



Nanopartículas de quitosano: una prometedora estrategia para combatir la resistencia a antimicrobianos

Mauro Donald Saucedo-Plascencia

maurodsaupla@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3619-0120>

Médico Cirujano y Partero,
Estudiante del Doctorado en Farmacología
Universidad de Guadalajara, México

Santiago José Guevara Martínez

sj.guemtz.89@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5629-2864>

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

Adalberto Zamudio-Ojeda

adalberto.zojeda@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-8684-193X>

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías
Departamento de Física,
Universidad de Guadalajara, México

Araceli Castillo-Romero

araceli.castillo@academicos.udg.mx

<https://orcid.org/0000-0002-4461-7673>

Doctora en Ciencias en Biología Celular
Departamento de Microbiología y Patología,
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: maurodsaupla@gmail.com

Artículo recibido 22 enero 2023 Aceptado para publicación: 22 febrero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Saucedo-Plascencia, M. D., Guevara Martínez, S. J., Zamudio-Ojeda, A., & Castillo-Romero, A. (2023). Nanopartículas de quitosano: una prometedora estrategia para combatir la resistencia a antimicrobianos. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 9562-9575. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5078

RESUMEN

La resistencia a antimicrobianos es un problema creciente de salud pública mundial, pues cada vez hay más microorganismos patógenos resistentes a los agentes antimicrobianos tradicionales. Esto ha originado una creciente necesidad por investigar y desarrollar nuevas terapias para combatir a estas cepas resistentes. Las nanopartículas de quitosano se han convertido en una alternativa atractiva y prometedora para solucionar este problema, pues ya se ha demostrado su actividad contra bacterias multirresistentes. Además, como sistemas acarreadores de agentes antimicrobianos para liberación controlada, han demostrado ser una alternativa adecuada a la administración convencional de fármacos. Por tanto, en el presente artículo se resumirá brevemente el estado actual de la investigación en nanopartículas de quitosano aplicada en combatir la resistencia a antimicrobianos.

Palabras clave: *quitosano; nanopartículas; resistencia a antimicrobianos.*

Chitosan nanoparticles: a promising strategy to combat antimicrobial resistance

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a growing global health concern, as many pathogen microorganisms have become resistant to traditional antimicrobial agents. This has led a urging need for the development and research new alternative therapies to combat against this resistant strains. Chitosan nanoparticles have shown to be a promising strategy to overcome this problem, due to their proven antibacterial activity, besides the possibility of carry some antimicrobial agents inside them to enhance the antimicrobial activity. Therefore, this article will summarize briefly the current state on chitosan nanoparticles research to overcome antimicrobial resistance.

Keywords: *chitosan; nanoparticles; antimicrobial resistance.*

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la penicilina, se ha hecho un uso masivo de los antimicrobianos para tratar diversas enfermedades causadas por microorganismos en diversos mamíferos, incluidos los seres humanos y animales de granja y domésticos, así como en la industria agrícola. Lo anterior, ha permitido extender la esperanza de vida de la humanidad y animales, permitir la práctica de la medicina moderna tal y como la conocemos, tener alimentos más seguros para su consumo, controlar las plagas que afectan los cultivos y propiciar mejores condiciones para la vida cotidiana (Christaki et al., 2020; Hutchings et al., 2019). Sin embargo, el uso indiscriminado e injustificado de los antimicrobianos ha provocado una aceleración de los mecanismos de supervivencia y adaptación en bacterias, hongos y virus, por lo que actualmente este problema se encuentra entre una de las prioridades de las autoridades globales en salud (Morrison & Zembower, 2020).

Las bacterias son los microorganismos que más han avanzado en este problema en los últimos años; actualmente existe una serie de bacterias que son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como de prioridad para investigar nuevos tratamientos antibióticos que puedan servir para tratar las infecciones causadas por las mismas. Se destacan como de prioridad crítica a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, y la familia Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos y a cefalosporinas de tercera generación (Tacconelli et al., 2018). En el año 2019 se registraron a nivel mundial más de 4.9 millones de fallecimientos asociados a infecciones intraabdominales, del torrente sanguíneo y de las vías respiratorias inferiores, sobre todo en pacientes hospitalizados; producidas por bacterias resistentes a los principales antibióticos considerados de primera línea, siendo las más mortíferas *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* al producir más de 600,000 fallecimientos, cada una (Murray et al., 2022).

Los acercamientos tradicionales para combatir la resistencia a antimicrobianos no han tenido el éxito suficiente, pues el desarrollo de nuevos antibióticos es poco atractivo para los grandes laboratorios farmacéuticos debido a la rápida evolución de estas cepas resistentes (Boyd et al., 2021). Actualmente, en la fase clínica hay 43 antibióticos catalogados como nuevas entidades terapéuticas, de los cuales 26 son activos contra los patógenos prioritarios de la OMS; solo siete de ellos son considerados innovadores, pues

la mayoría son derivados o agentes ya conocidos con alguna modificación estructural. Desde el 2017 hasta la fecha solo se han aprobado 11 nuevos antibióticos, sin embargo, en su mayoría han carecido de beneficio clínico, pues no han sido más eficaces que su contraparte tradicional, o bien, ya se ha desarrollado resistencia por parte de las bacterias (Tacconelli et al., 2018; World Health Organization, 2021). Por lo tanto, se precisa urgente la investigación de estrategias alternativas que puedan resolver este problema.

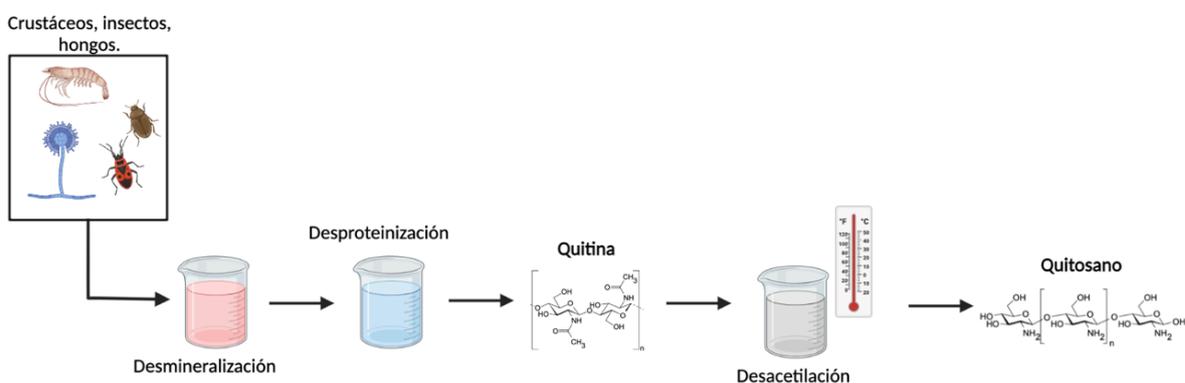
Una de las líneas de investigación que ha mostrado buenos resultados en el tratamiento del agua, en el empaquetamiento de alimentos o como recubrimiento de dispositivos médicos ha sido el uso de los polímeros con actividad antimicrobiana. Incluso, para aplicaciones biológicas, los biopolímeros han resultado más convenientes por su seguridad y su fácil obtención (Jain et al., 2014; Sivakanthan et al., 2020).

El quitosano es un biopolímero derivado de la quitina, un polisacárido natural abundante en el exoesqueleto de crustáceos e insectos (Dutta et al., 2004). Su estructura es similar a la de la quitina, se compone de monómeros de N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina unidos por un enlace glucosídico del tipo Beta-(1-4), sin embargo, es necesario que más del 60% de su estructura esté libre de grupos acetilo para ser llamado quitosano. Al ocurrir esto, la cadena de quitosano queda con grupos funcionales de tipo hidroxilo (-OH) y amino (-NH₂), siendo este último el más importante, pues en medios ácidos se da la protonación del grupo amino presente en cada de las subunidades glucosamina haciéndolo soluble en agua. Su carga predominantemente positiva, es la principal cualidad que explica sus diversas propiedades que se le atribuyen (Gzyra-Jagiela et al., 2020).

Para obtener el quitosano se debe aislar primero a la quitina, pues en los exoesqueletos se encuentra entre capas de minerales, que le dan dureza, y fibras de proteína, que permiten diversas funciones para los artrópodos y crustáceos. De forma general, este aislamiento se puede llevar a cabo mediante métodos químicos y enzimáticos. Los primeros son los más estudiados, pues son la base para la producción en masa en la industria por su facilidad y la utilización de reactivos comunes, mientras que los segundos son los habitualmente preferidos en investigación (Kim, 2011). El primer paso consiste en retirar los minerales que recubren los exoesqueletos, lo cual se logra mediante un tratamiento con una solución ácida, generalmente ácido clorhídrico (HCl). Seguido de eso, se debe retirar las proteínas contenidas en la matriz de los exoesqueletos, lo cual se

logra mediante un tratamiento con una solución alcalina, rutinariamente con hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH). Una vez completado esos pasos, la quitina resultante deberá ser sometida a una solución concentrada de NaOH y a temperaturas mayores a 100°C para poder retirar, en su mayoría, los grupos aceto. Al final este proceso se habrá obtenido quitosano (Pădurețu et al., 2019; Rasweefali et al., 2021; Tsaih & Chen, 2003). El proceso para aislar la quitina y sintetizar quitosano se esquematiza en la figura 1.

Figura 1. Síntesis de quitosano mediante métodos químicos

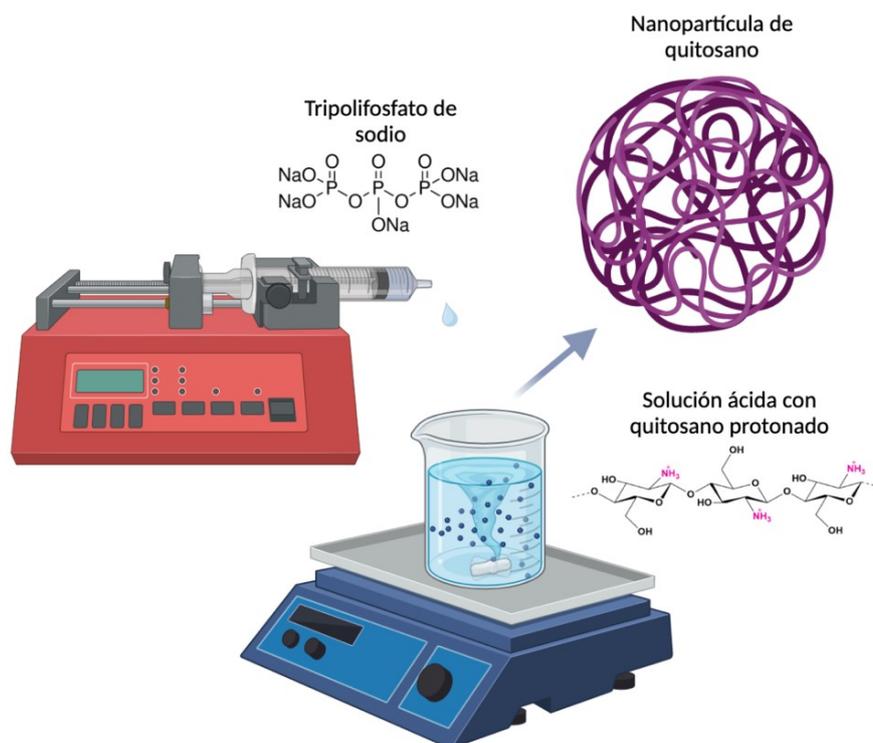


Dentro de las diversas propiedades estudiadas del quitosano, la actividad antimicrobiana es una de las de mayor importancia debido a su habilidad para interactuar con las membranas celulares y otros componentes de diversos microorganismos, esto ocurre como resultado de la atracción entre la carga positiva del quitosano y la carga negativa de las membranas celulares bacterianas, lo que provoca que, tras la unión sostenida en el tiempo, diversos componentes intracelulares tiendan a liberarse debido a un aumento en la permeabilidad de la membrana (Abd El-Hack et al., 2020). Este proceso da como resultado la muerte de las bacterias. Sin embargo, la eficacia del quitosano ha sido limitada debido a su baja solubilidad y biodisponibilidad dentro de organismos vivos, lo que interfiere su liberación en los sitios de infección activa (Singla & Chawla, 2010).

La nanotecnología ofrece un acercamiento prometedor para poder solventar estas limitaciones, pues al polimerizar las cadenas de quitosano ha sido posible lograr estructuras de escala nanométrica, lo que ha permitido mejorar la actividad antimicrobiana, la solubilidad y biodisponibilidad (Begines et al., 2020). Las nanopartículas de quitosano son estructuras que pueden tener dimensiones entre 10 y 1,000 nanómetros de diámetro, según diversos autores, lo que permite una mayor

superficie de contacto con las estructuras bacterianas de la membrana (Begines et al., 2020; Rizeq et al., 2019; Zielinska et al., 2020). Una de las formas más utilizadas para sintetizar estas nanopartículas es la llamada gelación iónica, la cual se basa en utilizar un agente entrecruzante, que hace la función de eslabón entre las cadenas de nuestro polímero, para obtener numerosas partículas esféricas pequeñas en cortos periodos de tiempo (Divya & Jisha, 2018). En la figura 2 se esquematiza la síntesis de nanopartículas de quitosano mediante gelación iónica utilizando tripolifosfato de sodio como entrecruzante.

Figura 2. Síntesis de nanopartículas de quitosano mediante gelación iónica con tripolifosfato de sodio



Las ventajas de utilizar nanopartículas de quitosano con respecto de los antibióticos tradicionales radican en que este polímero es biocompatible, biodegradable y en general no es tóxico, por lo que es bastante seguro de utilizar en animales, seres humanos y en el medio ambiente (Baldrick, 2010). Otra característica de interés es que, gracias a su forma esférica, es posible encapsular diversos agentes antimicrobianos en su interior, lo que incrementaría su eficacia, puesto que las cadenas poliméricas dejan extremos libres hacia el exterior, lo que les permite conservar el mecanismo bactericida de amplio espectro de su forma micro y macroscópica. Estas particularidades han sido

aprovechadas para ser utilizadas como vehículo de diversos agentes antimicrobianos para tratar cepas resistentes a los mismos (Ma et al., 2017).

En bacterias Gram positivas, sobre todo en *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, se han realizado estudios con nanopartículas de quitosano que acarrean ciprofloxacino y claritromicina, donde se ha observado que, en su respectiva combinación, se disminuye la concentración mínima inhibitoria (CMI) en un 50% al compararlo con el uso del antibiótico libre (Ashvini et al., 2019; Marei et al., 2019; Sobhani et al., 2017), e incluso la combinación de dos fármacos cargados en las nanopartículas tenía una disminución de más del 50% de la CMI (Brar et al., 2022). Estos hallazgos sugieren que los antibióticos cargados en estas nanopartículas podrían tener un incremento en su actividad bactericida al tener un posible efecto sinérgico entre sí gracias a los mecanismos de acción en diferentes estructuras bacterianas, así como el efecto adhesivo en la membrana de las bacterias por la interacción entre las cargas opuestas con los extremos libres del quitosano (Ma et al., 2017).

Mientras tanto, en bacterias Gram negativas, se ha demostrado que la interacción electrostática entre los extremos de quitosano cargados positivamente y los grupos fosforilo de los fosfolípidos presentes en la membrana bacteriana causa daños en ésta, lo que favorece la salida de material intracelular (Chung & Chen, 2008; Liu et al., 2004). Este daño se incrementa según su concentración; a concentraciones de 100 µg/mL de nanopartículas de quitosano se han logrado alcanzar más del 97% de inhibición de crecimiento en *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* (Essa et al., 2022). Lo llamativo de este estudio fue que estas tres bacterias mostraban ser productoras de carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido, lo cual las convierte en bacterias prioritarias para la OMS, pues solo algunos antibióticos hospitalarios son útiles contra sus infecciones. Por otro lado, en un estudio realizado en Egipto con otro tipo de bacteria causante de enfermedades nosocomiales lograron observar las zonas de inhibición dependientes de la concentración de nanopartículas en cultivos de *A. baumannii* de hasta 30 mm en cepas resistentes a ticarcilina/ácido clavulánico, meropenem, imipenem, piperacilica/tazobactam, entre otros antibióticos de uso hospitalario reservados como alternativas contra este tipo de bacterias (El-Naggar et al., 2022). Ahora bien, cuando a las nanopartículas de quitosano le son cargados diversos antibióticos se muestra un comportamiento similar al de bacterias Gram positivas, pues también se ha logrado

observar una disminución de la CMI para alcanzar los mismos diámetros de inhibición a comparación de antibióticos tradicionales. Por ejemplo, en *E.coli* se ha podido documentar que las nanopartículas de quitosano cargadas con ciprofloxacino en cepas resistentes han podido incrementar su potencia al disminuir hasta un 50% la CMI a diferencia de cuando se cultiva solo con el antibiótico (Marei et al., 2019; Sobhani et al., 2017). Incluso en *A.baumannii* se ha observado que la combinación de nanopartículas de quitosano con colistina, tigeciclina o meropenem, ha incrementado la susceptibilidad por estos antibióticos por encima del 60% en cepas multirresistentes y extensamente resistentes (Banoub et al., 2021).

Aunque la evidencia actual sobre la utilidad de las nanopartículas de quitosano cargadas con diversos antibióticos parece tener resultados prometedores, es necesaria mayor investigación sobre su seguridad y toxicidad al estar presente en sistemas biológicos. Gracias al entendimiento actual sobre el comportamiento de las nanopartículas en diversos contextos, es posible comprobar los efectos que producirían en los componentes celulares, de entre los cuales se destaca la toxicidad en el desarrollo de embriones de peces cebra, donde se ha podido documentar que la administración de nanopartículas de quitosano puede incrementar la tasa de mortalidad, malformaciones y efectos neurotóxicos, sin embargo, hace falta mayor número de investigaciones en modelos animales de mamíferos para hacer extrapolaciones más adecuadas a los seres humanos (Rizeq et al., 2019). Otros de los efectos tóxicos estudiados sobre estas nanopartículas es la afectación en el sistema inmunológico, pues es posible que en altas concentraciones haya una disminución en la viabilidad de linfocitos, incluso podrían prolongar los tiempos de coagulación al interactuar con alguno de los factores de la coagulación, así como con las plaquetas, lo que podría suponer un riesgo de sangrado en pacientes susceptibles (Jesus et al., 2020). No obstante, se requiere mayor número de estudios para validar estos hallazgos en modelos animales, así como para determinar las concentraciones seguras en que estos posibles efectos tóxicos puedan ser aminorados en la medida de lo posible.

CONCLUSIONES

En conclusión, las nanopartículas de quitosano tienen el potencial de ser una herramienta valiosa para enfrentar a la resistencia a antimicrobianos. No obstante, es necesaria mayor investigación para conocer su seguridad y eficacia ante las diversas infecciones de

microorganismos resistentes. En caso de tener resultados satisfactorios, estas nanopartículas podrían ser utilizadas para desarrollar nuevos agentes antimicrobianos más efectivos contra bacterias resistentes.

LISTA DE REFERENCIAS

- Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Shafi, M. E., Zabermawi, N. M., Arif, M., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., Abd El-Hakim, Y. M., & Al-Sagheer, A. A. (2020). Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *164*, 2726–2744. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.153>
- Ashvini, H. M., Balla, A., & Mutta, S. K. (2019). Clarithromycin-loaded Chitosan Nanoparticles: Preparation, Characterisation and Antibacterial Activity on *Streptococcus pneumoniae*. *Indian Journal of Pharmacological Science*, *81*(2), 302–308. www.ijpsonline.com
- Baldrick, P. (2010). The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *56*(3), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.09.015>
- Banoub, N. G., Saleh, S. E., Helal, H. S., & Aboshanab, K. M. (2021). Antibiotics combinations and chitosan nanoparticles for combating multidrug resistance *acinetobacter baumannii*. *Infection and Drug Resistance*, *14*, 3327–3339. <https://doi.org/10.2147/IDR.S328788>
- Begines, B., Ortiz, T., Pérez-Aranda, M., Martínez, G., Merinero, M., Argüelles-Arias, F., & Alcudia, A. (2020). Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments and future prospects. *Nanomaterials*, *10*(7), 1–41. <https://doi.org/10.3390/nano10071403>
- Boyd, N. K., Teng, C., & Frei, C. R. (2021). Brief Overview of Approaches and Challenges in New Antibiotic Development: A Focus On Drug Repurposing. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.684515>
- Brar, A., Majumder, S., Navarro, M. Z., Benoit-Biancamano, M. O., Ronholm, J., & George, S. (2022). Nanoparticle-Enabled Combination Therapy Showed Superior Activity against Multi-Drug Resistant Bacterial Pathogens in Comparison to Free Drugs. *Nanomaterials*, *12*(13). <https://doi.org/10.3390/nano12132179>

- Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 88(1), 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
- Chung, Y. C., & Chen, C. Y. (2008). Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan. *Bioresource Technology*, 99(8), 2806–2814. <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2007.06.044>
- Divya, K., & Jisha, M. S. (2018). Chitosan nanoparticles preparation and applications. *Environmental Chemistry Letters*, 16(1), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0670-y>
- Dutta, P. K., Kumar Dutta, P., Dutta, J., & Tripathi, V. S. (2004). Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. In *Journal of Scientific & Industrial Research* (Vol. 63). <https://www.researchgate.net/publication/242294346>
- El-Naggar, N. E. A., Shiha, A. M., Mahrous, H., & Mohammed, A. B. A. (2022). Green synthesis of chitosan nanoparticles, optimization, characterization and antibacterial efficacy against multi drug resistant biofilm-forming *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24303-5>
- Essa, E. E., Hamza, D., Khalil, M. M. H., Zaher, H., Salah, D., Alnemari, A. M., Rady, M. H., & Mo`men, S. A. A. (2022). The Antibacterial Activity of Egyptian Wasp Chitosan-Based Nanoparticles against Important Antibiotic-Resistant Pathogens. *Molecules*, 27(21). <https://doi.org/10.3390/molecules27217189>
- Gzyra-Jagiela, K., Peczek, B., Wisniewska-Wrona, M., & Gutowska, N. (2020). Physicochemical Properties of Chitosan and its Degradation Products. In L. van den Broek & C. G. Boeriu (Eds.), *Chitin and Chitosan: properties and applications* (1st ed., Vol. 1, pp. 61–80). John Wiley & Sons Ltd.
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Jain, A., Duvvuri, L. S., Farah, S., Beyth, N., Domb, A. J., & Khan, W. (2014). Antimicrobial Polymers. *Advanced Healthcare Materials*, 3(12), 1969–1985. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400418>

- Jesus, S., Marques, A. P., Duarte, A., Soares, E., Costa, J. P., Colaço, M., Schmutz, M., Som, C., Borchard, G., Wick, P., & Borges, O. (2020). Chitosan Nanoparticles: Shedding Light on Immunotoxicity and Hemocompatibility. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00100>
- Kim, S.-K. (2011). *Chitin, Chitosan, Oligosaccharides and Their Derivatives: Biological Activities and Applications* (S.-K. Kim, Ed.; 1st ed., Vol. 1). CRC Press.
- Liu, H., Du, Y., Wang, X., & Sun, L. (2004). Chitosan kills bacteria through cell membrane damage. *International Journal of Food Microbiology*, 95(2), 147–155. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2004.01.022>
- Ma, Z., Garrido-Maestu, A., & Jeong, K. C. (2017). Application, mode of action, and in vivo activity of chitosan and its micro- and nanoparticles as antimicrobial agents: A review. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 176, pp. 257–265). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.082>
- Marei, N., Elwahy, A. H. M., Salah, T. A., el Sherif, Y., & El-Samie, E. A. (2019). Enhanced antibacterial activity of Egyptian local insects' chitosan-based nanoparticles loaded with ciprofloxacin-HCl. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 262–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.204>
- Morrison, L., & Zembower, T. R. (2020). Antimicrobial Resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 30(4), 619–635. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Pădurețu, C. cezarina, Isopescu, R., Rău, I., Apetroaei, M. R., & Schröder, V. (2019). Influence of the parameters of chitin deacetylation process on the chitosan obtained from crab shell waste. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 36(11), 1890–1899. <https://doi.org/10.1007/s11814-019-0379-7>

- Rasweefali, M. K., Sabu, S., Sunooj, K. v., Sasidharan, A., & Xavier, K. A. M. (2021). Consequences of chemical deacetylation on physicochemical, structural and functional characteristics of chitosan extracted from deep-sea mud shrimp. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 2. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2020.100032>
- Rizeq, B. R., Younes, N. N., Rasool, K., & Nasrallah, G. K. (2019). Synthesis, bioapplications, and toxicity evaluation of chitosan-based nanoparticles. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20225776>
- Singla, A. K., & Chawla, M. (2010). Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects - an update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(8), 1047–1067. <https://doi.org/10.1211/0022357011776441>
- Sivakanthan, S., Rajendran, S., Gamage, A., Madhujith, T., & Mani, S. (2020). Antioxidant and antimicrobial applications of biopolymers: A review. In *Food Research International* (Vol. 136). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109327>
- Sobhani, Z., Samani, S. M., Montaseri, H., & Khezri, E. (2017). Nanoparticles of chitosan loaded ciprofloxacin: Fabrication and antimicrobial activity. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(3), 427–432. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.051>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tsaih, M. L., & Chen, R. H. (2003). The Effect of Reaction Time and Temperature During Heterogenous Alkali Deacetylation on Degree of Deacetylation and Molecular Weight of Resulting Chitosan. *Journal of Applied Polymer Science*, 88(1), 2917–2923.

World Health Organization. (2021). *2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*. World Health Organization.

Zielinska, A., Carreiró, F., Oliveira, A. M., Neves, A., Pires, B., Nagasamy Venkatesh, D., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Silva, A. M., Santini, A., & Souto, E. B. (2020). Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. *Molecules*, 25(16).
<https://doi.org/10.3390/molecules25163731>