

**Nanoportadores híbridos termo/pH sensibles a partir del uso de soportes inorgánicos de magnetita y sílice para la liberación controlada de fármacos antineoplásicos.**

Thermo/pH sensitive hybrid nanocarriers from the use of inorganic supports of magnetite and silica for the controlled release of antineoplastic drugs.

Jorge L. Sánchez-Orozco\*, Luis A. García-Cerda\*, H. Iván Meléndez-Ortiz, Bertha A. Puente-Urbina.

Centro de Investigación en Química Aplicada, Departamento de Materiales Avanzados, Blvd. Enrique Reyna Hermosillo #140, 25294, Saltillo, Coahuila, México

\*Correo de autor de correspondencia:

[jorge.sanchez.ps@ciqa.edu.mx](mailto:jorge.sanchez.ps@ciqa.edu.mx)

[luis.garcia@ciqa.edu.mx](mailto:luis.garcia@ciqa.edu.mx)

## Resumen

Actualmente, existe una gran necesidad de preparar nanoportadores de fármacos antineoplásicos efectivos en la entrega selectiva del fármaco para mejorar su eficiencia terapéutica. Como resultado, se han diseñado nanoportadores híbridos mediante la conjugación de polímeros inteligentes con nanomateriales inorgánicos. Esto se debe a que la combinación de dos o más materiales puede mejorar sus propiedades y crear materiales con cualidades nuevas, únicas y superiores. Por lo tanto, aquí se presenta una breve revisión sobre el diseño de nanoportadores de fármacos antineoplásicos a partir de la conjugación de polímeros inteligentes con nanopartículas de magnetita (NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) y nanopartículas de sílices mesoporosas (MSN).

**Palabras Clave:** Nanoportadores; magnetita; sílices mesoporosas; polímeros inteligentes; fármacos antineoplásicos.

## Abstract

Currently, there is a great need to prepare effective antineoplastic drug nanocarriers in selective drug delivery to improve therapeutic efficiency. As a result, hybrid nanocarriers have been designed by conjugating smart polymers with inorganic nanomaterials. This is because the combination of two or more materials can enhance their properties and create materials with new, unique, and superior qualities. Therefore, here it is presented a brief review on the design of antineoplastic

drug nanocarriers from the conjugation of smart polymers with magnetite nanoparticles (NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) and mesoporous silica nanoparticles (MSN).

**Keywords:** Nanocarriers; magnetite; mesoporous silica; smart polymers; antineoplastic drugs.

## 1. Introducción

El cáncer es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad que se produce cuando las células normales adquieren una serie de mutaciones, lo que resulta en una proliferación celular descontrolada (Bray y col., 2020). La terapia tradicional contra el cáncer se basa en la administración de fármacos antineoplásicos por vía intravenosa, la cual es ineficaz y puede tener efectos secundarios negativos. Actualmente, se ha reportado la preparación de diferentes sistemas a partir del uso de los nanomateriales como alternativas para el tratamiento del cáncer (Sriraman y col., 2014). Los componentes orgánicos e inorgánicos que se han empleado típicamente para preparar estos sistemas de administración de fármacos han sido capaces de cargar y liberar cantidades específicas de fármacos de manera controlada. Dentro de estos sistemas se encuentran las MSN (Hu y col., 2014), NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> y la conjugación de estos materiales inorgánicos con polímeros de respuesta al pH y temperatura (Yang y col., 2013).

Por lo tanto, esta revisión se centra en la investigación de nuevos nanoportadores para la entrega controlada de fármacos antineoplásicos, específicamente, el diseño de nuevos nanoportadores híbridos inteligentes a partir de la conjugación de  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$  y MSN con polímeros estímulo-sensibles al pH y temperatura.

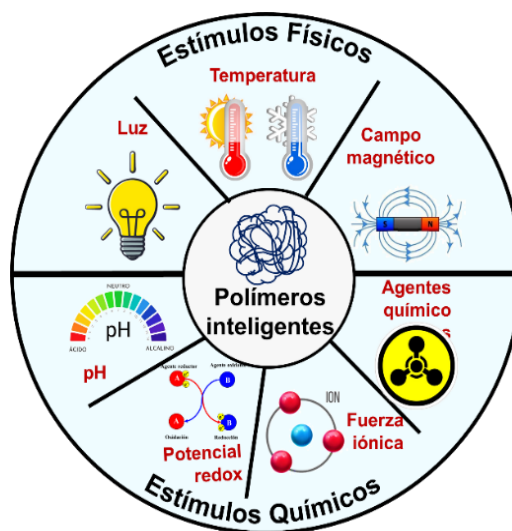
## **2. Nanoportadores híbridos inteligentes**

Los nanoportadores híbridos inteligentes son aquellos que se preparan combinando materiales orgánicos e inorgánicos y que pueden responder a diferentes estímulos externos. Generalmente, estos materiales híbridos se preparan mediante la unión covalente de cadenas poliméricas de respuesta (temperatura, pH, ultrasonido, etc.) con nanopartículas (NPs) metálicas o de diferentes óxidos como  $\text{TiO}_2$  y de  $\text{SiO}_2$  (Sánchez y col., 2023). Los nanoportadores híbridos inteligentes con sensibilidad a la temperatura y pH son los más ampliamente estudiados en aplicaciones de administración de fármacos en terapias alternativas para el cáncer, ya que el microambiente alrededor de las células tumorales es diferente del que rodea a las células sanas (pH más bajo y temperatura más alta) (Ferreira y col., 2020).

### **2.1. Polímeros inteligentes**

Los polímeros inteligentes experimentan cambios químicos o físicos reversibles de forma rápida en respuesta a pequeños estímulos externos. Los estímulos a los que responden estos polímeros se pueden clasificar como estímulos físicos y químicos (Figura 1). La respuesta de un polímero sensible se clasifica en aquellos que

únicamente cambian su dimensión/tamaño de cadena individual, estructura secundaria y/o solubilidad. Por otra parte, estos polímeros también pueden ser susceptibles a alteraciones más abruptas en las estructuras poliméricas o grupos colgantes de las cadenas poliméricas, tras la aplicación de un estímulo específico (Peponi y col., 2017).



**Figura 1.** Clasificación de los polímeros inteligentes.

## 2.2.Generalidades de NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Las NPs de óxido de hierro están formadas por Fe<sup>3+</sup> y/o Fe<sup>2+</sup> en presencia de O<sup>2-</sup>, que varían en tamaño de 1 a 100 nm de diámetro y generalmente tienen forma esférica. Las dos principales NPs de óxidos de hierro son Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> y maghemita (γFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). La Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> cristaliza en una estructura de tipo espinela inversa en la que los aniones de oxígeno forman una red cúbica centrada en las caras (FCC) y los

grandes intersticios entre  $O_2$  están parcialmente ocupados por cationes de hierro (Dudchenko y col., 2022). La  $Fe_3O_4$  es una de las fases cristalográficas más interesantes ya que exhibe una excelente estabilidad química, biocompatibilidad y propiedades superparamagnéticas cuando su tamaño es inferior a 30 nm de diámetro (Hadadian y col., 2022). Las propiedades superparamagnéticas de las  $NPsFe_3O_4$  han permitido el desarrollo de nuevas alternativas de tratamientos en el campo biomédico, como el tratamiento de hipertermia magnética para el cáncer (Morfin y col., 2018), direccionamiento magnético (Liu y col., 2019) y liberación controlada de fármacos (Wallyn y col., 2019).

La liberación controlada permite la localización de la actividad del fármaco únicamente en las áreas deseadas. Una de las estrategias desarrolladas para este propósito es utilizar materiales que respondan a diferentes estímulos como el pH, temperatura y/o campos magnéticos (Figura 2). El desarrollo de nanocompuestos híbridos con la combinación de  $NPsFe_3O_4$  y polímeros termosensibles como poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) y poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL) son de los sistemas más estudiados para la administración de fármacos y que van de la mano con el tratamiento de hipertermia magnética (Morfin y col., 2018). Esto se debe a que las  $NPsFe_3O_4$  tienen la capacidad de producir calor cuando se exponen a un campo magnético alterno y entonces conducir a que las estructuras poliméricas que recubren las NPs se contraigan y expulsen las moléculas del fármaco contenidos en su estructura (Morfin y col., 2018; Sánchez y col., 2023).

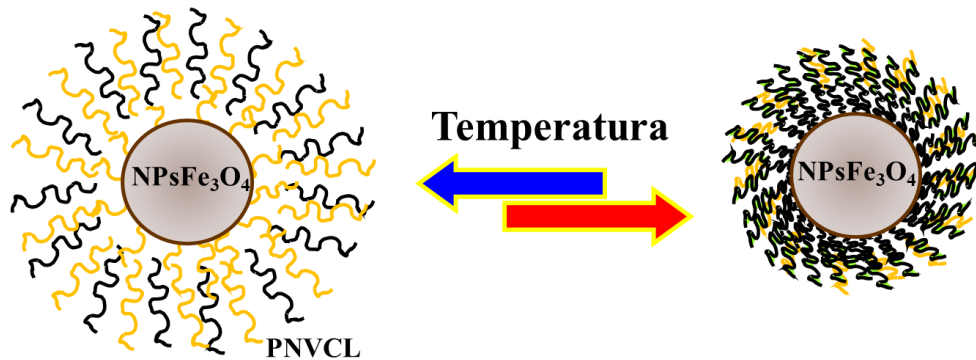


Figura 2. Representación de los nanocompuestos híbridos magnéticos con respuesta a la temperatura.

### 2.2.1. Nanoportadores híbridos inteligentes a partir del uso de $\text{NPFe}_3\text{O}_4$ para liberación controlada de fármacos antineoplásicos.

Las  $\text{NPFe}_3\text{O}_4$  han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para uso médico, por lo tanto, han atraído mucha atención por diferentes grupos de investigación para el desarrollo de nanoportadores fármacos antineoplásicos. Tal es el caso de Yadavalli y col., que sintetizaron nanoportadores híbridos inteligentes sensible a la temperatura y campo magnético, conformado por  $\text{NPFe}_3\text{O}_4$  injertadas con quitosano (CS). Ellos realizaron estudios de carga y liberación de curcumina para estudiar el comportamiento de respuesta dual. Los estudios de liberación *in vitro* mostraron que los nanoportadores liberaron solamente 10 % de la curcumina sin la aplicación de un campo magnético, mientras que al aplicar temperatura y un campo magnético, el sistema liberó 70 % de la curcumina en solo 10 min (Yadavalli

y col., 2015). Por otro lado, Pham y col., prepararon un sistema híbrido a base de  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$  recubiertas con CS las cuales fueron cargadas con curcumina. Los estudios de liberación *in vitro* mostraron que 70 % de la curcumina cargada en estos nanoportadores podría liberarse de manera controlada en dos días. Además, los sistemas demostraron actividad anticancerígena en células cancerosas A549 con una concentración inhibidora media máxima ( $\text{IC}_{50}$ ) de 73  $\mu\text{g/mL}$  (Pham y col., 2016). De igual forma, Amantea y col., reportaron la preparación de  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$  modificadas con los copolímeros poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) (PNIPAAm-co-PAA) y poli(N-vinilcaprolactama-co-ácido acrílico) (PNVCL-co-PAA) esterificados con 1-pentanol y posteriormente realizaron estudios de liberación de metotrexato (MTX). Ellos estudiaron la liberación del MTX con la variación de la temperatura ocasionada por una alternación del campo magnético. Los resultados obtenidos mostraron que ambos sistemas (PNIPAAm-co-PAA y PNVCL-co-PAA) tuvieron un comportamiento diferente en la liberación, ya que el copolímero esterificado de PNIPAAm mostró un aumento en la liberación del fármaco a 43 °C, mientras que, la esterificación de PNVCL la disminuyó (Amantea y col., 2019). De manera análoga, Gao y col., investigaron el desarrollo de un sistema híbrido inteligente dual redox sensible a la temperatura a base de  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$  modificadas con metacrilato de 2-isocianatoetilo (IEM), N,N'-bis(acriloil)cistamina (BAC) como agente de reticulación y PNVCL ( $\text{PNVCL/Fe}_3\text{O}_4$ ). Los nanoportadores mostraron una buena estabilidad estructural, comportamiento superparamagnético y respuesta reversible a la temperatura. Además, los nanoportadores podían degradarse en condiciones



reducidas, rompiendo el enlace disulfuro en los puntos de reticulación. El grupo de investigación utilizó 5-fluorouracilo (5-FU) como fármaco antineoplásico para evaluar el comportamiento de carga/ liberación de estos nanoportadores y reportaron que la liberación del fármaco podría ajustarse mediante la variación de la temperatura externa, la condición redox o su combinación (Gao y col., 2020). Recientemente, Morfin y col., reportaron la preparación de un nanoportador híbrido sensible a la temperatura con injertos de cadenas de PNVCL sobre NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> mediante polimerización por radicales libres para su uso en la entrega controlada de doxorubicina (DOX). Los resultados mostraron alta hemobiocompatibilidad con una eficiencia de encapsulación de DOX de aproximadamente 35-47 % y liberación *in vitro* máxima de 42 %, la cual dependía del contenido de polímero en los nanoportadores (Morfin y col., 2020). De igual forma, nuestro grupo de investigación ha reportado nuevos sistemas de liberación de fármacos antineoplásicos de respuesta dual al pH y temperatura, a partir del injerto de cadenas de poli(N-vinilcaprolactama-co-ácido metacrílico) (PNVCL-co-MAA) (Sánchez y col., 2023) y poli(N-vinilcaprolactama-co-2-(dietilamino)etil metacrilato) (PNVCL-co-DEAEMA) (Sánchez y col., 2023) sobre NPsFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> recubiertas con sílice. De manera general, se observó que en todos los casos los sistemas demostraron un alto potencial para su empleo como sistemas de liberación controlada de fármacos, liberando hasta 98 % del fármaco en respuesta al cambio del pH y/o temperatura. Adicionalmente, en la Tabla 1 se incluyen diferentes sistemas de administración de fármacos que han sido desarrollados recientemente por otros grupos de investigación.

**Tabla 1.** *Nanoportadores híbridos magnéticos inteligentes desarrollados por diferentes grupos de investigación para liberación controlada de fármacos anticancerígenos.*

Tipo de Material	Modificación	Respuesta a estímulo	Fármaco	Referencia
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -MSN	PMAA	pH	DOX	(Wen y col., 2013)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	PLA-PEG	pH	MTX	(Chen y col., 2013)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Poli(dopamina) (PDA)	pH	Bortezomib (BTZ)	(Liu y col., 2013)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -MSN	Polietilenglicol (PEG)	pH	Pt (II)	(Rejeeth y col., 2015)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub>	PNIPAAm	Temperatura	5-FU	(Shen y col., 2016)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -Au/SiO <sub>2</sub>	Poli(MAA-co-NIPAAm)	pH, temperatura	DOX	(Wang y col., 2017)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Poli(dopamina) (PDA)-PEG	Temperatura, Irradiación cercana normal (NIR)	DOX	(Mu y col., 2017)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub>	CS-g-NIPAAm	pH, temperatura, campo magnético alterno (AMF)	DOX	(Pon-On y col., 2019)
NPsFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -zeolita	Poli(ácido láctico) (PLA)-CS	AMF	DOX	(Abasian y col., 2019)
NPsMFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> (M= Ni, Cu, Co y Mn)	CS	pH	Pt (II)	(Jermy y col., 2020)
NPsHf <sub>0.6</sub> Fe <sub>2.4</sub> O <sub>4</sub>	PNVCL	Temperatura	DOX	(Rivera y col., 2023)

### 2.3. Nanopartículas de sílices mesoporosas (MSN).

Las MSN son materiales que se forman por condensación de  $\text{SiO}_2$  alrededor de micelas orgánicas, en condiciones básicas, ácidas y/o neutras, obteniendo una matriz ordenada de estructuras porosas con cientos de mesoporos dispuestos a nivel atómico (Hoang y col., 2019) (Figura 3). Según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), los materiales mesoporosos se definen como aquellos que tienen estructura con disposición ordenada de poros con tamaños de poro en el intervalo de 2 a 50 nm. Las MSN han recibido considerable atención debido a sus propiedades únicas, tales como una red organizada de poros, gran área específica ( $> 1000 \text{ m}^2/\text{g}$ ) y volumen de poros, diámetro de poro ajustable con una estrecha distribución, biocompatibilidad y superficies fácilmente funcionalizables (debido a sus grupos  $-\text{SiOH}$ ). Además, pueden producirse en una amplia gama de morfologías (esferas, varillas, discos, polvos) y geometrías de poros (hexagonales, cubos, lamelares, espumas) (Bharti y col., 2015). La superficie de las MSN puede ser modificada mediante varias estrategias con diversos grupos funcionales para mejorar sus propiedades fisicoquímicas y su respuesta a diferentes estímulos (Deodhar y col., 2017; Matei y col., 2019). Estas propiedades las hacen candidatos muy prometedores para el uso como nanoportadores para la entrega de fármacos. Cabe mencionar que ya se han utilizado las MSN para la administración de compuestos activos por vía oral e intravenosa (Bharti y col., 2015). De igual forma, se han realizado estudios *in vitro* sobre la citotoxicidad de NPs basadas en  $\text{SiO}_2$  y se ha demostrado que las MSN y NPs basadas en  $\text{SiO}_2$  coloidal no afectan la viabilidad celular o la integridad de la membrana plasmática, por lo tanto, se

pueden considerar como materiales con un alto potencial para aplicaciones farmacológicas (Niculescu, 2020).

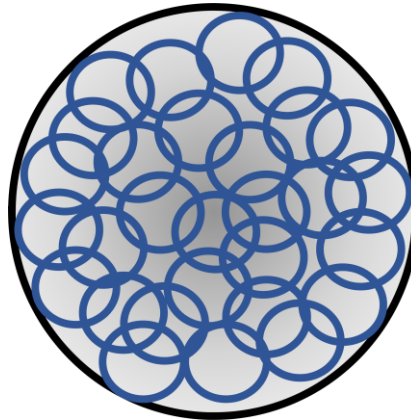


Figura 3. Representación de estructura principal de las MSN.

### **2.3.1. Nanoportadores híbridos inteligentes a partir del uso de MSN para liberación controlada de fármacos antineoplásicos.**

La aplicación de MSN en administración de fármacos también ha atraído mucha atención debido a las propiedades químicas favorables, estabilidad térmica, biocompatibilidad y biodisponibilidad mejorada (Vallet y col., 2022). Las MSN son uno de los materiales sólidos más versátiles y se encuentran disponibles en una amplia variedad de tamaños de partículas, con alta uniformidad, distribuciones de tamaño estrechas y morfologías diferentes. Sin embargo, a pesar de que las MSN poseen una gran capacidad de carga, los fármacos anticancerígenos cargados tienden a liberarse rápido y fácilmente. Por lo tanto, las MSN se han conjugado con diferentes polímeros para liberar el fármaco de una forma más controlada (Figura

4), prevenir la liberación prematura, proporcionar una liberación sostenida del fármaco y como resultado mejorar el índice terapéutico al reducir los efectos secundarios que ocasionan los diferentes medicamentos contra el cáncer (Bagheri y col., 2018).

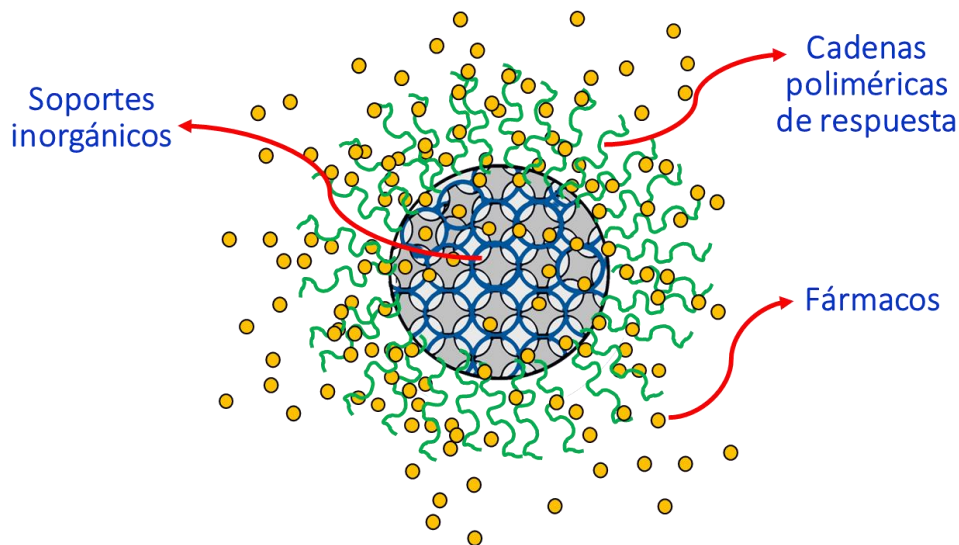


Figura 4. Mecanismo de liberación de fármacos desde nanocompuestos híbridos de sílice.

Abbaszad y col., sintetizaron sílice MSN del tipo MCM-41 modificada con poli(4-vinilpiridina) (PVP) y realizaron estudios de carga y liberación de MTX, un fármaco anticancerígeno, a diferentes pH. Las sílices actuaron como contenedores del fármaco anticancerígeno y la PVP como un guardián sensible al pH. El sistema preparado liberó el fármaco cuando el pH disminuyó, ya que en medios ácidos, las fuerzas repulsivas entre cadenas poliméricas cargadas positivamente condujeron a la liberación de MTX de los poros de la sílice (Abbaszad y col., 2016).

Recientemente, Hu y col., reportaron la síntesis de un nanoportador biocompatible a base de sílices MCM-41 recubiertas con CS con respuesta al pH. Los resultados de carga y liberación de DOX sugirieron que al disminuir el pH del medio aumentaba drásticamente el porcentaje de liberación de DOX al medio (Hu y col., 2014). Por otro lado, Karesoja y col., reportaron la preparación de un sistema termosensible a base de MSN injertado con cadenas de poli(óxido de etileno-b-N-vinilcaprolactama) (PEO-b-PVCL) mediante polimerización por SI-ATRP. Este material híbrido podría utilizarse para la entrega selectiva de fármacos ya que las propiedades termosensibles de las cadenas del PNVCL y alta capacidad de carga de las MSN podrían proporcionar un buen control sobre el comportamiento de la carga y liberación del fármaco (Karesoja y col., 2013). De manera análoga, Li y col., diseñaron y sintetizaron un sistema de coadministración dual de fármacos basado en MSN modificadas con PAA para la combinación de dos fármacos (DOX y cisplatino (Pt (II))). Primeramente, ellos encapsularon la DOX en los mesoporos de las MSN y conjugaron el Pt (II) con grupos carboxilo para formar capas de reticulación sensibles al pH sobre la MSN. El comportamiento de liberación del fármaco de los nanocompuestos con doble carga de fármaco fue sensible a pH. Como resultado, 70 % de Pt (II) y 80 % de DOX se liberaron en 144 h a pH 5.5, mientras que solo 16 % de Pt (II) y 25 % de DOX se liberaron a pH 7.4. Estos resultados sugirieron un potencial uso como sistemas de liberación de fármacos duales (Li y col., 2016). Adicionalmente, en la Tabla 2 se muestran otros sistemas

reportados a partir del uso de sílices MSN como soporte inorgánico en la preparación de los nanocompuestos híbridos inteligentes.

**Tabla 2.** *Nanoportadores híbridos inteligentes a base de sílices MSN desarrollados por diferentes grupos de investigación para liberación controlada de fármacos anticancerígenos.*

Tipo de MSN	Modificación	Respuesta a estímulo	Fármaco	Referencia
MSN	Poli(2-dimetilaminoetil-metacrilato)-PEG	pH	DOX	(Tian y col., 2013)
MSN	Poli(NIPAAm-co-MAA)	pH temperatura	Pt (II)	(Liu y col., 2014)
MSN	Tetrafenil porfirina de zinc PEGilada	pH	DOX	(Yao y col., 2015)
MSN	PDEAEMA	pH, luz UV, redox	DOX	(Zhang y col., 2015)
MSN	PDEAEMA	pH, luz UV	DOX	(Wang y col., 2016)
SBA-15	Poli(2-metacrilolioxetil fosforilcolina-co-ácido itacónico)	pH	Pt (II)	(Huang y col., 2017)
MSN	PAA	pH	Pt (II)	(Rejeeth y col., 2017)
SBA-15	Poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (PEGMA)-ácido itacónico	pH	Pt (II)	(Huang y col., 2017)
SBA-15	PAA	pH	DOX	(Tian y col., 2017)

MSN	Alginato de sodio	Redox, pH	DOX	(Yuan y col., 2018)
MSN	HA	pH	DOX	(Palanikumar y col., 2018)
MSN	Poli(dopamina)-oro (PDA-Au)	NIR, pH	DOX	(Rahoui y col., 2018)
MCM-41	CS-folato	pH	Anastrozol (ATZ)	(Bhavsar y col., 2019)
MSN	Óxido de grafeno (GO) y ácido hialurónico (HA)	pH	Cinamaldehído (CA) y DOX	(Dong y col., 2020)
MSN	Poli(NIPAAm-co-AA)	pH, temperatura	DOX	(Porrang y col., 2021)

## Conclusiones

En esta revisión se abordaron los principales nanoportadores híbridos basados en el injerto de cadenas poliméricas inteligentes sobre MSN y  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$ . Con base en los resultados de la búsqueda bibliográfica se concluyó que las  $\text{NPsFe}_3\text{O}_4$  y MSN tienen excelentes propiedades para su aplicación en biomedicina, y que estas propiedades pueden incrementarse mediante el injerto de cadenas poliméricas sensibles a estímulos, permitiendo no solo el almacenamiento de un fármaco, sino también su liberación eficiente y controlada. Sin embargo, es importante reiterar que aún se deben realizar pruebas toxicológicas, pruebas *in vivo* y estudios clínicos de los materiales aquí discutidos antes de que puedan utilizarse como una opción en el tratamiento del cáncer.

## Referencias Bibliográficas



- Abasian, P., Radmansouri, M., Habibi Jouybari, M., Ghasemi, M. V., Mohammadi, A., Irani, M. & Jazi, F. S. (2019). Incorporation of magnetic NaX zeolite/DOX into the PLA/chitosan nanofibers for sustained release of doxorubicin against carcinoma cells death in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules*. 121: 398-406. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.215.
- Abbaszad, A., Mahkam, M., Davaran, S. & Hamishehkar, H. (2016). A Smart pH-responsive Nano-Carrier as a Drug Delivery System: A hybrid system comprised of mesoporous nanosilica MCM-41 (as a nano-container) & a pH-sensitive polymer (as smart reversible gatekeepers): Preparation, characterization and in vitro release studies of an anti-cancer drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93: 64-73. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.08.005.
- Amantea, B., Piazza, R., Chacon, J., Santos, C., Costa, T., Rocha, C. & Marques, R. (2019). Esterification influence in thermosensitive behavior of copolymers PNIPAm-co-PAA and PNVCL-co-PAA in magnetic nanoparticles surface. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 575: 18-26. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2019.04.011.
- Bagheri, E., Ansari, L., Abnous, K., Taghdisi, S., Charbgo, F., Ramezani, M. & Alibolandi, M. (2018). Silica based hybrid materials for drug delivery and bioimaging. *Journal of Controlled Release*. 277: 57-76. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.014.
- Bharti, C., Nagaich, U., Pal, A. & Gulati, N. (2015). Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 5: 124-133. DOI: 10.4103/2230-973x.160844.
- Bhavsar, D., Gajjar, J. & Sawant, K. (2019). Formulation and development of smart pH responsive mesoporous silica nanoparticles for breast cancer targeted delivery of anastrozole: In vitro and in vivo characterizations. *Microporous and Mesoporous Materials*. 279: 107-116. DOI: 10.1016/j.micromeso.2018.12.026.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L. & Jemal, A. (2020). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*. 70: 313-313. DOI: 10.3322/caac.21609.

- Chen, F., Zhao, T., Chen, Q., Han, L., Fang, S. & Chen, Z. (2013). Synthesis and release behavior of methotrexate from Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PLA-PEG core/shell nanoparticles with high saturation magnetization. *Materials Letters*. 108: 179-182. DOI: 10.1016/j.matlet.2013.06.108.
- Deodhar, G. V., Adams, M. & Trewyn, B. G. (2017). Controlled release and intracellular protein delivery from mesoporous silica nanoparticles. *Biotechnology Journal*. 12: 1600408. DOI: 10.1002/biot.201600408.
- Dong, K., Zhao, Z., Kang, J., Lin, L., Chen, W., Liu, J. & Lu, T. (2020). Cinnamaldehyde and Doxorubicin Co-Loaded Graphene Oxide Wrapped Mesoporous Silica Nanoparticles for Enhanced MCF-7 Cell Apoptosis. *International Journal of Nanomedicine*. 15: 10285-10304. DOI: 10.2147/ijn.s283981.
- Dudchenko, N., Pawar, S., Perelshtein, I. & Fixler, D. (2022). Magnetite Nanoparticles: Synthesis and Applications in Optics and Nanophotonics. *Materials*. 15: 2601. DOI: 10.3390/ma15072601.
- Ferreira, D., Domingues, S., Viana, D. & Tebaldi, M. (2020). Polymer-hybrid nanoparticles: Current advances in biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 131: 110695. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110695.
- Gao, F., Wu, X., Wu, D., Yu, J., Yao, J., Qi, Q. & Mi, Y. (2020). Preparation of degradable magnetic temperature- and redox-responsive polymeric/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocomposite nanogels in inverse miniemulsions for loading and release of 5-fluorouracil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 587: 124363. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2019.124363.
- Hadadian, Y., Masoomi, H., Dinari, A., Ryu, C., Hwang, S., Kim, S. & Yoon, J. (2022). From Low to High Saturation Magnetization in Magnetite Nanoparticles: The Crucial Role of the Molar Ratios Between the Chemicals. *American Chemical Society Omega*. 7: 15996-16012. DOI:10.1021/acsomega.2c01136.
- Hoang, T., Cao, V., Nguyen, T., Hoang, D., Ngo, V. & Nguyen, D. (2019). Functionalized mesoporous silica nanoparticles and biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*. 99: 631-656. DOI: 10.1016/j.msec.2019.01.129.

- Hu, X., Wang, Y. & Peng, B. (2014). Chitosan-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles as pH-Responsive Nanocarriers for Controlled Drug Release. *Chemistry - An Asian Journal*. 9: 319-327. DOI: 10.1002/asia.201301105.
- Huang, L., Liu, M., Mao, L., Huang, Q., Huang, H., Wan, Q. & Wei, Y. (2017). Surface PEGylation of mesoporous silica materials via surface-initiated chain transfer free radical polymerization: Characterization and controlled drug release. *Materials Science and Engineering: C*. 81: 57-65. DOI: 10.1016/j.msec.2017.07.039.
- Huang, L., Wu, J., Liu, M., Mao, L., Huang, H., Wan, Q. & Wei, Y. (2017). Direct surface grafting of mesoporous silica nanoparticles with phospholipid choline-containing copolymers through chain transfer free radical polymerization and their controlled drug delivery. *Journal of Colloid and Interface Science*. 508: 396-404. DOI: 10.1016/j.jcis.2017.08.071.
- Jermy, R., Ravinayagam, V., Alamoudi, W., Almohazey, D., Elanthikkal, S., Dafalla, H. & Baykal, A. (2020). Tuning pH sensitive chitosan and cisplatin over spinel ferrite/silica nanocomposite for anticancer activity in MCF-7 cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 57: 101711. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101711.
- Karesoja, M., McKee, J., Karjalainen, E., Hietala, S., Bergman, L., Linden, M. & Tenhu, H. (2013). Mesoporous silica particles grafted with poly(ethyleneoxide-block-N-vinylcaprolactam). *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 51: 5012-5020. DOI: 10.1002/pola.26928.
- Li, H., Yu, H., Zhu, C., Hu, J., Du, M., Zhang, F. & Yang, D. (2016). Cisplatin and doxorubicin dual-loaded mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery. *RSC Advances*. 6: 94160-94169. DOI: 10.1039/C6RA17213J.
- Liu, R., Guo, Y., Odusote, G., Qu, F. & Priestley, R. (2013). Core-Shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Polydopamine Nanoparticles Serve Multipurpose as Drug Carrier, Catalyst Support and Carbon Adsorbent. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 5: 9167-9171. DOI: 10.1021/am402585y.
- Liu, X., Yu, D., Jin, C., Song, X., Cheng, J., Zhao, X. & Zhang, G. (2014). A dual responsive targeted drug delivery system based on smart polymer coated mesoporous silica for laryngeal carcinoma treatment. *New Journal of Chemistry*. 38: 4830-4836. DOI: 10.1039/c4nj00579a.

- Liu, Y., Chen, D., Shang, P. & Yin, D. (2019). A review of magnet systems for targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 302: 90-104. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.03.031.
- Matei, C., Buhălțeanu, L., Berger, D. & Mitran, R. (2019). Functionalized mesoporous silica as matrix for shape-stabilized phase change materials. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 144: 118699. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2019.118699.
- Morfin-Gutiérrez, A., Meléndez-Ortiz, H., Puente-Urbina, B. & García-Cerda, L. (2018). Synthesis of Poly(N-vinylcaprolactam)-Grafted Magnetite Nanocomposites for Magnetic Hyperthermia. *Journal of Nanomaterials*. 2018: 9562020. DOI:10.1155/2018/9562020.
- Morfin-Gutierrez, A., Sánchez-Orozco, J., García-Cerda, L., Puente-Urbina, B. & Meléndez-Ortiz, H. (2020). Preparation and characterization of nanocomposites based on poly(N-vinylcaprolactam) and magnetic nanoparticles for using as drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 60: 102028. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102028.
- Mu, X., Zhang, F., Kong, C., Zhang, H., Zhang, W., Ge, R. & Jiang, J. (2017). EGFR-targeted delivery of DOX-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ polydopamine multifunctional nanocomposites for MRI and antitumor chemo-photothermal therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 12: 2899. DOI: 10.2147/ij.n.s131418.
- Niculescu, V. (2020). Mesoporous Silica Nanoparticles for Bio-Applications. *Frontiers in Materials*. 7. DOI: 10.3389/fmats.2020.00036.
- Palanikumar, L., Kim, J., Oh, J., Choi, H., Park, M., Kim, C. & Ryu, J. (2018). Hyaluronic Acid-Modified Polymeric Gatekeepers on Biodegradable Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 4: 1716-1722. DOI:10.1021/acsbiomaterials.8b00218.
- Peponi, L., Arrieta, M., Mujica-Garcia, A. & López, D. (2017). 6 - Smart Polymers. In C. F. Jasso-Gastinel and J. Kenny (Eds.), *Modification of Polymer Properties* (pp. 131-154). William Andrew Publishing. DOI: 10.1016/B978-0-323-44353-1.00006-3.
- Pham, X., Nguyen, T., Pham, T., Tran, T., & Tran, V. (2016). Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles and their

application in curcumin drug delivery. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 7: 045010. DOI:10.1088/2043-6262/7/4/045010.

- Pon-On, W., Tithito, T., Maneeprakorn, W., Phenrat, T. & Tang, I. (2019). Investigation of magnetic silica with thermoresponsive chitosan coating for drug controlled release and magnetic hyperthermia application. *Materials Science and Engineering: C*. 97, 23-30. DOI: 10.1016/j.msec.2018.11.076
- Porrang, S., Rahemi, N., Davaran, S., Mahdavi, M. & Hassanzadeh, B. (2021). Synthesis of temperature/pH dual-responsive mesoporous silica nanoparticles by surface modification and radical polymerization for anti-cancer drug delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 623: 126719. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2021.126719.
- Rahoui, N., Jiang, B., Hegazy, M., Taloub, N., Wang, Y., Yu, M. & Huang, Y. (2018). Gold modified polydopamine coated mesoporous silica nano-structures for synergetic chemo-photothermal effect. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 171: 176-185. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.07.015.
- Rejeeth, C., Vivek, R. & Kannan, S. (2015). A novel magnetic drug delivery nanocomplex with a cisplatin-conjugated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core and a PEG-functionalized mesoporous silica shell for enhancing cancer drug delivery efficiency. *RSC Advances*. 5: 94534-94538. DOI:10.1039/c5ra19274a.
- Rejeeth, C., Vivek, R., NipunBabu, V., Sharma, A., Ding, X. & Qian, K. (2017). Cancer nanomedicine: from PDGF targeted drug delivery. *MedChemComm*. 8: 2055-2059. DOI:10.1039/c7md00391a.
- Rivera-Escobedo, L., Sánchez-Orozco, J., García-Cerda, L., Puente-Urbina, B., García-Uriostegui, L. & Meléndez-Ortiz, H. (2023). Hafnium-doped nano-magnetite/poly(N-vinylcaprolactam) composites for doxorubicin release. *Materials Chemistry and Physics*. 301: 127670. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2023.127670.
- Sánchez-Orozco, J., García-Cerda, L., Puente-Urbina, B. & Meléndez-Ortiz, H. (2023). Poly(N-vinylcaprolactam-co-2-(diethylamino)ethylmethacrylate) coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> core-shell magnetic nanoparticles for controlled doxorubicin delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 81: 104253. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104253.

- Sánchez-Orozco, J., Meléndez-Ortiz, H., Puente-Urbina, B., Rodríguez-Fernández, O., Martínez-Luévanos, A. & García-Cerda, L. A. (2023). Synthesis and Characterization of a pH- and Temperature-Sensitive Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>-Poly(NVCL-co-MAA) Nanocomposite for Controlled Delivery of Doxorubicin Anticancer Drug. *Polymers*. 15: 968. DOI: 10.3390/polym15040968.
- Shen, B., Ma, Y., Yu, S. & Ji, C. (2016). Smart Multifunctional Magnetic Nanoparticle-Based Drug Delivery System for Cancer Thermo-Chemotherapy and Intracellular Imaging. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 8: 24502-24508. DOI:10.1021/acsami.6b09772.
- Sriraman, S., Aryasomayajula, B. & Torchilin, V. (2014). Barriers to drug delivery in solid tumors. *Tissue Barriers*. 2: e29528. DOI:10.4161/tisb.29528.
- Tian, B., Liu, S., Wu, S., Lu, W., Wang, D., Jin, L. & Quan, Z. (2017). pH-responsive poly (acrylic acid)-gated mesoporous silica and its application in oral colon targeted drug delivery for doxorubicin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 154: 287-296. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.024.
- Tian, Y., Glogowska, A., Zhong, W., Klonisch, T. & Xing, M. (2013). Polymeric mesoporous silica nanoparticles as a pH-responsive switch to control doxorubicin intracellular delivery. *Journal of Materials Chemistry B*. 1: 5264-5272. DOI:10.1039/c3tb20544d.
- Vallet-Regí, M., Schüth, F., Lozano, D., Colilla, M. & Manzano, M. (2022). Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades? *Chemical Society Reviews*. 51: 5365-5451. DOI:10.1039/d1cs00659b.
- Wallyn, J., Anton, N. & Vandamme, T. (2019). Synthesis, Principles, and Properties of Magnetite Nanoparticles for In Vivo Imaging Applications-A Review. *Pharmaceutics*. 11: 601. DOI:10.3390/pharmaceutics11110601.
- Wang, G., Dong, J., Yuan, T., Zhang, J., Wang, L. & Wang, H. (2016). Visible Light and pH Responsive Polymer-Coated Mesoporous Silica Nanohybrids for Controlled Release. *Macromolecular Bioscience*. 16: 990-994. DOI:10.1002/mabi.201600008.
- Wang, L., Jang, G., Ban, D. K., Sant, V., Seth, J., Kazmi, S. & Lal, R. (2017). Multifunctional stimuli responsive polymer-gated iron and gold-embedded

- silica nano golf balls: Nanoshuttles for targeted on-demand theranostics. *Bone Research*. 5: 17051. DOI:10.1038/boneres.2017.51.
- Wen, H., Guo, J., Chang, B. & Yang, W. (2013). pH-responsive composite microspheres based on magnetic mesoporous silica nanoparticle for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 84: 91-98. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.019.
- Yadavalli, T., Ramasamy, S., Chandrasekaran, G., Michael, I., Therese, H. A. & Chennakesavulu, R. (2015). Dual responsive PNIPAM–chitosan targeted magnetic nanoparticles for targeted drug delivery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 380: 315-320. DOI: 10.1016/j.jmmm.2014.09.035.
- Yang, Y., Zhao, B., Li, Z., Lin, W., Zhang, C., Guo, X. & Zhang, L. (2013). pH-sensitive micelles self-assembled from multi-arm star triblock co-polymers poly( $\epsilon$ -caprolactone)-b-poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate)-b-poly(poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate) for controlled anticancer drug delivery. *Acta Biomaterialia*. 9: 7679-7690. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.05.006.
- Yao, X., Chen, X., He, C., Chen, L. & Chen, X. (2015). Dual pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for efficient combination of chemotherapy and photodynamic therapy. *Journal of Materials Chemistry B*. 3: 4707-4714. DOI:10.1039/c5tb00256g.
- Yuan, N., Li, S. & Li, G. (2018). Sodium alginate coated mesoporous silica for dual bio-responsive controlled drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 46: 348-353. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.05.026.
- Zhang, Y., Ang, C. Y., Li, M., Tan, S. Y., Qu, Q., Luo, Z. & Zhao, Y. (2015). Polymer-Coated Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles for Triple-Responsive Drug Delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 7: 18179-18187. DOI:10.1021/acsami.5b05893.