxepin with application in vaginal pain relief associated with gynecological surgery. *Int J Pharm* 2018;535:393–401. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.027>.
- [7] Ionita D, Bajenaru-Georgescu D, Totea G, Mazare A, Schmuki P, Demetrescu I. Activity of vancomycin release from bioinspired coatings of hydroxyapatite or TiO₂ nanotubes. *Int J Pharm* 2017;517:296–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.062>.
- [8] Misra R, Sahoo SK. Antibacterial activity of doxycycline-loaded nanoparticles. *Methods Enzymol* 2012;509:61–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391858-1.00004-6>.
- [9] Chen X, Zhou J, Qian Y, Zhao LZ. Antibacterial coatings on orthopedic implants. *Mater Today Bio* 2023;19:100586. <https://doi.org/10.1016/J.MTBIO.2023.100586>.
- [10] Pawar V, Topkar H, Srivastava R. Chitosan nanoparticles and povidone iodine containing alginate gel for prevention and treatment of orthopedic implant associated infections. *Int J Biol Macromol* 2018;115:1131–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.166>.
- [11] Barik A, Chakravorty N. Targeted Drug Delivery from Titanium Implants: A Review of Challenges and Approaches. In: Pokorski M, editor. *Trends in Biomedical Research*, vol. 1251, Cham: Springer International Publishing; 2019, p. 1–17. https://doi.org/10.1007/5584_2019_447.
- [12] Ma M, Kazemzadeh-Narbat M, Hui Y, Lu S, Ding C, Chen DDY, et al. Local delivery of antimicrobial peptides using self-organized TiO₂ nanotube arrays for peri-implant infections. *J Biomed Mater Res A* 2012;100:278–85. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33251>.



- [13] Wu B, Tang Y, Wang K, Zhou X, Xiang L. Nanostructured Titanium Implant Surface Facilitating Osseointegration from Protein Adsorption to Osteogenesis: The Example of TiO₂ NTAs. *Int J Nanomedicine* 2022;17:1865–79. <https://doi.org/10.2147/IJN.S362720>.
- [14] Pawlik A, Jarosz M, Syrek K, Sulka GD. Co-delivery of ibuprofen and gentamicin from nanoporous anodic titanium dioxide layers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017;152:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.011>.
- [15] Ionita D, Bajenaru-Georgescu D, Totea G, Mazare A, Schmuki P, Demetrescu I. Activity of vancomycin release from bioinspired coatings of hydroxyapatite or TiO₂ nanotubes. *Int J Pharm* 2017;517:296–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.062>.
- [16] Fathi M, Akbari B, Taheriazam A. Antibiotics drug release controlling and osteoblast adhesion from Titania nanotubes arrays using silk fibroin coating. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019;103:109743. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109743>.
- [17] Corobea MS, Albu MG, Ion R, Cimpean A, Miculescu F, Antoniac IV, et al. Modification of titanium surface with collagen and doxycycline as a new approach in dental implants. *J Adhes Sci Technol* 2015;29:2537–50. <https://doi.org/10.1080/01694243.2015.1073661>.
- [18] Motta I, Soccio M, Guidotti G, Lotti N, Pasquinelli G. Hydrogels for Cardio and Vascular Tissue Repair and Regeneration. *Gels* 2024;10:196. <https://doi.org/10.3390/gels10030196>.
- [19] Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>.



- [20] Sosnik A, Seremeta KP. Polymeric Hydrogels as Technology Platform for Drug Delivery Applications. *Gels* 2017;3:25. <https://doi.org/10.3390/GELS3030025>.
- [21] Nathan KG, Genasan K, Kamarul T. Polyvinyl Alcohol-Chitosan Scaffold for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Application: A Review. *Mar Drugs* 2023;21. <https://doi.org/10.3390/md21050304>.
- [22] Motta I, Soccio M, Guidotti G, Lotti N, Pasquinelli G. Hydrogels for Cardio and Vascular Tissue Repair and Regeneration. *Gels* 2024;10:196. <https://doi.org/10.3390/gels10030196>.
- [23] Ribeiro M, Simões M, Vitorino C, Mascarenhas-Melo F. Hydrogels in Cutaneous Wound Healing: Insights into Characterization, Properties, Formulation and Therapeutic Potential. *Gels* 2024;10:188. <https://doi.org/10.3390/gels10030188>.
- [24] Cerchiara T, Abruzzo A, di Cagno M, Bigucci F, Bauer-Brandl A, Parolin C, et al. Chitosan based micro- and nanoparticles for colon-targeted delivery of vancomycin prepared by alternative processing methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015;92:112–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.004>.
- [25] Kohane DS. Microparticles and nanoparticles for drug delivery. *Biotechnol Bioeng* 2007;96:203–9. <https://doi.org/10.1002/BIT.21301>.
- [26] Arshad I, Kanwal A, Zafar I, Unar A, Mouada H, Razia IT, et al. Multifunctional role of nanoparticles for the diagnosis and therapeutics of cardiovascular diseases. *Environ Res* 2024;242:117795. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117795>.



- [27] de Pinho Neves AL, Milioli CC, Müller L, Riella HG, Kuhnen NC, Stulzer HK. Factorial design as tool in chitosan nanoparticles development by ionic gelation technique. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2014;445:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.12.058>.
- [28] Gan Q, Wang T, Cochrane C, McCarron P. Modulation of surface charge, particle size and morphological properties of chitosan–TPP nanoparticles intended for gene delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005;44:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2005.06.001>.
- [29] Conde J, Dias JT, Grazú V, Moros M, Baptista P V., de la Fuente JM. Revisiting 30 years of biofunctionalization and surface chemistry of inorganic nanoparticles for nanomedicine. *Front Chem* 2014;2:48. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00048>.
- [30] Fernández-Álvarez F, Caro C, García-García G, García-Martín ML, Arias JL. Engineering of stealth (maghemite/PLGA)/chitosan (core/shell)/shell nanocomposites with potential applications for combined MRI and hyperthermia against cancer. *J Mater Chem B* 2021;9:4963–80. <https://doi.org/10.1039/D1TB00354B>.
- [31] Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;66:2–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.009>.
- [32] Kumar S, Dilbaghi N, Saharan R, Bhanjana G. Nanotechnology as emerging tool for enhancing solubility of poorly water-soluble drugs. *Bionanoscience* 2012;2:227–50. <https://doi.org/10.1007/S12668-012-0060-7>.



- [33] Liu Z, Zhu Y, Liu X, Yeung KWK, Wu S. Construction of poly (vinyl alcohol)/poly (lactide-glycolide acid)/vancomycin nanoparticles on titanium for enhancing the surface self-antibacterial activity and cytocompatibility. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017;151:165–77. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.12.016>.
- [34] Mattioli-Belmonte M, Cometa S, Ferretti C, Iatta R, Trapani A, Ceci E, et al. Characterization and cytocompatibility of an antibiotic/chitosan/cyclodextrins nanocoating on titanium implants. *Carbohydr Polym* 2014;110:173–82. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.097>.
- [35] Singh R, Lillard Jr JW. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol* 2009;86:215–23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>.