

Bitácora@ Perspectivas

Nanomateriales híbridos para aplicaciones biomédicas (Hybrid nanomaterials for biomedical applications)

Autores: Diego F. Cadena Castro;¹ 2 Mónica C. García^{3,4*} Paula M. Uberman^{1,2*}

¹ Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

² Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba – INFIQC (CONICET-UNC).

³ Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

⁴ Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica – UNITEFA (CONICET-UNC).

Resumen

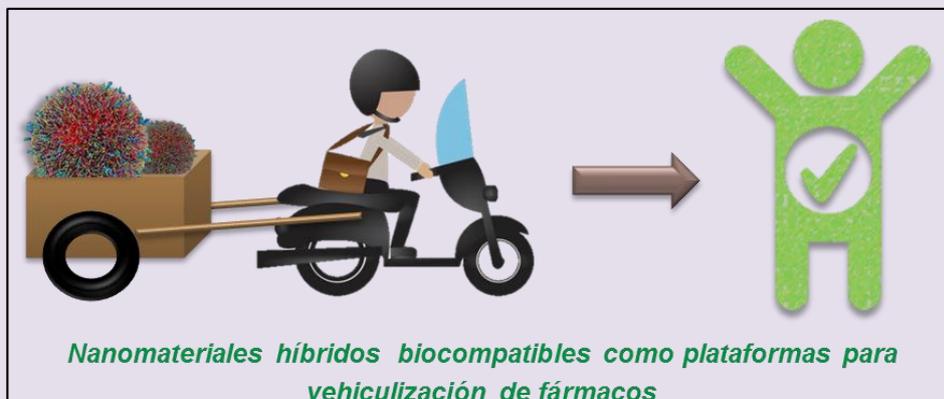
Los nanomateriales para aplicaciones biomédicas han llevado a los investigadores a diseñar continuamente nuevas herramientas y estrategias para su obtención y evaluación de su desempeño. Recientemente, los nanomateriales híbridos se evaluaron como plataformas prometedoras para aplicaciones terapéuticas. Esta clase única de nanomateriales conserva las características ventajosas de los componentes orgánicos e inorgánicos y proporciona la capacidad de ajustar las propiedades del nanomaterial híbrido mediante la combinación de componentes funcionales. Este trabajo de revisión resume los avances recientes en el diseño y las aplicaciones biomédicas de los nanomateriales híbridos orgánicos-inorgánicos, específicamente, aquellos basado en metales/óxidos metálicos biocompatibles. Se destacarán algunas de sus principales aplicaciones como sistemas portadores para la liberación controlada de fármacos.

Abstract

Nanomaterials for biomedical applications continuously lead researchers to design novel tools and strategies for their obtention and performance evaluation. Hybrid nanomaterials have recently been evaluated as promising platforms for therapeutic applications. This unique class of nanomaterials retains advantageous features of both the inorganic and organic components and provides the ability to tune the properties of the hybrid nanomaterial through the combination of functional components. This perspective summarizes recent advances in the design and biomedical applications of organic-inorganic hybrid nanomaterials, specifically metal/metal oxide-based biocompatible nanohybrid materials. Some of their main applications as carriers for controlled drug release will be highlighted.

Palabras clave: *Nanoestructuras híbridas *Nanopartículas magnéticas *Nanomedicine
*Liberación controlada de fármacos

Resumen gráfico



Introducción

En las últimas décadas se ha definido como *nanomedicina* a la aplicación de la nanotecnología para cumplir con objetivos específicos en el área biomédica. Además, esta ha tenido una gran importancia en la investigación y desarrollo, como así también en las áreas clínicas (1, 2). Las estructuras con tamaño en la escala nanométrica permiten producir nuevos materiales y dispositivos, que poseen propiedades distintivas y pueden adquirir diferentes propiedades químicas, físicas o biológicas, así como funciones que son notablemente diferentes en comparación con las observadas en los materiales homólogos en escala convencional (2, 3). Estas propiedades únicas se pueden utilizar para lograr propósitos específicos con el objetivo de mejorar la salud humana y animal (4).

Los nanomateriales biocompatibles se han empleado como dispositivos para la administración de agentes terapéuticamente activos o agentes para bioimágenes, a saber: fármacos antitumorales, proteínas, vacunas, fármacos biotecnológicos, entre otros (5, 6). En particular, la liberación de fármacos en sitios de acción específicos ha implicado un gran desafío para los investigadores en el área de las ciencias farmacéuticas y biomédicas (7). De esta manera, el desarrollo de sistemas portadores de fármacos abrió un campo de trabajo novedoso en la nanomedicina, que pretende mejorar el efecto terapéutico de los fármacos, principalmente, mejorando su biodistribución y modulando su liberación (2, 8).

Los nanomateriales se han utilizado para mejorar los perfiles farmacocinéticos de los fármacos, incluidos el tiempo de retención, biodisponibilidad, biodistribución y eliminación; estabilidad química y enzimática; solubilidad y especificidad con el propósito de lograr un aumento en la eficacia del fármaco y reducción de sus efectos adversos (2). Además, las ventajas de los nanomateriales utilizados como sistemas portadores son su alta capacidad de carga del fármaco, la posibilidad de incorporar tanto fármacos hidrófilos como hidrófobos y sus propiedades de liberación controlada (9).

En particular, los nanomateriales híbridos (NMH) son una clase muy prometedora de nuevos materiales, en los cuales converge la química orgánica e inorgánica. Éstos fueron ampliamente explorados para aplicaciones biomédicas debido a que combinan la estabilidad mecánica y térmica del componente inorgánico y la facilidad de procesamiento del componente orgánico

(10). Además, existen NMH compuestos por dos componentes orgánicos diferentes, y los más representativos son los híbridos entre lípidos y polímeros (11, 12) (Figura 1).

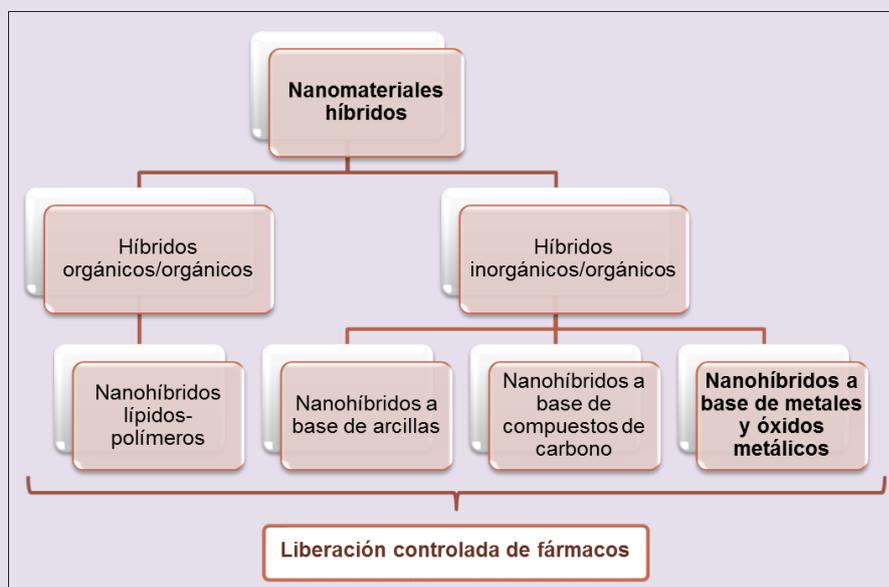


Figura 1. Clasificación de nanomateriales híbridos para aplicaciones terapéuticas

Si bien existe gran variedad de NMH usados en nanomedicina para la liberación controlada de fármacos (Figura 1), los NMH compuestos por componentes inorgánicos-orgánicos han sido ampliamente estudiados como plataformas prometedoras con fines terapéuticos. Esta clase única de nanomateriales conserva las propiedades beneficiosas de los componentes inorgánicos y orgánicos; además de las ventajas particulares que ofrece su combinación, tales como: métodos de fabricación versátiles para obtener nanomateriales modificables, estabilidad mecánica y térmica, y la capacidad superior de cargar múltiples agentes terapéuticos y de imagen con diferentes propiedades, entre otros.

En este contexto, este trabajo de revisión se enfoca en las aplicaciones biomédicas de los NMH basados en metales y óxidos metálicos con polímeros biocompatibles, destacando sus principales usos como sistemas portadores para la liberación controlada de fármacos antitumorales.

Nanomateriales híbridos basados en nanopartículas metálicas/óxidos metálicos

La investigación en nanociencia es, probablemente, el campo científico con mayor crecimiento en los últimos 30 años, dadas las características excepcionales que exhiben los nanomateriales. El preciso control del tamaño y las formas que, actualmente, se consiguen en los nanomateriales, permitieron obtener materiales con nuevas propiedades eléctricas, ópticas, magnéticas y químicas, concibiendo así muchas aplicaciones tecnológicas originales. De esta forma, el diseño de materiales con fines específicos implica un desafío constante para la comunidad científica. En este contexto, la síntesis y caracterización de nanopartículas (NPs) metálicas fueron ampliamente estudiadas, así como también su interacción con varios polímeros, surfactantes, óxidos metálicos y otras moléculas orgánicas. En consecuencia, son numerosas las investigaciones enfocadas en el diseño de NMH basados en metales y óxidos metálicos para aplicaciones biomédicas, entre las cuales se destaca su aplicación como sistemas portadores para liberación controlada de fármacos. En las siguientes secciones se

discuten algunos ejemplos relevantes de estos NMH como plataformas para la vehiculización y liberación de fármacos.

Nanomateriales híbridos basados en nanopartículas metálicas

Los NMH de metales nobles (NMH-Me) han sido intensamente estudiados, ya que sus propiedades pueden ser ajustadas con precisión modificando algunos parámetros, como son: tamaño, forma, composición, y microestructura (13-16). Por lo tanto, el uso de NMH-Me ha permitido mejorar diversas aplicaciones tecnológicas (17-21)

En cuanto a sus aplicaciones biomédicas, los NMH-Me se han utilizado para: i) diagnóstico in vitro e in vivo; ii) liberación de fármacos, y iii) teragnosis, la cual combina tanto el diagnóstico como el tratamiento del cáncer (Figura 2). Los nanomateriales teragnósticos (22) deben ser cuidadosamente diseñados para interactuar con agentes de diagnóstico o terapéuticos, y ofrecer el transporte selectivo del agente terapéuticamente activo hacia el sitio de acción.

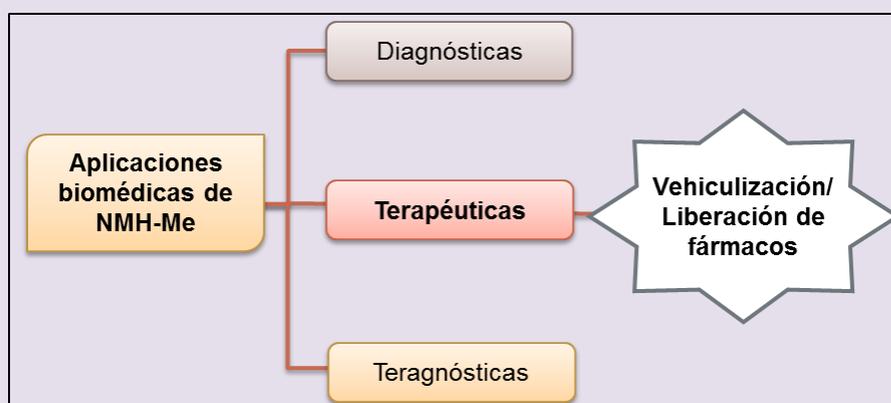


Figura 2. Aplicaciones biomédicas de nanomateriales híbridos basados en metales nobles (NMH-Me).

El desarrollo de nanomateriales con fines teragnósticos forma parte de un campo incipiente, dentro del cual los nanomateriales basados en NPs Au presentaron excelentes propiedades para ser empleadas como nanoplataformas teragnósticas (23-25). Las NPs Au son bio-inertes e interactúan con un gran número de biomoléculas, lo que posibilita una fácil modificación superficial de la NPs, lo cual es un factor esencial para lograr nanomateriales multifuncionales. En consecuencia, la interacción con biomoléculas como carbohidratos, péptidos, fosfolípidos, entre otros, ha logrado mejorar la biocompatibilidad de los nanomateriales basados en NPs Au, disminuyendo su citotoxicidad y aumentando la especificidad celular. Por ejemplo, estas ventajas fueron exhibidas por NMH de NPs Au combinadas con derivados de ácido hialurónico (AH) (26), las cuales presentaron propiedades prometedoras para aplicaciones biomédicas (27). Como ventaja adicional, el AH, al actuar como agente reductor y estabilizante en la síntesis de NPs Au, permitió obtener un sistema coloidal estable en condiciones fisiológicas (28). Un ejemplo del uso de estos materiales como portadores de fármacos consistió en ensamblajes supramoleculares con base en NPs Au modificadas superficialmente con restos de adamantano, restos que interactuaron con AH conjugado con ciclodextrina (AH-CD, Figura 3). Esta plataforma se usó para el cargado y liberación de varios fármacos antitumorales, entre ellos doxorubicina (Dox, Figura 3) (29). Los estudios revelaron que esta nanoplataforma híbrida fue capaz de aumentar la captación celular y la eficacia antitumoral de la Dox, a la vez

que presentaron una significativa reducción en sus efectos adversos. Este sistema de liberación, también, demostró ser sensible al pH del medio, favoreciendo la liberación de Dox en un entorno levemente ácido, similar al que se encuentra en los microambientes tumorales. Otro enfoque para la preparación de NMH derivados de NPs Au como sistemas portadores de fármacos utilizó la capacidad de las NPs Au para unir fuertemente derivados de alquenotiol. En estos materiales, el alquenotiol presenta una doble acción: estabilizante de las NPs y punto de anclaje para la conjugación de moléculas de interés como fármacos antitumorales, o para anclar una sustancia activa capaz de actuar como diana para determinadas células con el objetivo de lograr direccionamiento del NMH y liberación el fármaco en el sitio de acción (27, 30).

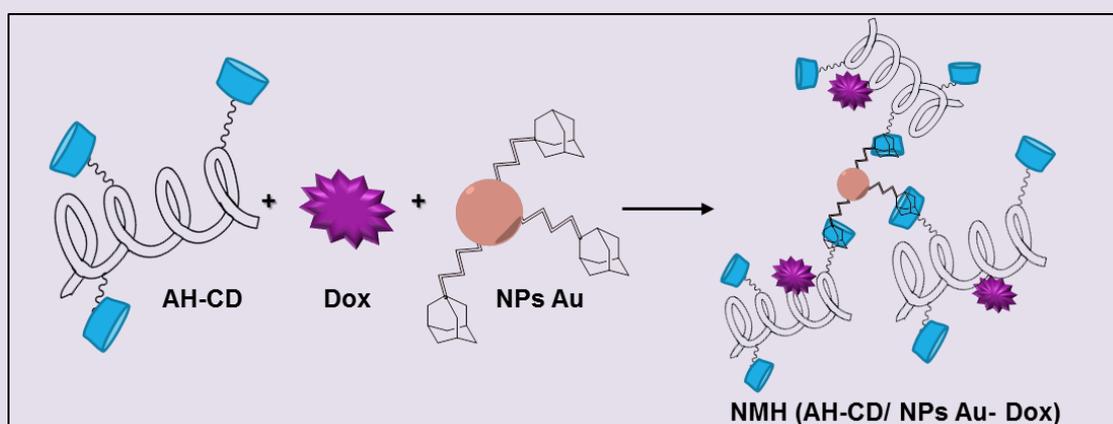


Figura 3. Preparación de la nanoplataforma híbrida AH-CD/NPs Au y cargado del fármaco modelo (Dox). NPs Au, nanopartículas oro; Dox, doxorubicina; AH-CD, ácido hialurónico modificado con ciclodextrina. Adaptado de Li y cols (2014).

Como otro ejemplo del avance tecnológico de los NMH basados en NPs Au, recientemente, se desarrolló un dispositivo transdérmico utilizando una membrana compuesta por un complejo entre polielectrolitos y rellena con NPs Au conjugadas con nanocelulosa (NPs Au-NC) (31). El complejo entre los polímeros se preparó por interacción electrostática entre la goma guar y poli(vinilalcohol) modificado con borato, en el cual fue embedido el NMH basado en NPs Au-NC. Estas membranas nanohíbridas fueron capaces de encapsular clorhidrato de diltiazem, un fármaco antihipertensivo. El uso de Au-NC como relleno en estos materiales fue capaz de alterar la arquitectura extremadamente ordenada del estrato córneo. Como ventaja adicional, dado el tamaño nanométrico del NMH y su capacidad de mantener la forma, su interacción con los lípidos intercelulares provocó aperturas transitorias y reversibles en el estrato córneo favoreciendo la penetración del fármaco a través de la piel (32).

Resulta de relevancia destacar que las NPs Au presentan, además, propiedades ópticas únicas debido a la resonancia de plasmón de superficie localizado (LSPR) que poseen estas NPs. En este sentido, los avances recientes en la síntesis de NPs Au permitieron la obtención de nanocápsulas de Au huecas, en las que la posición máxima de absorción del LSPR se pudo ajustar a lo largo de la región visible y hacia el infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés). Esto es ventajoso desde la perspectiva de la aplicación biológica, ya que la región NIR implica una longitud de onda en la cual los tejidos son transparentes, por lo que no interfieren. Esto es ideal para la formación de imágenes ópticas y terapia fototérmica (19, 33). Adicionalmente, esta nanoestructura hueca demostró ser capaz de contener un fármaco antitumoral como la

Dox (Figura 4) (33). Esta nanoplataforma representa un ejemplo de sistema inteligente de liberación de fármacos, ya que la liberación del fármaco desde las nanocápsulas de Au se desencadenó mediante estímulos externos, en este caso particular por aplicación de un láser en el rango del NIR. La absorción de la radiación provocó un aumento de la temperatura del material y esto produjo la contracción del polímero termosensible que recubría la nanoestructura con la consecuente liberación del fármaco encapsulado.

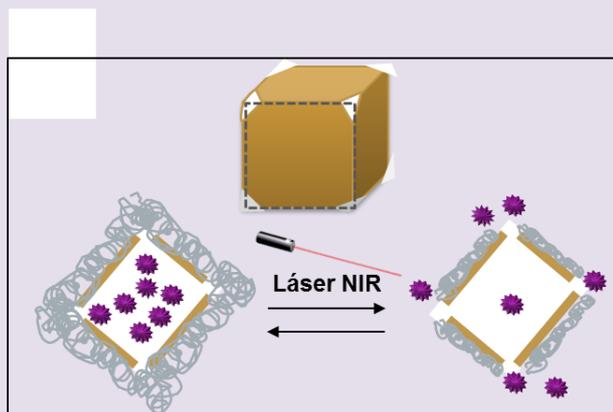


Figura 4. Representación esquemática de un sistema de liberación de fármaco (Dox) basado en nanoestructuras de Au recubiertas por un polímero termosensible, y la activación de la liberación de Dox por aplicación de irradiación en el rango del infrarrojo cercano (NIR). Adaptado de Yavuz y cols (2009).

Si bien las aplicaciones de las NPs Au resultan interesantes para la obtención de NMH, los principales inconvenientes asociados a su uso están relacionados con su alto costo de producción y la estabilidad de las NPs Au en condiciones fisiológicas. Éstas pueden ser inestables en sistemas biológicos debido a la presencia del glutatión (22). En consecuencia, se necesitan más investigaciones enfocadas en la síntesis y estabilización de NPs Au para obtener nanomateriales estables y compatibles biológicamente (34).

Además de los sistemas que involucran NPs Au, se están desarrollando nuevos tipos de NMH como sistemas portadores de fármacos cuyo esqueleto consiste en estructuras metálicas-orgánicas o más conocidas como MOF por su sigla en inglés (Metal Organic Frameworks)(35-37). Los MOF o polímeros de coordinación, son una clase emergente de NMH que se diseñan a partir de iones metálicos o clústeres unidos por ligandos orgánicos (Figura 5).

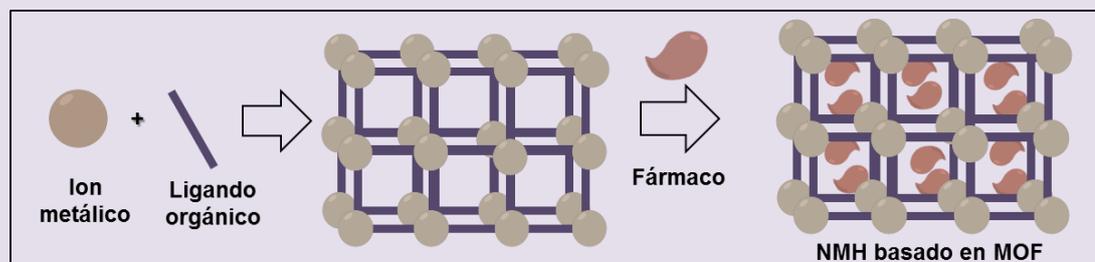


Figura 5. Nano-MOF como NMH para la vehiculización de fármacos. Ejemplo de encapsulación de un fármaco post-síntesis a través de enfoques no covalentes.

De esta forma, se prepararon, en medio acuoso, nano-MOF de ligandos derivados de carboxilatos y Fe^{3+} como catión metálico no tóxico. Este sistema biológicamente favorable, se recubrió por polietilenglicol para evitar la aglomeración. Se evaluó la incorporación de diferentes fármacos, entre ellos Dox, cidofovir, zidovudina, entre otros (38). Este NMH basado en los MOF demostró ser un nanovehículo eficiente para la liberación controlada de fármacos y, también, como sonda para la obtención de imágenes. Por lo tanto, estos nano-MOF son materiales prometedores para ser empleados como plataformas terapéuticas, o para tratamientos personalizados de pacientes.

Nanomateriales híbridos basados en nanopartículas de óxidos metálicos

Los NMH que contienen NPs de óxidos metálicos también fueron estudiados extensamente como portadores para liberación controlada de fármacos, debido a sus propiedades excepcionales, entre las cuales se destacan: estabilidad coloidal, baja toxicidad, biocompatibilidad y superparamagnetismo. Este comportamiento fue exhibido por varias NPs derivadas de óxido de zinc (39), óxido de galio (40), óxido de manganeso (41), entre otros. Las NPs de óxido de hierro, que incluyen Fe_3O_4 y Fe_2O_3 , despertaron un interés especial las NPs. Dadas las excelentes propiedades de los NMH derivados de estos óxidos, entre las que se pueden mencionar: fácil preparación, bajo costo, simple funcionalización superficial y biocompatibilidad, los NMH derivados del óxido de Fe se convirtieron en candidatos adecuados para el desarrollo de plataformas híbridas con aplicaciones terapéuticas (42, 43). El óxido de hierro tenía una ventaja adicional para la liberación de fármacos conferida por el comportamiento superparamagnético del núcleo magnético. Por ejemplo, el superparamagnetismo permite direccionar la liberación de fármacos cargados en los NMH hacia sitios tumorales por acción de un campo magnético externo. Luego de suprimir el campo externo, el NMH pierde la magnetización y este puede ser metabolizado y excretado por el organismo del huésped (44) (Figura 6).

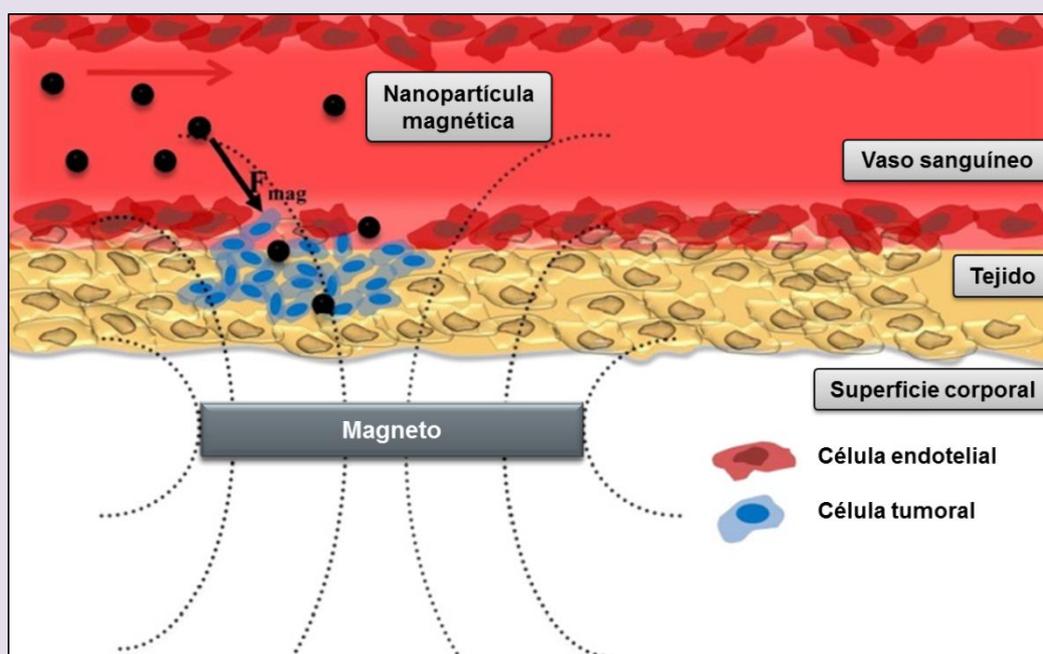


Figura 6. Representación esquemática del comportamiento de un sistema portador de fármacos basado en nanopartículas superparamagnéticas bajo la influencia del campo magnético externo aplicado. Adaptado de Park JH y cols (2010).

Se han reportado diversos sistemas de NMH óxidos de Fe/ fármacos para el tratamiento específico del cáncer de mama (45) y de cerebro (46). Se han desarrollado NMH adecuados para liberación controlada de fármacos antitumorales, por modificación superficial del núcleo magnético con ligandos que permiten un direccionamiento específico hacia células tumorales. Esta característica sumada al comportamiento superparamagnético de las NPs de óxido de Fe demostró ser fundamental para desarrollar NMH como plataformas terapéuticas, que permitieron aumentar la eficacia de los fármacos antitumorales y reducir los efectos secundarios de la quimioterapia (44).

En este marco, recientemente se reportó la síntesis de nanoestructuras multifuncionales de NPs de óxido de hierro modificadas superficialmente con un anticuerpo anti-CD47 y cargadas con gemcitabina, para el tratamiento del cáncer de páncreas (47). La estrategia se basó en sumar al comportamiento magnético, el direccionamiento a un receptor sobreexpresado en células de cáncer de páncreas, aumentando el efecto quimioterapéutico del fármaco y la vehiculización eficiente de todos los componentes en un mismo sistema portador nanoparticulado (47).

Además, las propiedades excepcionales de las NPs de óxido de Fe se han explorado en otras aplicaciones biomédicas, como es la resonancia magnética (MRI-Magnetic Resonance Imaging, por sus siglas en inglés) o el tratamiento con hipertermia. Por ejemplo, para la preparación de un material teragnóstico magnético multifuncional, las NPs de óxido de Fe se encapsularon en silicas mesoporosas. La modificación adicional de la capa de sílica permitió el anclaje de varias moléculas, como ácido fólico (agente diana) e isotiocianato de fluoresceína, como sonda fluorescente para la detección mediante microscopía de fluorescencia (48). El material fue recubierto finalmente para evitar la agregación, mediante la adición de trihidroxisililpropil metilfosfonato. Se realizaron experimentos de carga de fármacos empleando camptotecina y paclitaxel como modelos de fármacos antitumorales. Como resultado, este NMH multifuncional presentó selectividad para dirigirse a las células tumorales y, al mismo tiempo, pudo ser detectado tanto por resonancia magnética como por métodos ópticos, permitiendo el rastreo no invasivo del NMH en el cuerpo del huésped.

Los NMH basado en óxido de Fe también se han diseñado para combinar el tratamiento de hipertermia con la liberación controlada de fármacos (49). Así, se moldearon nanocubos de óxido de Fe con poli(N-isopropilacrilamida), polímero sensible a la temperatura. Dox se usó como modelo de fármaco antitumoral y se cargó en estos nanocubos. Este estudio demostró que la combinación sinérgica de NPs de óxido de Fe con polímeros termosensibles permitió desencadenar la liberación del fármaco anticancerígeno bajo un campo magnético alternante, el cual generó un aumento de temperatura por la oscilación de los nanocubos de Fe.

Además, se han diseñado NMH con fines teragnósticos por combinación de polielectrolitos biocompatibles (ácido poli-L-glutámico o la poli-L-lisina) para la encapsulación de NPs de óxido de Fe, con el fin de preparar nanocápsulas para liberación de fármacos y bioimagen por resonancia magnética (50).

Si bien la mayoría de los nanomateriales para teragnosis se basaron en el uso de NPs sólidas de óxido de Fe para resonancia magnética y terapia del cáncer; un enfoque diferente utilizó NPs de óxido de Fe huecas (51). Esta estructura porosa hueca se conjugó con albúmina sérica

humana modificada con dopamina y se encapsuló Dox dentro de la nanoestructura. Este sistema de liberación pudo cargar más fármaco que las NPs sólidas de óxido de Fe y exhibió un comportamiento de liberación del fármaco dependiente del pH.

De esta forma, en el diseño de NMH para liberación de fármacos se pueden proponer combinaciones de varios componentes con el fin de obtener nuevos nanomateriales con propiedades específicas. Por ejemplo, es posible encontrar reportes científicos sobre el desarrollo de NMH que combinan NPs superparamagnéticas como las del óxido de Fe con NPs de Au para estudios de bioimagen ([22](#), [52](#)).

Como una perspectiva de futuro en el campo de los NMH se espera lograr una interacción sinérgica entre los componentes empleados, siempre tendiente a mejorar las terapias en las cuales se apliquen. En consecuencia, en el diseño NMH, el único límite es el de la imaginación.

Conclusiones finales y perspectivas futuras

Las plataformas para la vehiculización de fármacos parecen ser una fuente inagotable de nuevas estrategias para mejorar las terapias. Varias enfermedades mantienen a los investigadores en busca de nuevos tratamientos alternativos que puedan lograr el resultado terapéutico esperado, a la vez que puedan minimizarse los efectos secundarios, lo que en definitiva conducirá, a futuro, al mayor bienestar del paciente.

La aparición de los NMH como sistemas portadores de fármacos es relativamente nueva en comparación con las nanoestructuras más convencionales, (por ejemplo liposomas, NPs lipídicas sólidas, micelas poliméricas, nanopartículas poliméricas, etc.); sin embargo, éstos han demostrado interesantes aplicaciones en el campo de la nanomedicina.

Los NMH presentan como ventajas que son capaces de conservar ciertas propiedades de sus precursores (componentes inorgánicos / orgánicos); además de poseer ventajas adicionales como: métodos versátiles para su producción, estabilidad mecánica y térmica mejorada, mayor capacidad de carga de las moléculas biológicamente activas, actividad multifuncional para imágenes y liberación selectiva de fármaco en el sitio de acción, entre otros.

De esta forma, el objetivo final en el diseño de estos nanomateriales es desarrollar una terapia eficaz y segura para el uso clínico, logrando una mayor eficacia y efectos secundarios tóxicos reducidos. Esto último es particularmente importante para mejorar las terapias, incluido el tratamiento del cáncer, en el que la toxicidad siempre se asocia con la eficacia terapéutica. En el mismo sentido, incluso cuando algunos enfoques se han perpetuado, hay mucho trabajo por hacer ya que las limitaciones continúan apareciendo, principalmente cuando se trata de la aplicación clínica de los sistemas desarrollados.

Teniendo en cuenta los desafíos antes mencionados, es importante buscar tecnologías avanzadas para evaluar la liberación in vivo de los fármacos, la biodisponibilidad local y la respuesta terapéutica. Los estudios in vivo deben realizarse e informarse con el fin de brindar una mejor comprensión de las interacciones entre los NMH cargados con fármacos y el cuerpo humano.

Agradecimientos

García MC y Uberman PM agradecen a CONICET y a la Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas por proveer las instalaciones para el desarrollo de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *The FASEB journal*. 2005;19(3):311-30.
2. García MC, Aloisio C, Onnainty R, Ullio-Gamboa G. Self assembled nanomaterials In: Narayan R, editor. *Nanobiomaterials: Nanostructured materials for biomedical applications*. 1st ed: Woodhead Publishing; 2017.
3. Doll TA, Raman S, Dey R, Burkhard P. Nanoscale assemblies and their biomedical applications. *Journal of The Royal Society Interface*. 2013;10(80):20120740.
4. Mansfeld F, Davis T, Kavallaris M. Nanotechnology in Medical Research. *Micro-and Nanotechnology in Vaccine Development*. 2016:21.
5. Sathish Sundar D, Gover Antoniraj M, Senthil Kumar C, S Mohapatra S, N Houreld N, Ruckmani K. Recent trends of biocompatible and biodegradable nanoparticles in drug delivery: a review. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(32):3730-51.
6. Tong R, Kohane DS. New strategies in cancer nanomedicine. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2016;56:41-57.
7. Chevalier M, García M, Alvarez V. Biopolymeric nanoparticles as drug carriers for intravenous administrations. In: Sharmin E, Zafar F, editors. *Biopolymers and nanocomposites for biomedical and pharmaceutical applications*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2017. p. 63-92.
8. Park K. Nanotechnology: What it can do for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2007;120(1-2):1-3.
9. Irache JM, Esparza I, Gamazo C, Agüeros M, Espuelas S. Nanomedicine: novel approaches in human and veterinary therapeutics. *Veterinary parasitology*. 2011;180(1):47-71.
10. Milczewska K, Voelkel A, Zwolińska J, Jędro D. Preparation of hybrid materials for controlled drug release. *Drug development and industrial pharmacy*. 2016;42(7):1058-65.
11. Zhang RX, Ahmed T, Li LY, Li J, Abbasi AZ, Wu XY. Design of nanocarriers for nanoscale drug delivery to enhance cancer treatment using hybrid polymer and lipid building blocks. *Nanoscale*. 2017;9(4):1334-55.
12. Hallan SS, Kaur P, Kaur V, Mishra N, Vaidya B. Lipid polymer hybrid as emerging tool in nanocarriers for oral drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016;44(1):334-49.
13. Tao AR, Habas S, Yang P. Shape control of colloidal metal nanocrystals. *small*. 2008;4(3):310-25.
14. Xia Y, Xiong Y, Lim B, Skrabalak SE. Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: Simple chemistry meets complex physics? *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48(1):60-103.
15. Chen J, Lim B, Lee EP, Xia Y. Shape-controlled synthesis of platinum nanocrystals for catalytic and electrocatalytic applications. *Nano Today*. 2009;4(1):81-95.
16. Lu X, Rycenga M, Skrabalak SE, Wiley B, Xia Y. Chemical synthesis of novel plasmonic nanoparticles. *Annual review of physical chemistry*. 2009;60:167-92.
17. Wiley B, Sun Y, Xia Y. Synthesis of silver nanostructures with controlled shapes and properties. *Accounts of Chemical Research*. 2007;40(10):1067-76.
18. Philippot K, Serp P. Concepts in nanocatalysis. *Nanomaterials in Catalysis, First Edition*. 2012:1-54.
19. Skrabalak SE, Chen J, Sun Y, Lu X, Au L, Copley CM, et al. Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. *Accounts of chemical research*. 2008;41(12):1587-95.
20. Guo S, Wang E. Noble metal nanomaterials: controllable synthesis and application in fuel cells and analytical sensors. *Nano Today*. 2011;6(3):240-64.

21. Daniel M-C, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chemical reviews*. 2004;104(1):293-346.
22. Choi KY, Liu G, Lee S, Chen X. Theranostic nanoplatfoms for simultaneous cancer imaging and therapy: current approaches and future perspectives. *Nanoscale*. 2012;4(2):330-42.
23. Lin W, Yao N, Qian L, Zhang X, Chen Q, Wang J, et al. pH-responsive unimolecular micelle-gold nanoparticles-drug nanohybrid system for cancer theranostics. *Acta Biomaterialia*. 2017.
24. Han L, Xia J-M, Hai X, Shu Y, Chen X-W, Wang J-H. Protein-Stabilized Gadolinium Oxide-Gold Nanoclusters Hybrid for Multimodal Imaging and Drug Delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9(8):6941-9.
25. Cobley CM, Chen J, Cho EC, Wang LV, Xia Y. Gold nanostructures: a class of multifunctional materials for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*. 2011;40(1):44-56.
26. Cai Z, Zhang H, Wei Y, Cong F. Hyaluronan-inorganic nanohybrid materials for biomedical applications. *Biomacromolecules*. 2017.
27. Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chemical Society Reviews*. 2012;41(6):2256-82.
28. Kemp MM, Kumar A, Mousa S, Park T-J, Ajayan P, Kubotera N, et al. Synthesis of gold and silver nanoparticles stabilized with glycosaminoglycans having distinctive biological activities. *Biomacromolecules*. 2009;10(3):589-95.
29. Li N, Chen Y, Zhang Y-M, Yang Y, Su Y, Chen J-T, et al. Polysaccharide-gold nanocluster supramolecular conjugates as a versatile platform for the targeted delivery of anticancer drugs. *Scientific reports*. 2014;4.
30. Asadishad B, Vossoughi M, Alemzadeh I. Folate-receptor-targeted delivery of doxorubicin using polyethylene glycol-functionalized gold nanoparticles. *Industrial & engineering chemistry research*. 2010;49(4):1958-63.
31. Anirudhan T, Nair SS. Deposition of gold-cellulose hybrid nanofiller on a polyelectrolyte membrane constructed using guar gum and poly (vinyl alcohol) for transdermal drug delivery. *Journal of Membrane Science*. 2017.
32. Huang Y, Yu F, Park Y-S, Wang J, Shin M-C, Chung HS, et al. Co-administration of protein drugs with gold nanoparticles to enable percutaneous delivery. *Biomaterials*. 2010;31(34):9086-91.
33. Yavuz MS, Cheng Y, Chen J, Cobley CM, Zhang Q, Rycenga M, et al. Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nature materials*. 2009;8(12):935.
34. Lam P-L, Wong W-Y, Bian Z, Chui C-H, Gambari R. Recent advances in green nanoparticulate systems for drug delivery: efficient delivery and safety concern. *Nanomedicine*. 2017;12(4):357-85.
35. He C, Liu D, Lin W. Nanomedicine applications of hybrid nanomaterials built from metal–ligand coordination bonds: nanoscale metal–organic frameworks and nanoscale coordination polymers. *Chem Rev*. 2015;115(19):11079-108.
36. Baeza A, Ruiz-Molina D, Vallet-Regí M. Recent advances in porous nanoparticles for drug delivery in antitumoral applications: inorganic nanoparticles and nanoscale metal-organic frameworks. *Expert opinion on drug delivery*. 2017;14(6):783-96.
37. Zhu Q-L, Xu Q. Metal–organic framework composites. *Chemical Society Reviews*. 2014;43(16):5468-512.
38. Horcajada P, Chalati T, Serre C, Gillet B, Sebrie C, Baati T, et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature materials*. 2010;9(2):172.
39. Rasmussen JW, Martinez E, Louka P, Wingett DG. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert opinion on drug delivery*. 2010;7(9):1063-77.

40. Fortin M-A, Petoral Jr RM, Söderlind F, Klasson A, Engström M, Veres T, et al. Polyethylene glycol-covered ultra-small Gd₂O₃ nanoparticles for positive contrast at 1.5 T magnetic resonance clinical scanning. *Nanotechnology*. 2007;18(39):395501.
41. Shin J, Anisur RM, Ko MK, Im GH, Lee JH, Lee IS. Hollow manganese oxide nanoparticles as multifunctional agents for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48(2):321-4.
42. Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 2005;26(18):3995-4021.
43. Mody VV, Cox A, Shah S, Singh A, Bevins W, Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014;4(4):385-92.
44. Park JH, Saravanakumar G, Kim K, Kwon IC. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(1):28-41.
45. Marcu A, Pop S, Dumitrache F, Mocanu M, Niculite C, Gherghiceanu M, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles as drug delivery system in breast cancer. *Applied Surface Science*. 2013;281:60-5.
46. Chertok B, Moffat BA, David AE, Yu F, Bergemann C, Ross BD, et al. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*. 2008;29(4):487-96.
47. Trabulo S, Aires A, Aicher A, Heeschen C, Cortajarena AL. Multifunctionalized iron oxide nanoparticles for selective targeting of pancreatic cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2017.
48. Liong M, Lu J, Kovochich M, Xia T, Ruehm SG, Nel AE, et al. Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting, and drug delivery. *ACS nano*. 2008;2(5):889-96.
49. Kakwere H, Leal MP, Materia ME, Curcio A, Guardia P, Niculaes D, et al. Functionalization of strongly interacting magnetic nanocubes with (thermo) responsive coating and their application in hyperthermia and heat-triggered drug delivery. *ACS applied materials & interfaces*. 2015;7(19):10132-45.
50. Szczepanowicz K, Piechota P, Węglarz WP, Warszyński P. Polyelectrolyte nanocapsules containing iron oxide nanoparticles as MRI detectable drug delivery system. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2017.
51. Xing R, Bhirde AA, Wang S, Sun X, Liu G, Hou Y, et al. Hollow iron oxide nanoparticles as multidrug resistant drug delivery and imaging vehicles. *Nano Research*. 2013;6(1):1-9.
52. Mehdipoor E, Adeli M, Bavadi M, Sasanpour P, Rashidian B. A possible anticancer drug delivery system based on carbon nanotube-dendrimer hybrid nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry*. 2011;21(39):15456-63.