

**Avances en el desarrollo de nanopartículas
transportadores de fármacos para el tratamiento del
cáncer**

Advances in the development of drug-carrying nanoparticles for
cancer treatment

Mónica Contreras Camacho¹, Antonia Martínez-Luévanos^{1*}; Catalina M.
Pérez-Berumen¹; Sofía Estrada-Flores¹; Ana M. Bolarín-Miró²

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila,
Boulevard Venustiano Carranza, 25280, Saltillo, Coahuila, México.

²Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales, Universidad Autónoma
del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Autor de correspondencia: aml15902@uadec.edu.mx
ORCID ID: 0000-0003-3499-1693

Resumen

Los biomateriales conformados por nanopartículas (NPs) han sido investigados ampliamente en la nanomedicina; se han utilizado como agentes de terapia, medios de transporte y para la administración de fármacos. Su importancia radica en sus propiedades y en la gran versatilidad en que pueden prepararse. Algunas de las características más importantes que deben tener este tipo de bionanopartículas son un alto valor de área superficial específica, alta capacidad de carga, biocompatibilidad y que se puedan funcionalizar. Los biomateriales nanoparticulados se han investigado como nanovehículos o nanocargadores de fármacos para tratamientos del cáncer a través de terapias dirigidas. Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirman que el cáncer es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo; en gran parte esto se debe a la deficiencia en los tratamientos y poca especificidad de los fármacos, por lo que en las últimas dos décadas el área de la ciencia de materiales ha estado en constante desarrollo; los científicos están en la búsqueda de un material o sistema capaz de cargar, transportar y administrar fármacos antineoplásicos de manera específica. En el presente trabajo se aborda un análisis sobre la clasificación, ventajas y desventajas de diferentes tipos de NPs para aplicaciones biomédicas contra el cáncer.

Palabras claves: biomateriales; cáncer; liberación controlada; nanopartículas

Abstract

Biomaterials that are made up nanoparticles (NPs) have been widely investigated in nanomedicine; bio-nanoparticles have been used as agents for therapy, carriers, and drug delivery systems. Its importance lies in their properties and in the great versatility with which they can be prepared. Some of the most important characteristics of these bio-nanoparticles are a high value of the specific surface area, a high value of load capacity, functionalization, and biocompatibility. For these and other properties they have been studied for cancer treatments, where NPs have been developed with different approaches such as targeted therapies. Studies carried out by the Health World Organization (HWO) indicate that cancer is one of the 10 leading causes of death worldwide, due to poor treatment and

poor drug specificity, so, in the last two decades the material science area has had a great scientific development; Scientists are constantly searching for one system with high loading capacity, carriers and administering antineoplastic drugs in alternative ways to the traditional one with specific drug administration. In the present work, general information about the classification, advantages, and disadvantages of different types of nanoparticles in biomedical applications against cancer is addressed.

Keywords: *biomaterials; cancer; drug delivery; nanoparticles*

1. Introducción

La capacidad de los nanomateriales para cargar y liberar fármacos se ha convertido en un área de interés dentro de la investigación científica aplicada a la nanomedicina, ya que estos pueden ser empleados en tratamientos de enfermedades como el cáncer, donde la especificidad, disponibilidad y farmacocinética del medicamento son clave para lograr una mejor eficiencia.

Las NPs se caracterizan por tener por lo menos una dimensión con tamaño nanométrico de 1 nm a 100 nm; estas exhiben propiedades físicas y químicas con ventajas sobre otros vehículos de fármacos, además de que usualmente presentan una mejora en la compatibilidad, en la sinergia de propiedades, en la especificidad y en la bioactividad. Entre las NPs más empleadas en esta área se encuentran aquellas con propiedades de biocompatibilidad y alta área superficial específica, debido a que alcanzan una mayor capacidad de carga de fármacos. Una forma de clasificar a los materiales por su naturaleza o composición es en orgánicos, inorgánicos e híbridos, o bien, en materiales poliméricos, metálicos, cerámicos, compósitos e híbridos.

En estudios sobre el desarrollo de NPs para el tratamiento del cáncer se han obtenido diversos tipos de estas, con diseños adecuados para el tipo de tratamiento, tipo de administración y tipo de fármaco a administrar; por ejemplo, se han desarrollado vehículos de naturaleza orgánica como los polímeros de origen natural y sintético, micelas, cápsulas o sistemas nanovesiculares

poliméricos tipo núcleo-coraza (Deng y col., 2020; Ertas y col., 2021; Lü y col., 2009; Rong y col., 2011). Se ha reportado la síntesis de NPs metálicas para tratamientos por radioterapia y fotoablación en fototerapia (Kudr y col., 2017; Sunil y col., 2021). También se ha reportado la obtención de NPs con alta área superficial y alta capacidad de carga, como los óxidos de hierro, zinc, titanio y silicio (Agabeigi y col., 2020; Hernández, 2018; Kwon y col., 2013; Maiti y col., 2019; Sunil y col., 2021). La obtención de NPs híbridas compuestas por una parte inorgánica y una orgánica, con características de biodisponibilidad, protección y liberación sostenida de fármacos también ha sido reportada (Shreyash y col., 2021). En general, todas estas NPs se han estudiado en el área de nanomedicina como sistemas de carga y liberación de fármacos por sus propiedades antes mencionadas. En este trabajo se expone el panorama actual del desarrollo de NPs para el tratamiento de cáncer, así como los tipos de fármacos empleados y algunas ventajas y desventajas que presentan este tipo de nanomateriales.

2. Panorama general del cáncer

El cáncer es una anomalía en las células causado por la evasión de la apoptosis, que es el ciclo natural de vida celular (Abotaleb y col., 2019). El cáncer se considera como una enfermedad de gran importancia a nivel mundial. La OMS reportó aproximadamente 20 millones de incidencias en el mundo y 10,000,000 muertes en el año 2020, por lo que el cáncer ha sido clasificado como una de las diez principales causas de deceso en el mundo. Los tipos de cáncer más común son el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer colorrectal, tiroides, el cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, entre otros (Figura 1). Esta enfermedad se combate con tratamientos de terapia hormonal, inmunoterapia y quimioterapia (Sung y col., 2021), empleando fármacos como Doxil® y Abraxane®, que contienen doxorubicina (DOX) y gemcitabina, respectivamente (Rojas-Aguirre y col., 2016; Shreyash y col., 2021); otros fármacos empleados son: alendronato, metotrexato (MTX), curcumina, capecitabina, paclitaxel y docetaxel, los cuales se administran por vía oral y/o

intravenosa (Bolat y col., 2020; Kampan y col., 2015; Koźmiński y col., 2020; Pienta, 2001; Porrás y col., 2012; Xuhong y col., 2019). En la Figura 1 se presenta la relación entre los diferentes tipos de cáncer y su incidencia.

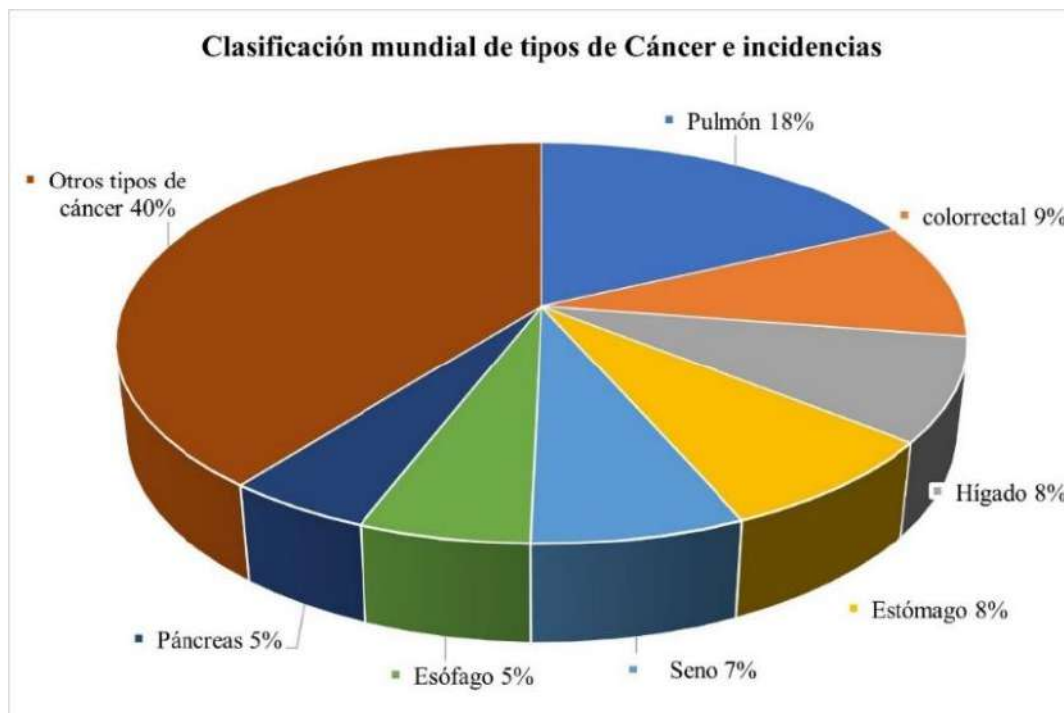


Figura 1: Tipos de cáncer y la incidencia registrada: **Fuente imagen:** propia.
Fuente datos: Organización mundial de la salud 2021. Mayo 2022.

3. NPs como sistemas de carga de fármacos

En la actualidad, la nanomedicina combina diferentes ramas de estudio para el desarrollo de las NPs, desde la ciencia de materiales hasta la ingeniería de tejidos, para aplicaciones clínicas, farmacológicas e implantes. Las NPs pueden ser clasificadas en orgánicas, inorgánicas, compósitos e híbridas (Figura 2); de estas, las más investigadas en las áreas de ciencia y biomedicina son las NPs híbridas para carga y liberación de fármacos antineoplásicos, antiinflamatorios (Ahmed B y col., 2022; Ke y Shen, 2017; Wang y col., 2014). Las NPs híbridas se han desarrollado en presentaciones adecuadas para el tipo de tratamiento,

por ejemplo, como piezas moldeadas, recubrimientos, películas, espumas, fibras, geles, suspensiones, etc. (Sun y col., 2014).

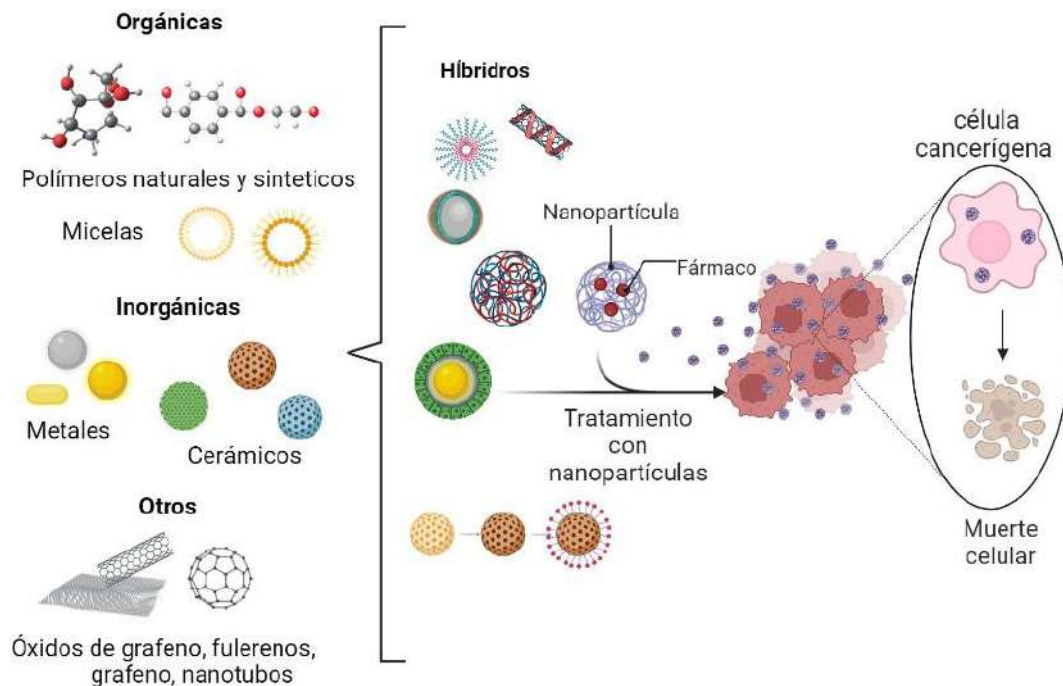


Figura 2: Tipos de NPs empleadas en el tratamiento de cáncer. Fuente: Propia; creada con el software BioRender.

3.1. NPs orgánicas para el tratamiento del cáncer

Las NPs orgánicas como los polímeros naturales y sintéticos, se han estudiado en aplicaciones para el tratamiento de cáncer por sus características como la capacidad de encapsulación de fármacos, su biocompatibilidad, la solubilidad que confieren a ciertos principios activos hidrofóbicos y su versatilidad en cuanto a la forma o diseño del vehículo. Estas NPs se pueden preparar como cápsulas, recubrimientos o bien, como sistemas nanovesiculares poliméricos (tipo núcleo-coraza), donde, el fármaco es dispuesto en su cavidad interna (Huck y col., 2018; Lee y col., 2018; Lü y col., 2009; Rong y col., 2011; Talelli y col., 2015). Algunos autores reportan la administración de fármacos como DOX, curcumina, MTX, entre otros, empleando este tipo de nanomateriales. Rychahou y col. (2018)

desarrollaron composito de NPs de polietilenglicol (PEG) y policaprolactona (PCL) de aproximadamente 100 nm, los cuales cargaron con un fármaco llamado PX866, el cual es un potente inhibidor del fosfatidilinositol 3-quinasa que detiene la motilidad y el crecimiento de las células cancerosas. Gibbens-Bandala y col. (2019) trabajaron con NPs desarrolladas a partir de la combinación de Lu-bompesin-PLGA cargadas con paclitaxel para aplicaciones de radioterapia para el cáncer de mama. Bobde y col. (2020) trabajaron sobre el desarrollo de compósitos de NPs cargadas con DOX para el tratamiento de cáncer de mama, conformadas con N-(2-hidroxipropil) metacrilamida, sistema de alrededor de 150 nm, con liberación controlada mediante estímulos internos (pH). Etman y col. (2020) trabajaron con NPs de Lactoferrina/ácido hialuronato, obteniendo un composito de tamaño aproximado de 138 nm, cargado con lignosulfonato de quinacrina para nanoterapia dirigida en cáncer de páncreas. Long y col. (2021) trabajaron sobre el desarrollo de un compuesto de NPs de PEG y polilisina (PLL), cargadas con alendronato y DOX, para cáncer de próstata y metástasis ósea.

En general, estos nanomateriales de naturaleza orgánica se emplean por las características ya mencionadas y por poseer ventajas como la sensibilidad a la degradación, estabilidad y biocompatibilidad con el cuerpo humano, así como nula toxicidad y fácil manipulación (Baeza y col., 2015; Deng y col., 2020; Simmchen y col., 2012, 2014; Villegas y Parapinski, 2013). En la Tabla 1 se presentan los resultados de varios estudios realizados sobre el uso de NPs poliméricas en el desarrollo de compósitos para la carga y administración de fármacos. Como ya se ha mencionado, la composición del sistema o diseño del vehículo depende del fármaco y del tratamiento que se desea aplicar, por lo que en esta tabla también se incluye el fármaco empleado y el tipo de cáncer a tratar.

Tabla 1. Estudios recientes sobre nanopartículas orgánicas aplicadas en cáncer.

Composición	Fármaco	Tipo cáncer	Referencia
PEG-PCL	PX866	Colorrectal	(Rychahou y col., 2018)
Eudragit	Queratina	Colón	(Sunogrot y Abujamous, 2019)
PEG	Profármaco platino (IV)	Tumor subcutáneo	(Qian y col., 2019)
PLGA	Docetaxcel	Células Hela	(Rafiei y Haddadi, 2019)
PLGA-PEG	Gemcitabina ácido betolinico	Tumores sólidos	(Saneja y col., 2019)
PEG-PLC-PEG	Mangostin	Colorrectal	(Yu y col., 2019)
t BGE y PA	DOX y curcumina	Páncreas	(Gupta y col., 2019)
2-3 dimetilmaleico-anhidro-PEG- ϵ -polilisina	DOX y lapatinib	Mama	(Guo y col., 2020)
PLGA-b-PEG	Ácido zoledronico libre	Mama	(Xiao y col., 2020)
Poliéster-anhídrido	Gemcitabina	Osteosarcoma murino	(Heyder y col., 2021)
OEGMA	MTX	Artritis reumatoide	(Marasini y col., 2022)

*Nomenclatura: DOX= Doxorubicina, MTX= metotrexano, TBGE= Copolímero de ter-bitil glicidil éter, OEGMA= Metacrilato de éter metílico de oligo (etilenglicol), PEG= Polietilenglicol, PCL= Policaprolactona, PLGA= Ácido poli (láctico-co-glicólico).

3.2. NPs inorgánicas para el tratamiento del cáncer

En esta clasificación se encuentran principalmente las NPs metálicas, NPs de óxidos metálicos y NPs cerámicas. Las NPs de materiales inorgánicos como los metales poseen propiedades de interés biomédico, como magnetismo y actividad antimicrobiana, por lo cual se han empleado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer mediante fototerapia, radioterapia y fotoablación (Ertas y col., 2021; Ghosh y col., 2008; Sunil y col., 2021). Por otra parte, las NPs de óxidos metálicos son empleadas por su alta capacidad de radiosensibilización en terapias contra cáncer. Se busca que las NPs posean alta capacidad y eficiencia de carga de fármacos anticancerígenos, que poseen estructuras

huecas o porosas y la posibilidad de funcionalización (Sunil y col., 2021). En general, las NPs de óxidos metálicos se emplean para terapia de administración de fármacos antineoplásicos a largo plazo, analgésicos y antiinflamatorios (de Mello, 2014; Delle y col., 2014; Kwon y col., 2013).

En el 2019, Saravanakumar y Wang trabajaron sobre la síntesis de compósitos de NPs de plata (Ag) y óxido de magnesio, de tamaño alrededor de 15 nm, para su aplicación en el tratamiento para el cáncer de próstata por inducción citotóxica mediante estrés oxidativo. Asimismo, Cai y col., en 2019 desarrollaron NPs de ferritas, óxido de silicio y ácido tánico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Tann}$), de tamaños de 30 a 50 nm, cargados con DOX para cáncer en general. Otro estudio sobre el uso de ferritas y sílice fue el desarrollado por Javanbakht y col. (2020); estas NPs presentaron un tamaño de partícula de 120 nm, aproximadamente, y contenían ácido glutámico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Glu}$), las cuales se cargaron con DOX y MTX para sistemas de liberación controlada mediante estímulos de pH. Sunil y col. (2021) desarrollaron compósitos formados por NPs de $\text{Zn}_{0.4}\text{Co}_{0.6}\text{Fe}_2\text{O}_4$, de tamaños promedio de 55.2 nm, para radioterapia en cáncer colorrectal. Por otra parte, Pariente y col. (2021) desarrollaron NPs de alrededor de 75 nm de TiO_2 /polióxido de etileno/polioxido de propileno para terapia sonodinámica por irradiación, para tratamiento de rhabdomiosa sarcoma.

Otro tipo de NPs utilizadas en este ámbito son las basadas en carbono, en sus diversos alótropos, -carbón amorfo- (grafito), nanotubos de carbono, grafeno, óxido de grafeno y fullerenos. Estos materiales poseen características de biocompatibilidad y fácil modificación superficial, además, tienen alta capacidad de carga, buena capacidad de conversión fototérmica y buenas características fotodinámicas (Dhanavel y col., 2020; Kang y col., 2017; Kim y col., 2008; Liang y col., 2008; Maiti y col., 2019; Zhang y col., 2019). Cabe mencionar que, uno de los materiales empleados para el estudio de tratamientos del cáncer es el óxido de grafeno (GO); este material básicamente es la forma oxidada del grafeno (Jaque y col., 2014; Liu y col., 2012; Wang y col., 2012; Zhang y col., 2013). Lu y col. (2021) desarrollaron un compósito conformado por NPs de Ag/GO con

tamaños de alrededor de 20 nm para aplicación en tratamiento de quimioterapia para el cáncer colorrectal. En la Tabla 2 se enlistan otros estudios donde se han desarrollado biomateriales con NPs con inorgánicas, así como el fármaco empleado y su posible aplicación para el tratamiento de diferente tipo de cáncer.

Tabla 2. Estudios recientes sobre NPs inorgánicas aplicadas al tratamiento de diferente tipo de cáncer.

Composición	Fármaco	Tipo de cáncer	Referencia
Ag	Curcumina	Colorrectal	(de Freitas y col., 2020)
SiO ₂ mesoporosa	Borano de amoniaco	Diversos	(Yang y col., 2018)
SiO ₂ -quitosano funcionalizado APTES	MTX	Mama	(Shakeran y col., 2021)
MgFe ₃ O ₄	NA	Mama	(Meidanchi y Motamed, 2020)
Ag	Floroglucinol	Mama	(Kumar y col., 2018)
Au@Pt	DOX	Tumores	(Song y col., 2021)
Ag	Capecitabina	Mama	(Hepokur y col., 2019)
Ag	Extracto de hoja de zingiber officinale	Páncreas	(Y. Wang y col., 2021)
ZnO	NA	Mama	(Hussein y Mohammed, 2021)
Zr	Hidroxiapatita	Pulmón	(Febrian y col., 2021)
Ag	Gemcitabina	Mama	(Karuppaiah y col., 2020)
SiO ₂ -CoFe ₂ O ₄	DOX	Cáncer en general	(Fan y col., 2018)
CaMgSiO ₄	DOX	Células cancerígenas	(Cui y col., 2021)

*Nomenclatura: DOX= Doxorubicina, MTX= metotrexano, Fe₃O₄= Ferritas, Au= Oro, Pt= Platino, Ag= Plata, Zn= Zinc, Co= Cobalto ZnO= Óxido de zinc, Zr= Zirconio, SiO₂= Óxido de silicio, Mg= Magnesio, Ca= Calcio.

3.3. NPs híbridas para el tratamiento del cáncer

Los nanomateriales híbridos se han identificado como aquellos conformados por una parte inorgánica y una orgánica. En nanomedicina las NPs híbridas han tenido diversas aplicaciones biomédicas debido a sus características como lo es la capacidad de protección de los fármacos contenidos, biocompatibilidad y la capacidad de controlar la liberación de sustancias (Shreyash y col., 2021), todo esto es posible mediante la conjugación de las propiedades de diferentes materiales. Estas NPs se ha utilizado como nanotransportadores modificados con partículas metálicas magnéticas, puntos cuánticos o moléculas fluorescentes, para monitoreo de la farmacocinética y la biodistribución (Huang y col., 2004; Mahmoudi y col., 2011). Las NPs híbridas que se han estudiado para la carga de fármacos anticancerígenos son las conformadas por polímeros y cerámicos (Wang y col., 2013). En 2018 Selvam y col., desarrollaron NPs híbridas de ferritas con alcohol polivinílico- β -ciclodextrina (Fe_3O_4 @PVA- β -ciclodextrina), de tamaño alrededor de 135 nm, cargadas con camptotecina para cáncer de próstata; se aplicó un campo magnético para la liberación del fármaco. Kuang y col., en el 2020, emplearon NPs cerámicas con un polímero y curcumina (MSN-PEG@Cur) para la liberación del fármaco mediante terapia fotodinámica por irradiación. En 2021 Gayathri y col., trabajaron con NPs de polivinilpirrolidona con sulfuro de cobre (PVPP-CuS) cargadas con DOX para aplicaciones en quimioterapia para cáncer de mama. Recientemente, Ahmed y col., en el 2022 estudiaron y desarrollaron NPs de oro y plata con polietilenglicol (Au-Ag-PEG) con tamaños de $\sim 50 \pm 5$ para su aplicación en radioterapia para carcinomas.

En la Tabla 3 se enlistan otros estudios en los que se ha reportado el uso de distintos materiales híbridos, buscando obtener mejores características de carga, liberación de fármacos y biocompatibilidad, entre otras.

Tabla 3. Estudios recientes sobre la obtención de NPs híbridas y su investigación para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Composición	Fármaco	Tipo de cáncer	Ref.
PEG-Gax/Pt	Cisplatino	Mama	(Xiang y col., 2021)
Au@polimero	DOX	Tumores solidos	(Mahmoodzadeh y col., 2018)
TiO ₂ /polioxido de etileno/polioxido de propileno	NA	Rabdomiosarcoma	(Pariente y col., 2021)
Oro-PEG	Adenovirus	Tiroides terapia génica	(Gonzalez y col., 2021)
Ag@quitosano	Amigdalina	Mama	(Pandey y col., 2021)
Ag-GO	NA	Colorrectal	(Lu y col., 2021)
Ag@MgO	NA	Próstata	(Saravanakumar y Wang, 2019)
SiO ₂ mesoporosa-quitosano funcionalizada con APTES	MTX	Mama	(Shakeran y col., 2021)
CaMgSiO ₄	DOX	Células cancerígenas	(Cui y col., 2021)
Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @Au@Poros	DOX	Cáncer en general	(Yang y col., 2020)

*Nomenclatura: DOX= Doxorrubicina, MTX= Metotrexano, PEG= Polietilenglicol, PEG-Gax/Pt= Polietilenglicol, ácido gálico, platino, TiO₂= Dióxido de titanio, Fe₃O₄= Ferritas, Au= Oro, Pt= Platino, Ag= Plata, GO= Óxido de grafeno, MgO= Óxido de magnesio, SiO₂= Óxido de silicio, Ca= Calcio, APTES= (3-aminopropil) trietoxisilano, NIR= Infrarrojo cercano.

En general, los avances en la tecnología de los nanomateriales han ocasionado que se considere a las NPs como una importante alternativa en el área de biomedicina; específicamente en el tratamiento del cáncer. Además, las NPs han demostrado tener características deseables para la fabricación de sistemas de carga y liberación controlada de fármacos. Asimismo, las NPs ofrecen diversas ventajas, por ejemplo, las NPs de oro puro (Au) presentan características de inocuidad, así como, características antimicrobianas (Ertas y col., 2021). Las NPs de materiales orgánicos muestran ventajas en costo,

producción y compatibilidad biológica. Por último, las NPs híbridas presentan las características conjugadas de los anteriores y la potencialización de las propiedades de los materiales que los componen. Hoy en día aún se continúa investigando sobre la obtención de NPs con el fin de obtener una carga óptima de fármaco, la liberación óptima, inocuidad, especificidad y una liberación controlada de los fármacos administrados.

4. Conclusión

En terapias contra el cáncer, lo que se busca es tener menores efectos secundarios y menor toxicidad. El uso de NPs como vehículos para el transporte y liberación de fármacos ha sido prometedor en la nanomedicina para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, a nivel de investigación, lo cual se debe en gran medida a que las NPs presentan ventajas como la inocuidad, especificidad, biocompatibilidad y la posibilidad de manipularles mediante diversos factores internos y externos para la liberación del fármaco, estabilidad, además de la posibilidad de lograr obtener altas cargas, lo que resulta en una gran cantidad de alternativas para los tratamientos tradicionales contra el cáncer.

Agradecimientos

A CONACYT por la beca otorgada 769086, al programa de doctorado en Ciencia y Tecnología de Materiales, así como a la Universidad Autónoma de Coahuila por el financiamiento interno al proyecto “Síntesis y caracterización de biocompositos híbridos polímero/cerámico para aplicaciones biomédicas”, que se está desarrollando en el Laboratorio del CA de Materiales Cerámicos Avanzados y Energía de la Facultad de Ciencias Químicas.

Referencias

- Abotaleb, M., Samuel, S. M., Varghese, E., Varghese, S., Kubatka, P., Liskova, A., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers* 11(1): 1-28. <https://doi.org/10.3390/cancers11010028>
- Agabeigi, R., Rasta, S. H., Rahmati-Yamchi, M., Salehi, R., & Alizadeh, E. (2020). Novel chemo-photothermal therapy in breast cancer using methotrexate-loaded folic acid conjugated Au@SiO₂ nanoparticles. *Nanoscale Research Letters*, 15(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/S11671-020-3295-1>
- Ahmed B, S., Baijal, G., Somashekar, R., Iyer, S., y Nayak, V. (2022). Comparative study of one pot synthesis of PEGylated gold and silver nanoparticles for imaging and radiosensitization of oral cancers. *Radiation Physics and Chemistry*, 194: 109990. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.109990>
- Baeza, A., Colilla, M., & Vallet-Regí, M. (2015). Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(2): 319–337. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.953051>
- Bobde, Y., Biswas, S., & Ghosh, B. (2020). PEGylated N-(2 hydroxypropyl) methacrylamide-doxorubicin conjugate as pH-responsive polymeric nanoparticles for cancer therapy. *Reactive and Functional Polymers*, 151:104561. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104561>
- Bolat, Z. B., Islek, Z., Demir, B. N., Yilmaz, E. N., Sahin, F., & Ucisik, M. H. (2020). Curcumin- and piperine-loaded emulsomes as combinational treatment approach enhance the anticancer activity of curcumin on HCT116 colorectal cancer model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(50): 1-21 <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00050>
- Cai, W., Guo, M., Weng, X., Zhang, W., & Chen, Z. (2019). Adsorption of doxorubicin hydrochloride on glutaric anhydride functionalized Fe₃O₄@ SiO₂ magnetic nanoparticles. *Materials Science and Engineering C*, 98: 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.145>
- Cui, H., Zhu, G., Qiu, L., & Ye, X. (2021). Facile synthesis of Mg-doped calcium silicate porous nanoparticles for targeted drug delivery and ovarian cancer treatment. *Ceramics International*, 47(17): 24942–24948. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.221>
- de Freitas, C. F., Kimura, E., Rubira, A. F., & Muniz, E. C. (2020). Curcumin and silver nanoparticles carried out from polysaccharide-based hydrogels improved the photodynamic properties of curcumin through metal-enhanced

- singlet oxygen effect. *Materials Science and Engineering C*, 112(110853): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110853>
- de Mello Donegá, C. (2014). *Nanoparticles: Workhorses of nanoscience*. Berlin Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-44823-6>
- Delle Piane, M., Vaccari, S., Corno, M., & Ugliengo, P. (2014). Silica-based materials as drug adsorbents: First principle investigation on the role of water microsolvation on ibuprofen adsorption. *Journal of Physical Chemistry A*, 118(31): 5801–5807. <https://doi.org/10.1021/jp411173k>
- Deng, S., Gigliobianco, M. R., Censi, R., & di Martino, P. (2020). Polymeric nanocapsules as nanotechnological alternative for drug delivery system: Current status, challenges and opportunities. *Nanomaterials*, 10(5): 1-36. <https://doi.org/10.3390/nano10050847>
- Dhanavel, S., Praveena, P., Narayanan, V., & Stephen, A. (2020). Chitosan/reduced graphene oxide/Pd nanocomposites for co-delivery of 5-fluorouracil and curcumin towards HT-29 colon cancer cells. *Polymer Bulletin*, 77(11): 5681–5696. <https://doi.org/10.1007/s00289-019-03039-9>
- Ertas, Y. N., Dorcheh, K. A., Akbari, A., & Jabbari, E. (2021). Nanoparticles for targeted drug delivery to cancer stem cells: A review of recent advances. *Nanomaterials*, 11(7): 1-25. <https://doi.org/10.3390/nano11071755>
- Etman, S. M., Abdallah, O. Y., Mehanna, R. A., & Elnaggar, Y. S. R. (2020). Lactoferrin/Hyaluronic acid double-coated lignosulfonate nanoparticles of quinacrine as a controlled release biodegradable nanomedicine targeting pancreatic cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 578(119097): 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119097>
- Fan, H., Li, B., Shi, Z., Zhao, L., Wang, K., & Qiu, D. (2018). A fibrous morphology silica-CoFe₂O₄ nanocarrier for anti-cancer drug delivery. *Ceramics International*, 44(2): 2345–2350. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.10.201>
- Febrian, M. B., Mahendra, I., Kurniawan, A., Setiadi, Y., Ambar Wibawa, T. H., Lesmana, R., & Syarif, D. G. (2021). Zirconium doped hydroxyapatite nanoparticle as a potential design for lung cancer therapy. *Ceramics International*, 47(19): 27890–27897. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.06.219>
- Gayathri, R., Rajalakshmi P., S., Aswathi, T., & Aravind Kumar, R. (2021). Doxorubicin loaded polyvinylpyrrolidone-copper sulfide nanoparticles enabling mucoadhesiveness and chemo-photothermal synergism for effective killing of breast cancer cells. *Materialia*, 19(101195): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2021.101195>

- Ghosh, P., Han, G., De, M., Kim, C. K., & Rotello, V. M. (2008). Gold nanoparticles in delivery applications. In *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(11): 1307–1315. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.016>
- Gibbens-Bandala, B., Morales-Avila, E., Ferro-Flores, G., Santos-Cuevas, C., Meléndez-Alafort, L., Trujillo-Nolasco, M., & Ocampo-García, B. (2019). ¹⁷⁷Lu-Bombesin-PLGA (paclitaxel): A targeted controlled-release nanomedicine for bimodal therapy of breast cancer. *Materials Science and Engineering C*, 105(110043): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110043>
- Gonzalez-Pastor, R., Hernandez, Y., Gimeno, M., de Martino, A., Man, Y. K. S., Hallden, G., Quintanilla, M., de la Fuente, J. M., & Martin-Duque, P. (2021). Coating an adenovirus with functionalized gold nanoparticles favors uptake, intracellular trafficking and anti-cancer therapeutic efficacy. *Acta Biomaterialia*, 134: 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.047>
- Guo, Z., Sui, J., Ma, M., Hu, J., Sun, Y., Yang, L., Fan, Y., & Zhang, X. (2020). pH-Responsive charge switchable PEGylated ϵ -poly-L-lysine polymeric nanoparticles-assisted combination therapy for improving breast cancer treatment. *Journal of Controlled Release*, 326: 350–364. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.030>
- Gupta, P. K., Pappuru, S., Gupta, S., Patra, B., Chakraborty, D., & Verma, R. S. (2019). Self-assembled dual-drug loaded core-shell nanoparticles based on metal-free fully alternating polyester for cancer theranostics. *Materials Science and Engineering C*, 101: 448–463. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.041>
- Hepokur, C., Kariper, İ. A., Mısır, S., Ay, E., Tunoğlu, S., Ersez, M. S., Zeybek, Ü., Kuruca, S. E., & Yaylım, İ. (2019). Silver nanoparticle/capecitabine for breast cancer cell treatment. *Toxicology in Vitro*, 61(104600): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104600>
- Hernández Majalca, B. C. (2018). *Síntesis y caracterización de nanocompuestos de óxido de Grafeno/dióxido de titanio para la evolución fotocatalítica de hidrógeno a partir de la molécula del agua*. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C.
- Heyder, R. S., Sunbul, F. S., Almuqbil, R. M., Fines, C. B., & da Rocha, S. R. P. (2021). Poly(anhydride-ester) gemcitabine: Synthesis and particle engineering of a high payload hydrolysable polymeric drug for cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 330: 1178–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.025>
- Huang, M., Khor, E., & Lim, L.-Y. (2004). Uptake and Cytotoxicity of Chitosan Molecules and Nanoparticles: Effects of Molecular Weight and Degree of

- Deacetylation. *Pharmaceutical Research*, 21(2): 344-353. doi:10.1023/b:pharm.0000016249.52831.a5
- Huck, B. R., Kötzner, L., & Urbahns, K. (2018). Kleine Moleküle, ganz groß: niedermolekulare immunonkologische Kombinationstherapien. *Angewandte Chemie*, 130(16): 4499–4516. <https://doi.org/10.1002/ange.201707816>
- Hussein, B. Y., & Mohammed, A. M. (2021). Green synthesis of ZnO nanoparticles in grape extract: Their application as anti-cancer and anti-bacterial. *Materials Today: Proceedings*, 42: A18–A26. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.03.729>
- Jaque, D., Martínez Maestro, L., del Rosal, B., Haro-Gonzalez, P., Benayas, A., Plaza, J. L., Martín Rodríguez, E., & García Solé, J. (2014). Nanoparticles for photothermal therapies. *Nanoscale*, 6(16): 9494–9530. <https://doi.org/10.1039/c4nr00708e>
- Kampan, N. C., Madondo, M. T., McNally, O. M., Quinn, M., & Plebanski, M. (2015). Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *BioMed Research International*, 2015(413076): 1-21. <https://doi.org/10.1155/2015/413076>
- Kang, J. H., Kim, H. S., & Shin, U. S. (2017). Thermo conductive carbon nanotube-framed membranes for skin heat signal-responsive transdermal drug delivery. *Polymer Chemistry*, 8(20): 3154–3163. <https://doi.org/10.1039/c7py00570a>
- Karuppaiah, A., Siram, K., Selvaraj, D., Ramasamy, M., Babu, D., & Sankar, V. (2020). Synergistic and enhanced anticancer effect of a facile surface modified non-cytotoxic silver nanoparticle conjugated with gemcitabine in metastatic breast cancer cells. *Materials Today Communications*, 23(100884): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2019.100884>
- Ke, X., & Shen, L. (2017). Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(2): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.06.001>
- Kim, T. W., Chung, P. W., Slowing, I. I., Tsunoda, M., Yeung, E. S., & Lin, V. S. Y. (2008). Structurally ordered mesoporous carbon nanoparticles as transmembrane delivery vehicle in human cancer cells. *Nano Letters*, 8(11): 3724–3727. <https://doi.org/10.1021/nl801976m>
- Koźmiński, P., Halik, P. K., Chesori, R., & Gniazdowska, E. (2020). Overview of dual-acting drug methotrexate in different neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3483): 1-38. <https://doi.org/10.3390/ijms21103483>

- Kuang, G., Zhang, Q., He, S., & Liu, Y. (2020). Curcumin-loaded PEGylated mesoporous silica nanoparticles for effective photodynamic therapy. *RSC Advances*, 10(41): 24624–24630. <https://doi.org/10.1039/d0ra04778c>
- Kudr, J., Haddad, Y., Richtera, L., Heger, Z., Cernak, M., Adam, V., & Zitka, O. (2017). Magnetic nanoparticles: From design and synthesis to real world applications. In *Nanomaterials*, 7(9):243: 1-29. <https://doi.org/10.3390/nano7090243>
- Kumar, P., Yuvakkumar, R., Vijayakumar, S., & Vaseeharan, B. (2018). Cytotoxicity of phloroglucinol engineered silver (Ag) nanoparticles against MCF-7 breast cancer cell lines. *Materials Chemistry and Physics*, 220: 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.08.074>
- Kwon, S., Singh, R. K., Perez, R. A., Neel, E. A. A., Kim, H. W., & Chrzanowski, W. (2013). Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of Tissue Engineering*, 4(1): 1-18. <https://doi.org/10.1177/2041731413503357>
- Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*, 834: 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
- Liang, C., Li, Z., & Dai, S. (2008). Mesoporous carbon materials: Synthesis and modification. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(20): 3696–3717. <https://doi.org/10.1002/anie.200702046>
- Liu, Y., Dong, X., & Chen, P. (2012). Biological and chemical sensors based on graphene materials. *Chemical Society Reviews*, 41(6): 2283–2307. <https://doi.org/10.1039/c1cs15270j>
- Long, M., Liu, X., Huang, X., Lu, M., Wu, X., Weng, L., Chen, Q., Wang, X., Zhu, L., & Chen, Z. (2021). Alendronate-functionalized hypoxia-responsive polymeric micelles for targeted therapy of bone metastatic prostate cancer. *Journal of Controlled Release*, 334: 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.04.035>
- Lü, J. M., Wang, X., Marin-Muller, C., Wang, H., Lin, P. H., Yao, Q., & Chen, C. (2009). Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 9(4): 325–341. <https://doi.org/10.1586/erm.09.15>
- Lu, Y., Wan, X., Li, L., Sun, P., & Liu, G. (2021). Synthesis of a reusable composite of graphene and silver nanoparticles for catalytic reduction of 4-nitrophenol and performance as anti-colorectal carcinoma. *Journal of Materials Research and Technology*, 12: 1832–1843. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.03.093>

- Mahmoodzadeh, F., Abbasian, M., Jaymand, M., Salehi, R., & Bagherzadeh-Khajehmarjan, E. (2018). A novel gold-based stimuli-responsive theranostic nanomedicine for chemo-photothermal therapy of solid tumors. *Materials Science and Engineering C*, 93: 880–889. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.067>
- Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S., & Sen, T. (2011). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. In *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(1): 24–46). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.006>
- Maiti, D., Tong, X., Mou, X., & Yang, K. (2019). Carbon-Based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Recent Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9(1401): 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01401>
- Marasini, N., Er, G., Fu, C., Subasic, C., Ibrahim, J., Skwarczynski, M., Toth, I., Whittaker, A. K., & Kaminskas, L. M. (2022). Development of a hyperbranched polymer-based methotrexate nanomedicine for rheumatoid arthritis. *Acta Biomaterialia*, 142: 298-307. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.01.054>
- Meidanchi, A., & Motamed, A. (2020). Preparation, characterization and in vitro evaluation of magnesium ferrite superparamagnetic nanoparticles as a novel radiosensitizer of breast cancer cells. *Ceramics International*, 46(11): 17577–17583. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.04.057>
- Pandey, A., Sauraj, Ali, A., & Negi, Y. (2021). Synthesis of polygonal chitosan microcapsules for the delivery of amygdalin loaded silver nanoparticles in breast cancer therapy. *Materials Today: Proceedings*, 43: 3744–3748. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.10.988>
- Pariente, A., Peled, E., Zlotver, I., & Sosnik, A. (2021). Hybrid amorphous TiO₂/polymer nanomaterials trigger apoptosis of pediatric cancer cells upon ultrasound irradiation. *Materials Today Chemistry*, 22: 100613. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2021.100613>
- Pienta, K. J. (2001). Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Seminars in Oncology*, 28: 3–7. [https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(01\)90148-4](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(01)90148-4)
- Porras, A. G., Holland, S. D., & Gertz, B. J. (2019). Pharmacokinetics of Alendronate. *Clinical Pharmacokinetics*, 36(5): 315–328. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936050-00002>
- Qian, Q., Zhu, L., Zhu, X., Sun, M., & Yan, D. (2019). Drug-Polymer Hybrid Macromolecular Engineering: Degradable PEG Integrated by Platinum(IV) for Cancer Therapy. *Matter*, 1(6): 1618–1630. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2019.09.016>

- Rafiei, P., & Haddadi, A. (2019). A robust systematic design: Optimization and preparation of polymeric nanoparticles of PLGA for docetaxel intravenous delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 104(109950): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109950>
- Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*, 27(4): 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>
- Rong, X., Xie, Y., Hao, X., Chen, T., Wang, Y., & Liu, Y. (2011). Applications of polymeric nanocapsules in field of drug delivery systems. *Current Drug Discovery Technologies*, 8(3): 173-187. <https://doi.org/10.2174/157016311796799008>
- Rychahou, P., Bae, Y., Reichel, D., Zaytseva, Y. Y., Lee, E. Y., Napier, D., Weiss, H. L., Roller, N., Frohman, H., Le, A. T., & Mark Evers, B. (2018). Colorectal cancer lung metastasis treatment with polymer–drug nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 275: 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.02.008>
- Saneja, A., Kumar, R., Mintoo, M. J., Dubey, R. D., Sangwan, P. L., Mondhe, D. M., Panda, A. K., & Gupta, P. N. (2019). Gemcitabine and betulinic acid co-encapsulated PLGA–PEG polymer nanoparticles for improved efficacy of cancer chemotherapy. *Materials Science and Engineering C*, 98: 764–771. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.026>
- Saravanakumar, K., & Wang, M. H. (2019). Biogenic silver embedded magnesium oxide nanoparticles induce the cytotoxicity in human prostate cancer cells. *Advanced Powder Technology*, 30(4): 786–794. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.01.007>
- Selvam, R., Ramasamy, S., Mohiyuddin, S., Enoch, I. V. M. V., Gopinath, P., & Filimonov, D. (2018). Molecular encapsulator–appended poly(vinyl alcohol) shroud on ferrite nanoparticles. Augmented cancer–drug loading and anticancer property. *Materials Science and Engineering C*, 93: 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.058>
- Shakeran, Z., Keyhanfar, M., Varshosaz, J., & Sutherland, D. S. (2021). Biodegradable nanocarriers based on chitosan-modified mesoporous silica nanoparticles for delivery of methotrexate for application in breast cancer treatment. *Materials Science and Engineering C*, 118: 111526. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111526>
- Shreyash, N., Sonker, M., Bajpai, S., & Tiwary, S. K. (2021). Review of the Mechanism of Nanocarriers and Technological Developments in the field of

- nanoparticles for applications in cancer theragnostics. *ACS Applied Bio Materials*, 4(3): 2307–2334. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00020>
- Simmchen, J., Baeza, A., Ruiz, D., Esplandiu, M. J., & Vallet-Regí, M. (2012). Asymmetric hybrid silica nanomotors for capture and cargo transport: Towards a novel motion-based DNA sensor. *Small*, 8(13): 2053–2059. <https://doi.org/10.1002/sml.201101593>
- Simmchen, J., Baeza, A., Ruiz-Molina, D., & Vallet-Regí, M. (2014). Improving catalase-based propelled motor endurance by enzyme encapsulation. *Nanoscale*, 6(15): 8907–8913. <https://doi.org/10.1039/c4nr02459a>
- Song, Y., Qu, Z., Li, J., Shi, L., Zhao, W., Wang, H., Sun, T., Jia, T., & Sun, Y. (2021). Fabrication of the biomimetic DOX/Au@Pt nanoparticles hybrid nanostructures for the combinational chemo/photothermal cancer therapy. *Journal of Alloys and Compounds*, 881(160592): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.160592>
- Sun, T., Zhang, Y. S., Pang, B., Hyun, D. C., Yang, M., & Xia, Y. (2014). Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. In *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(46): 12320–12364. <https://doi.org/10.1002/anie.201403036>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sunil, K. C., Utsav, S., Nairy, R. K., Chethan, G., Shenoy, S. P., Mustak, M. S., & Yerol, N. (2021). Synthesis and characterization of Zn_{0.4}Co_{0.6}Fe₂O₄ superparamagnetic nanoparticles as a promising agent against proliferation of colorectal cancer cells. *Ceramics International*, 47(13): 19026–19035. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.03.248>
- Sunogrot, S., & Abujamous, L. (2019). pH-sensitive polymeric nanoparticles of quercetin as a potential colon cancer-targeted nanomedicine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52: 670–676. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.035>
- Talelli, M., Barz, M., Rijcken, C. J. F., Kiessling, F., Hennink, W. E., & Lammers, T. (2015). Core-crosslinked polymeric micelles: Principles, preparation, biomedical applications and clinical translation. *Nano Today*, 10(1): 93–117. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2015.01.005>
- Villegas Flores, N., & Parapinski dos Santos, A. C. (2013). Analysis of indicators that determine the sustainability level in special concretes. *Tecnura*, 17(38): 12–25.

- Wang, S. Y., Liu, M. C., & Kang, K. A. (2013). Magnetic nanoparticles and thermally responsive polymer for targeted hyperthermia and sustained anti-cancer drug delivery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 765: 315–321. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4989-8_44
- Wang, X., Wang, C., Cheng, L., Lee, S. T., & Liu, Z. (2012). Noble metal coated single-walled carbon nanotubes for applications in surface enhanced raman scattering imaging and photothermal therapy. *Journal of the American Chemical Society*, 134(17): 7414–7422. <https://doi.org/10.1021/ja300140c>
- Wang, Y., Chinnathambi, A., Nasif, O., & Alharbi, S. A. (2021). Green synthesis and chemical characterization of a novel anti-human pancreatic cancer supplement by silver nanoparticles containing Zingiber officinale leaf aqueous extract. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(4): 103081. <https://doi.org/10.1016/j.arabijc.2021.103081>
- Wang, Y., Shim, M. S., Levinson, N. S., Sung, H. W., & Xia, Y. (2014). Stimuli-responsive materials for controlled release of theranostic agents. *Advanced Functional Materials*, 24(27): 4206–4220. <https://doi.org/10.1002/adfm.201400279>
- Xiang, J., Li, Y., Zhang, Y., Wang, G., Xu, H., Zhou, Z., Tang, J., & Shen, Y. (2021). Polyphenol-cisplatin complexation forming core-shell nanoparticles with improved tumor accumulation and dual-responsive drug release for enhanced cancer chemotherapy. *Journal of Controlled Release*, 330: 992–1003. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.006>
- Xiao, M. C., Chou, Y. H., Hung, Y. N., Hu, S. H., & Chiang, W. H. (2020). Hybrid polymeric nanoparticles with high zoledronic acid payload and proton sponge-triggered rapid drug release for anticancer applications. *Materials Science and Engineering C*, 116(111277): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111277>
- Xuhong, J.-C., Qi, X.-W., Zhang, Y., & Jiang, J. (2019). Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Cancer Research*, 9(10):, 2103-2119. /ISSN:3156-6976/ajcr0102003
- Yang, M., Yang, W., Chen, L., Ding, M., Li, C., & Shi, D. (2020). A Novel Synthesis of Fe₃O₄@SiO₂@Au@Porous SiO₂ Structure for NIR Irradiation-Induced DOX Release and Cancer Treatment. *Dose-Response: An International Journal*, 18(1): 1-8. <https://doi.org/10.1177/1559325820906662>
- Yang, T., Jin, Z., Wang, Z., Zhao, P., Zhao, B., Fan, M., Chen, L., Wang, T., Su, B. L., & He, Q. (2018). Intratumoral high-payload delivery and acid-responsive release of H₂ for efficient cancer therapy using the ammonia

- borane-loaded mesoporous silica nanomedicine. *Applied Materials Today*, 11: 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.01.008>
- Yu, T., Huang, X., Liu, J., Fu, Q., Wang, B., & Qian, Z. (2019). Polymeric nanoparticles encapsulating α -mangostin inhibit the growth and metastasis in colorectal cancer. *Applied Materials Today*, 16: 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.06.014>
- Zhang, F., Xie, M., Zhao, Y., Zhang, Y., Yang, M., Yang, N., Deng, T., Zhang, M., & Xie, J. (2019). Chitosan and dextran stabilized GO-iron oxide nanosheets with high dispersibility for chemotherapy and photothermal ablation. *Ceramics International*, 45(5): 5996–6003. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.12.070>
- Zhang, S., Chu, Z., Yin, C., Zhang, C., Lin, G., & Li, Q. (2013). Controllable drug release and simultaneously carrier decomposition of SiO₂-drug composite nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 135(15): 5709–5716. <https://doi.org/10.1021/ja3123015>