



Materiales nanoestructurados cerámicos como vehículo para la liberación de principios activos

Marlene Lariza Andrade Guel*, Lourdes Díaz Jiménez, Dora Cortés Hernández

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Saltillo, Av. Industria Metalúrgica 1062, Parque Industrial Ramos Arizpe, 25900, Ramos Arizpe, Coahuila, México.

(*) marlene.andrade@cinvestav.edu.mx

Recibido: 23/08/2013

Revisado: 06/12/2013

Aceptado: 08/12/2013

Resumen

Los materiales nanoestructurados han atraído especial atención debido a sus propiedades químicas y físicas que permiten nuevas aplicaciones en campos de la medicina y farmacología como vehículos para la liberación de principios activos que ayudan a transportarlos al sitio de interés controlando la dosificación. Algunos materiales nanoestructurados como dióxido de titanio TiO_2 , dióxido de zirconio ZrO_2 , dióxido de silicio SiO_2 o hidróxidos dobles laminares, destacan por sus propiedades y aplicaciones en el área farmacológica. Estos materiales representan una alternativa respecto a los vehículos de tipo orgánico que comúnmente se utilizan.

Palabras clave: Materiales nanoestructurados; Liberación de fármacos; Principio activo

Abstract

The nanostructured materials have attracted attention due to their physicochemical properties allowing novel application in sciences such as medical and pharmacology as vehicle for drug delivery that help to the transport to the site of interest by controlling the dosage. Some nanostructured materials as titanium dioxide TiO_2 , zirconium dioxide ZrO_2 , silicium dioxide SiO_2 , layered double hydroxides are distinguished by their properties and applications in the pharmacology. These materials represent a potential alternative to commonly used organic materials.

Keywords: Nanostructured materials; Drug delivery; Drug release.

Introducción

El desarrollo de la nanotecnología ha ofrecido grandes oportunidades para caracterizar, manipular y organizar la materia en forma sistemática en una escala nanométrica^{1,2}. La nanotecnología se considera un campo multidisciplinario en el que tienen cabida muchas áreas de la vida cotidiana como medicina, ingeniería, química, informática o mecánica, entre otras. Entre éstas destaca la nanofarmacia que se define como la ciencia y tecnología en escala nanométrica en la que participan dos componentes principales: el ingrediente activo y agente nanofarmacéutico, en la cual se pueden desarrollar nanoestructuras con la capacidad de dosificar los principios activos sin causar daños colaterales. Las características que deben de cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y tiempo de vida media largo^{3,4}. Otra aplicación importante de la nanotecnología se ha dado en el análisis de fármacos, en donde se emplean nanodispositivos para acelerar la detección y análisis. También tienen amplia aplicación en la ingeniería de tejidos, en donde se podrán reparar tejidos, cartílagos y huesos utilizando nanoestructuras biocompatibles^{5,6}.

En el caso de la nanofarmacia, la eficacia de los principios activos depende de sus propiedades físicas y químicas intrínsecas, además de la capacidad de que se administren correctamente en el cuerpo. En este sentido, actualmente se busca superar las limitaciones de la terapéutica y reducir al mínimo los efectos secundarios tóxicos; para llevar a cabo una buena administración de fármacos. Así, se ha trabajado, por ejemplo, en el desarrollo de mecanismos que permitan aumentar el tiempo de vida media del fármaco en el plasma, aumentar la estabilidad del principio activo o maximizar su actividad terapéutica⁷.

A pesar de los avances logrados hasta el momento, persiste un problema en los sistemas de liberación de principios activos disponibles en el mercado, debido a que se limitan a la focalización de tejidos en lugar de células individuales. Esto se ha tratado de resolver con la aplicación de agentes nanofarmacéuticos, los cuales pueden definirse como vehículos de entrega que se dirigen a los sitios de acción a través de diversos mecanismos fisicoquímicos y biológicos como adsorción, penetración celular y endocitosis⁸⁻¹⁰.

En este contexto, los materiales nanoestructurados basados en una matriz cerámica son considerados los nuevos agentes nanofarmacéuticos ya que presentan la ventaja de ser capaces de evadir el sistema inmune y de atravesar algunas barreras que el cuerpo utiliza para evitar la penetración de sustancias extrañas o no deseadas; barreras como la hematoencefálica y la pared del tracto gastrointestinal¹¹⁻¹³.

Las nanopartículas cerámicas poseen propiedades físico-químicas y estructurales que los hacen ideales como agentes nanofarmacéuticos tales como su tamaño de partícula menor a 50 nm, una elevada superficie específica, además de una naturaleza porosa que no muestra cambios con el pH ni presenta hinchamiento. Por lo tanto, estas nanopartículas protegen selectivamente a los principios activos evitando la desnaturalización inducida por los cambios de pH y alta temperatura. Más aún, los materiales cerámicos más comunes: SiO₂, TiO₂, ZrO₂ son nano-

materiales que presentan compatibilidad con sistemas biológicos debido a su naturaleza inerte. También se caracterizan por presentar alta estabilidad química y mecánica, además de ser relativamente fáciles de preparar y de bajo costo. Finalmente, su estructura superficial puede ser modificada con la inclusión de diversos grupos funcionales que permiten el anclaje de principios activos^{14,15}. En la figura 1 se presentan algunas de las matrices cerámicas que pueden utilizarse como liberadores de principios activos y algunos tipos de fármacos que pueden ser adicionados a estos materiales. La factibilidad de que este tipo de materiales cerámicos puedan utilizarse como vehículo para la liberación de principios activos, reside, por una parte en el fenómeno de adsorción que se lleva a cabo en el interior de los poros del material, lo que permite el alojamiento de los fármacos hasta su liberación bajo condiciones adecuadas; y por otro lado, a través de interacciones y enlaces covalentes¹⁶.

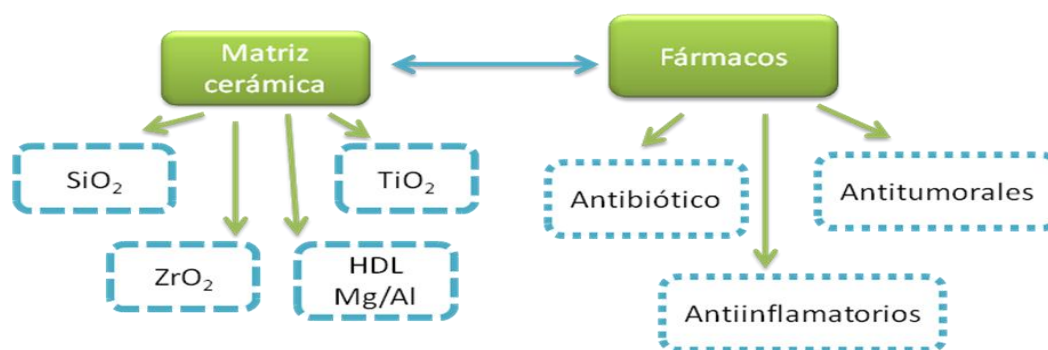


Fig. 1: Esquema de distintas matrices y tipos de fármacos que se pueden intercambiar.

Existen muchas matrices cerámicas que han demostrado su potencial para ser usados como agentes nanofarmacéuticos y se podrían escribir varios volúmenes dedicados al tema. Sin embargo, el objetivo de este trabajo es presentar una visión general de los materiales nanoestructurados más estudiados que pueden ser utilizados como vehículo para la liberación de principios activos, mencionando algunas aplicaciones en la administración de fármacos y transferencia genética, así como un panorama actual de algunas nanopartículas remarcando sus propiedades y su uso en la liberación de fármacos.

Dióxido de titanio (TiO₂)

El dióxido de titanio es un óxido inorgánico que puede estar presente en tres estructuras cristalinas: anatasa, rutilo y brokita, de las cuales la de menor estabilidad es la brokita. Las estructuras anatasa y rutilo pueden encontrarse en materiales con aplicaciones fotocatalíticas, en celdas de combustible, en implantes óseos, en pigmentos para pintura y en materiales usados como vehículo para la liberación de fármacos^{17,18}.

Estudios recientes han puesto de manifiesto el potencial del dióxido de titanio como vehículo para la entrega de pequeñas moléculas y macromoléculas de fármacos. Se ha reportado, por ejemplo, que para garantizar una efectiva entrega del fármaco, primero es necesario realizar la síntesis de las nanopartículas de TiO₂ con una porosidad abierta, de manera que se permita la adsorción de las moléculas activas en la superficie¹⁹. Tal es el caso de la D-penicilamina, el cual es un antirreumático utilizado en casos de hiperbilirrubinemia en recién nacidos. Este principio activo se adsorbió en la superficie de TiO₂, obteniéndose así un material con una alta estabilidad térmica y una fuerte tendencia a la adsorción de moléculas. En ese trabajo en específico, la liberación del principio activo se produce en un medio constituido por fluidos corporales²⁰.

Las nanopartículas de TiO₂ también han demostrado una alta reactividad al ser combinadas con daunorrubicina, uno de los fármacos antitumorales más importantes en el tratamiento de la leucemia aguda y tumores sólidos, se ha

investigado el efecto sinérgico de esta combinación en presencia de radiación de UV. En la figura 2 se muestra un esquema de un posible mecanismo del efecto de sinergia entre las nanopartículas de TiO_2 y el fármaco en una célula. En un medio de pH 7.2 se supone que la superficie de las nanopartículas de TiO_2 puede estar cargada negativamente,

mientras que la daunorrubicina es cargada positivamente. Bajo estas condiciones la interacción que se da entre las partículas es electrostática; de manera que la liberación del principio activo se verifica a través de la formación de pares iónicos que atraviesan la membrana celular²¹.

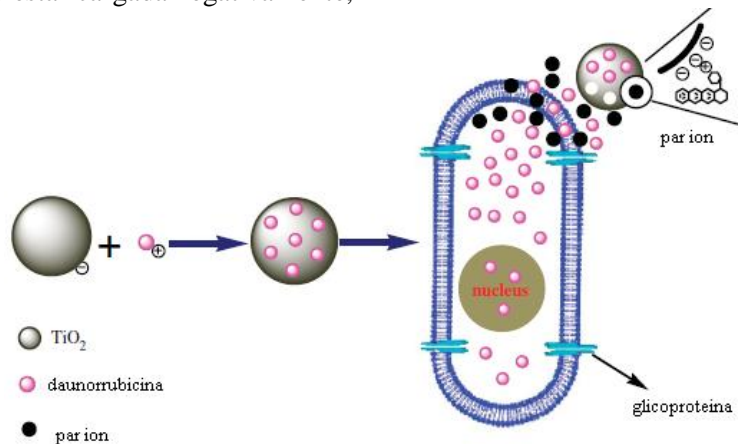


Fig. 2: Esquema de la adsorción del fármaco anti-leucemia en presencia de nanopartículas de TiO_2 ²¹

Actualmente se busca la síntesis de nanopartículas de TiO_2 que produzca esferas mesoporosas de TiO_2 con grandes superficies específicas. Utilizando una mezcla de metanol en presencia de un ácido carboxílico se puede llevar a cabo la síntesis en pocos minutos, los tamaños de partícula y poros se controlan mediante el cambio de temperatura en la reacción. Este tipo de síntesis puede extenderse a otro tipo de óxidos. Una de sus aplicaciones principales es como vehículo para la liberación de fármacos y el transporte de ADN²².

Dióxido de zirconio (ZrO_2)

El dióxido de zirconio es un material inerte que posee una alta resistencia y baja reactividad, que presenta buenas propiedades mecánicas y ópticas permitiendo su aplicación en la ortopedia y odontología. Sus propiedades químicas dependen de los métodos de preparación, por ejemplo, en algunos casos se utilizan agentes estabilizantes como óxido de itrio y óxido de calcio, para retener la fase tetragonal en una condición metaestable a temperatura ambiente^{23,24}.

Se ha considerado al dióxido de zirconio como un material apto para la liberación de principios activos debido a sus interesantes propiedades como la capacidad de adsorber moléculas, sobre todo cuando éstas presentan grupos fosfatos. Así, se ha reportado la síntesis de nanopartículas de ZrO_2 con un tamaño de 100 nm, donde se demostró que se puede adsorber y desorber el ADN mediante la simple adición de una solución básica²⁵.

Los nanocompuestos a base de ZrO_2 y un compuesto orgánico han resultado una opción para la liberación de antibióticos como la ampicilina. Para este caso, los nanocompuestos fueron preparados mediante la técnica de

sol-gel la cual se basa en la hidrólisis y policondensación de metales alcóxidos. Para lograr la formación del nanocompuesto inorgánico-orgánico se promueve la incorporación de un polímero policaprolactona al sol de ZrO_2 . Lo anterior se consigue por medio de puentes de hidrógeno entre los grupos carboxílicos del polímero y los grupos hidroxilos de la matriz inorgánica; después se adiciona el principio activo y se evalúa su liberación mediante espectrofotometría UV-Vis^{26,27}. Además de los antibióticos existen otro tipo de fármacos como los anticancerígenos que se han encapsulado para su liberación en nanopartículas de ZrO_2 altamente porosas que permiten que fármacos como la doxorubicina pase fácilmente entre el espacio vacío del interior, y las nanopartículas de ZrO_2 queden totalmente cargadas con el fármaco. En este estudio se observó que cuando es mayor el diámetro del poro, mayor es la capacidad de concentración del principio activo. La liberación del fármaco dependió, a su vez del pH, es decir que a pH bajos la liberación es más rápida en células por lo que su citotoxicidad es conducida a células tumorales²⁸.

Dióxido de silicio (SiO_2)

Las nanopartículas mesoporosas de SiO_2 han demostrado ser importantes en aplicaciones de liberación controlada de principios activos debido a sus propiedades fisicoquímicas, entre las que destacan:

1. El tamaño de partícula se puede ajustar desde 50 a 300 nm, lo que permite una fácil endocitosis en células vegetales y animales sin citotoxicidad significativa.

2. Poseen buena estabilidad y rigidez en comparación con otro tipo de materiales. El SiO₂ es más resistente al calor, pH, degradación y tensión mecánica.
3. Presentan una estructura uniforme en el tamaño de poros, además de que la distribución del tamaño de partícula es muy estrecha (2 a 6 nm). Esta característica permite ajustar la carga del principio activo y además es útil en el estudio de la cinética de liberación con alta precisión.
4. Las superficies específicas y volumen de poro de estos materiales son grandes, lo que permite una gran concentración del fármaco en la superficie de SiO₂.
5. Este tipo de materiales poseen, además de una superficie interna, una externa, lo cual permite funcionalizarlos con diferentes tipos de moléculas²⁹.

Las nanopartículas de SiO₂ son consideradas no tóxicas. En una gran variedad de sistemas tiene diversas propiedades como la reactividad química y la disponibilidad de obtenerse a diferentes diámetros. Por otra parte, se ha reportado que además de tener aplicaciones como liberadores de fármacos, se pueden utilizar como vectores en la transferencia génica inmovilizando ADN en las nanopartículas de SiO₂³⁰. Se ha investigado el potencial de nanopartículas de SiO₂ para transferencia y expresión eficaz de células tipo neuronales que lleguen a regiones cerebrales de difícil acceso y puedan modular el ciclo de replicación de células madre, esto se ha realizado con estudios preliminares *in vivo* en cerebros de ratones que ha dado buenos resultados³¹.

La modificación de la superficie mesoporosa de SiO₂ tiene como finalidad cambiar la acidez de la misma para contribuir a la realización de entrega controlada de un principio activo. Tal es el caso de la modificación de SiO₂ con grupos funcionales de tipo amino y sulfónico que ha demostrado que la incorporación de grupos amino permite a la cefalexina, un antibiótico utilizado en infecciones bacterianas, una entrega prolongada en un lapso de aproximadamente 30 horas³².

Otro tipo de modificación que se ha estudiado es con 3-aminopropil-trimetoxisilano en la superficie interna de nanotubos de SiO₂ sintetizados por medio de la técnica sol-gel con el fin de hacer cargas positivas y mejorar la concentración de ADN plásmido y transportarlo a células de riñón³³.

Por otro lado, las nanopartículas de silicio modificadas con polilisina son consideradas un nuevo vector para la transferencia de genes que puede entregar eficientemente plásmido de ADN y oligonucleótidos. Se realizaron estudios *in vitro* para la administración oral, los resultados mostraron que las nanopartículas de SiO₂ modificadas con polilisina presentan una baja toxicidad y la expresión de genes se detectó en células de membranas mucosas³⁴.

Hidróxidos dobles laminares (HDL)

Los hidróxidos dobles laminares, también conocidos como materiales tipo hidrotalcita o arcillas aniónicas, son materiales cristalinos nanoestructurados en forma laminar. Se obtienen de la asociación de cationes metálicos divalentes y trivalentes que ocupan el centro de octaedros para formar una estructura laminar de tipo brucita Mg(OH)₂³⁵.

El tiempo de dosificación de un fármaco es un problema debido a la baja biodisponibilidad, esto se ha tratado de resolver con la incorporación de una matriz cerámica tipo hidrotalcita Mg/Al a un principio activo como la furosemida, un diurético empleado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertensión y edema. Se realizaron pruebas *in vitro* simulando las condiciones del estómago y se observó una alta liberación del principio activo, lo que significó que la combinación de furosemida con un HDL Mg/Al, un superdesintegrante adecuado como aditivo y lactosa como excipiente, produjo un efecto sinérgico capaz de mejorar la liberación. Además se comprobó que este tipo de material nanoestructurado ofrece ventajas en términos de estabilidad y almacenamiento a largo tiempo. En la figura 3 se muestra un esquema de incorporación entre HDL Mg/Al y Zn/Al con furosemida; ambos tienen una buena estabilidad y proporcionan un tiempo de dosificación adecuado^{36,37}.

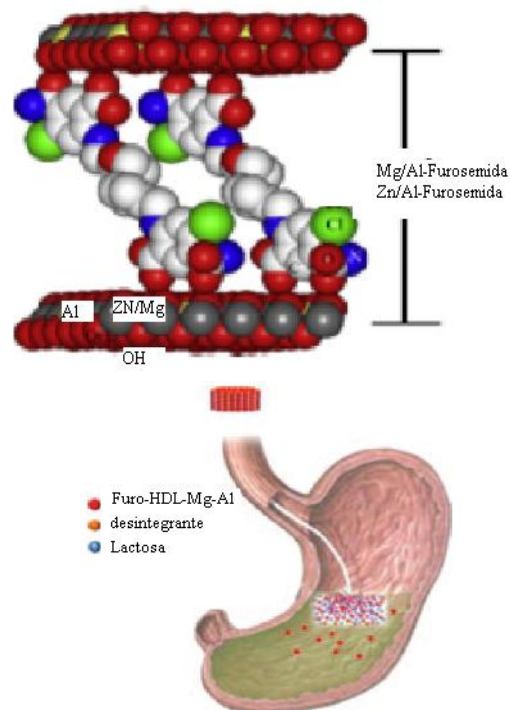


Fig. 3: Esquema de HDL Mg/Al, ZnAl-furosemida y simulación de la dosificación oral de furosemida-HDL-Mg/Al³⁶.

En otro contexto, se ha reportado el encapsulamiento de antioxidantes como el ácido gálico. Esta molécula fue incorporada dentro de hidróxidos dobles laminares de Mg/Al

mediante métodos de intercambio iónico y coprecipitación, se observó una liberación *in vitro* controlada con una dosis adecuada³⁸.

Otras matrices cerámicas

En la tabla 1 se muestra un resumen de otras nanopartículas utilizadas en la liberación de fármacos. De ellos, el fosfato de

calcio es el más estudiado debido a su biocompatibilidad, bioactividad y su capacidad de adsorción. Este material se ha empleado en la liberación de fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos y anticancerígenos³⁹.

Tabla 1. Nanopartículas cerámicas y aplicaciones en la administración de fármacos.

Cerámico	Estructura	Aplicación
Fosfato de calcio	Nanoesferas	Entrada y salida de fármacos mediante ultrasonido
	Nanocristales	Adsorción y desorción de proteínas
	Nanocompuestos	Mejora y control de la transferencia de genes
Óxido de hierro	Nanopartículas	Liposomas magnéticos para la entrega y liberación de fármacos controlado por calentamiento magnético
	Ferrofluidos	Soluciones coloidales de óxido de hierro rodeadas de moléculas diana para la liberación de fármacos
Alúmina	Nanocápsulas	Agentes de carga de fármacos
Carbonato de calcio	Esferas	Vectores de liberación de fármacos y marcadores de diagnóstico

Toxicidad de materiales nanoestructurados cerámicos

El diseño de nanomateriales y nanopartículas en la farmacéutica ha sido un desafío debido a la necesidad de controlar la liberación del principio activo y la toxicidad intrínseca que puede presentar el material vehículo. Con el fin de conocer y prevenir los efectos tóxicos de los nanomateriales se han realizado numerosas investigaciones enfocadas al estudio de la toxicidad de nanomateriales^{40,41}. Estos incluyen estudios en roedores determinando la dosis letal media y la dosificación del nanomaterial en plazos de 1 mes hasta 9 meses para apoyar estudios en seres humanos. También se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* para detectar cambios genéticos relevantes que conducen al cáncer⁴².

Se ha determinado, por ejemplo, la evaluación genotóxica de nanopartículas de TiO₂ y ZrO₂ en *Drosophila melanogaster*, es cual es un organismo ampliamente utilizado en estudios genéticos debido a que presenta un 61% de genes de enfermedades de humanos. Los experimentos de genotoxicidad arrojaron resultados negativos, es decir que las partículas de TiO₂ y ZrO₂ no fueron capaces de inducir actividad genotóxica⁴³. En otro estudio de genotoxicidad *in vitro*, el TiO₂ presentó evidencia de actividad genotóxica en su fase cristalina rutilo. Sin embargo, se observó que la toxicidad en linfocitos resultó negativa para esta misma fase (rutilo)⁴⁴.

El TiO₂ se encuentra entre los nanomateriales de uso frecuente para aplicaciones médicas, farmacéuticas y

alimenticias, sin embargo, los estudios enfocados a la neurotoxicidad en células humanas hasta el momento no se han reportado. En estudios en células animales (ratones y peces) el TiO₂ presenta daño en el sistema nervioso central, así como daño oxidativo^{45,46}.

El área específica de las nanopartículas de TiO₂ es un factor importante en la citotoxicidad, ya que en investigaciones previas se ha demostrado que materiales con superficies específicas grandes son capaces de provocar efectos citotóxicos. Por otra parte también se ha encontrado que la presencia de proteínas extracelulares disminuyen los efectos tóxicos de las nanopartículas de TiO₂⁴⁷.

Diversas pruebas *in vitro* han demostrado que el ZrO₂ es menos tóxico que el TiO₂. Efectos como citotoxicidad, alteraciones cromosómicas o mutagénicas no se han observado en el ZrO₂, el cual es considerado un nanomaterial biocompatible e inerte; es decir que no produce reacciones adversas en el organismo⁴⁸. El SiO₂ al igual que el ZrO₂ muestra baja toxicidad en células y no es capaz de producir muerte celular, genera una apoptosis baja en comparación con otros nanomateriales y no muestra generación de especies reactivas de oxígeno ni alteraciones en la membrana⁴⁹.

Finalmente, en los últimos años se han empleado los hidróxidos dobles laminares como administradores de fármaco, los beneficios se encuentran en la intercalación del principio activo y el control de las propiedades de solubilidad y disolución del fármaco^{50,51}. La toxicidad de

estas nanopartículas (HDL) está relacionada con la estabilidad química y estructural que se evalúa en términos de solubilidad en fluidos corporales como aniones intercalados. El tamaño de partícula es otra propiedad importante en la citotoxicidad de HDL. Cuando se obtiene partículas con tamaños menores a 50 nm se ve incrementada la toxicidad, sin embargo, con partículas de tamaño superior a los 100 nm la toxicidad es baja⁵².

Conclusión

En los últimos años la búsqueda de vehículos para la liberación de principios activos se ha enfocado a materiales nanoestructurados de tipo cerámico ya que ofrecen propiedades como el control de la morfología y biocompatibilidad, entre otras. Estos materiales han incrementado su importancia en áreas de la farmacología y medicina porque no son dañinas, en comparación con otros materiales. Tienen además varios beneficios a la salud humana y no tienen restricciones en diferentes tipos de terapias. Este tipo de materiales son utilizados como vectores de genes y vehículos farmacéuticos para diferentes principios activos como antibióticos, anti-inflamatorios y anticancerígenos, entre otros.

Referencias

1. M Marin. Sistemas Nanoestructurados; los nuevos materiales del futuro. **Contacto nuclear**, 22-24 (2004).
2. V Iswariya. Nanostructured materials as drug-delivery systems. **Pharm. Reg. Affairs.**, 1-4 (2012).
3. S Svenson, D Tomalia. Dendrimers in biomedical applications - reflections on the field. **Adv Drug Deliver Rev.**, **57**, 2106-2129 (2005).
4. M Eaton. How do we develop nanopharmaceuticals under open innovation. **Nanomed-Nanotechnol.**, **7**, 371-375 (2011).
5. K Klabunde. *Nanoscale Materials in Chemistry*. Wiley Interscience, New York, pp 279-286 (2001).
6. M Albrecht, C Evans, C Raston. Green chemistry and the health implications of nanoparticles. **Green Chem.**, **8**, 417-432 (2006).
7. S Kumar, D Zheng, G Pastorin, K Al-Rubeaan, J Luong. Delivery of drugs and biomolecules using carbon nanotubes, **Carbon**, **49**, 4077-4097 (2011).
8. M Goldberg, R Langer, X Jia. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. **J. Biomater. Sci., Polym. Ed.**, **18**, 241-268 (2007).
9. A Saffie-Siebert, R Canham, L Ogden. Nanotechnology applications for drug delivery. **Pharm. Technol. Europe.**, **17**, 21-28 (2005).
10. Z Sobhani, R Dinarvand, F Atyabi. Increased paclitaxel cytotoxicity against cancer cell lines using a novel functionalized carbon nanotube. **Int. J. Nanomedicine**, **6**, 705-719 (2011).
11. R Real, J Wolke, M Vallet-Regí, J Jansen. A new method to produce macropores in calcium phosphate cements. **Biomaterials**, **23**, 3673-3680 (2002).
12. R Bawa. Nanopharmaceuticals for Drug Delivery – A Review. **Delivery Nanotech.**, 122-127, (2009).
13. O Akhavan, E Ghaderi. Toxicity of Graphene and Graphene Oxide Nanowalls Against Bacteria. **ACS Nano**, **4**, 5731-5736, (2010).
14. S Parveen, R Misra, S Sahoo. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomed. Nanotechnol.**, **8**, 147-166 (2012).
15. L Treccani, T Klein, F Meder, K Pardun, K Rezwan. Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications. **Acta Biomaterialia**, **9**, 7115-7150 (2013).
16. T Rajh, J Nedeljkovic, L Chen, O Poluektov, M Thurnauer. Improving optical and charge separation properties of nanocrystalline TiO₂ by surface modification with vitamin C. **J. Phys. Chem. B.**, **103**, 3515-3519 (1999).
17. C Srisithirakul, V Pongsorarith, N Intasanta. The potential use of nanosilver-decorated titanium dioxide nanofibers for toxin decomposition with antimicrobial and self-cleaning properties. **Appl. Surf. Sci.**, **257**, 8850-8856 (2011).
18. L Peng, A Mendelsohn, T Latempa. Long-Term Small Molecule and Protein Elution from TiO₂ Nanotubes. **Nano Lett.**, **9**, 1932-1936 (2009).
19. G Seisenbaeva, M Moloney, R Tekoriute, A Hardy-Dessources. Biomimetic Synthesis of Hierarchically Porous Nanostructured Metal Oxide Microparticles; Potential Scaffolds for Drug Delivery and Catalysis. **Langmuir**, **26**, 9809-9817 (2010).
20. M Songa, R Zhanga, Y Daib, F Gao. The *in vitro* inhibition of multidrug resistance by combined nanoparticulate titanium dioxide and UV irradiation. **Biomaterials**, **27**, 4230-4238 (2006).
21. P Wang, K Ueno, H Takigawa, K Kobiro. Versatility of one-pot, single-step synthetic approach for spherical porous (metal) oxide nanoparticles using supercritical alcohols. **J. Supercrit. Fluids**, **78**, 124-131 (2013).
22. C Piconi, G Maccauro. Zirconia as a ceramic biomaterial. **Biomaterials**, **20**, 1-25 (1999).
23. J Chevalier, S Deville, E Munch, R Jullian, F Lair. Critical effect of cubic phase on aging in 3 mol. % yttria-stabilized zirconia ceramics for hip replacement Prosthesis. **Biomaterials**, **25**, 5539-45 (2005).
24. K Sapsford, W Algar, L Berti, K Boeneman. Functionalizing Nanoparticles with Biological Molecules: Developing Chemistries that Facilitate Nanotechnology. **Chem. Rev.**, **113**, 1904-2074 (2013).

25. M Catauro, M Raucci, G Ausanio. Sol-gel processing of drug delivery zirconia/polycaprolactone hybrid materials. **J. Mater. Sci. Material Medical**, **19**, 531–540 (2008).
26. M Catauro, D Verardi, D Melisi, F Belotti, P Mustarelli. Novel sol-gel organic-inorganic hybrid materials for drug delivery. **J. Appl. Biomater. Biom.**, **8**, 42-51 (2010).
27. S Tang, X Huang, X Chen, N Zheng. Hollow Mesoporous Zirconia Nanocapsules for Drug Delivery. **Adv. Funct. Mater.**, **20**, 2442–2447 (2010).
28. I Slowing, J Vivero-Escoto, C Wu, V Lin. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Adv. Drug Deliver. Rev.**, **60**, 1278–1288 (2008).
29. Z Csongora, M Nackena, M Sametib, C Lehrb, H Schmidt. Modified silica particles for gene delivery. **Mater. Sci. Eng. C.**, **23**, 93–97 (2003).
30. D Bharali, I Klejbor, E Stachowiak, P Dutta, I Roy. Organically modified silica nanoparticles: A nonviral vector for in vivo gene delivery and expression in the brain. **PNAS**, **102**, 11539–11544 (2005).
31. E Basaldella, M Legnoverde. Functionalized silica matrices for controlled delivery of cephalexin. **J. Sol-Gel Sci Techn.**, **56**, 191–196 (2010).
32. C Bae, H Yoo, S Kim, K Lee. Template-Directed Synthesis of Oxide Nanotubes: Fabrication, Characterization, and Applications. **Chem. Mater.**, **20**, 756–767 (2008)
33. Z Li, S Zhu, K Gan, Q Zhang, S Zhu, K Gan. Poly-L-lysine-modified silica nanoparticles: a potential oral gene delivery system. **J. Nanosci. Nanotechnol.**, **8**, 1199-203 (2005).
34. F Cavani, T Vaccari. Hydrotalcite-Type Anionic Clays: Preparation, Properties and Applications. **Catalysis Today**, **11**, 173-301 (1991).
35. L Perioli, V Ambrogio, M Nocchetti, M Sisani. Preformulation studies on host-guest composites for oral administration of BCS class IV drugs: HTlc and furosemide. **Appl. Clay Sci.**, **53**, 696–703 (2011).
36. M Martínez, A Guzmán. Hidróxidos dobles laminares: liberadores de moléculas biológicas activas. **Materiales Avanzados**, **19**, 33-38 (2012).
37. X Kong, L Jin, M Wei, X Duan. Antioxidant Drugs Intercalated into Layered Double Hydroxide: Structure and *in vitro* Release. **Appl. Clay Sci.**, **49**, 324-329 (2010).
38. L Yang, B Sheldon, T Webster. Nanophase Ceramics for Improved Drug Delivery: Current Opportunities and Challenges. **Am. Ceram. Soc. Bull.**, **89**, 24-32 (2010).
39. W Habraken, J Wolke, J Jansen. Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering. **Adv. Drug Deliver. Rev.**, **59**, 234–248 (2007).
40. B Fadeel, A Garcia. Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications, **Adv. Drug Deliver Rev.**, **62**, 362–374 (2010).
41. M Moghimi, D Peer, R Langer. Reshaping the Future of Nanopharmaceuticals: Ad Iudicium. **ACS Nano**, **5**, 8454–8458 (2011).
42. V Ratnam, V Bhardwaj. Can Controversial Nanotechnology Promise Drug Delivery? **Chem. Rev.**, **113**, 1686–1735, (2013).
43. E Demir, F Turna, G Vales, B Kaya. *In vivo* genotoxicity assessment of titanium, zirconium and aluminium, nanoparticles, and their microparticulated forms, in *Drosophila*. **Chemosphere**, (2013).
44. A Tavares, H Louro, S Antunes, S Quarre, S Simar. Genotoxicity evaluation of nanosized titanium dioxide, synthetic amorphous silica and multi-walled carbon nanotubes in human lymphocytes. **Toxicology in vitro**, (2013).
45. V Valdíglesias, C Costa, V Sharma. Comparative study on effects of two different types of titanium dioxide nanoparticles on human neuronal cells. **Food Chem. Toxicol.**, **57**, 352–361 (2013).
46. S Chibber, S Ansari, R Satar. New vision to CuO, ZnO, and TiO₂ nanoparticles: their outcome and effects. **J. Nanopart. Res.**, **15**, 1492 (2013).
47. S Xiong, Y Tang, H Sheena, X Zhao. Specific surface area of titanium dioxide (TiO₂) particles influences cyto- and photo-toxicity. **Toxicology**, **304**, 132–140 (2013).
48. S Costas. Advances in Ceramics - Electric and Magnetic Ceramics, Bioceramics, Ceramics and Environment, Intech, Croacia Europa 404 (2011).
49. S Bhattacharyya, R Kudgus, R Bhattacharya, P Mukherjee. Inorganic Nanoparticles in Cancer Therapy. **Pharm. Res.**, **28**, 237–259 (2011).
50. L Perioli, P Mutascio, C Pagano. Influence of the Nano-composite MgAl-HTlc on Gastric Absorption of Drugs: In Vitro and Ex Vivo Studies. **Pharm. Res.**, **30**, 156–166 (2013).
51. M Berber, I Hafez, K Minagawa, T Mori, M Tanaka. Nano composite Formulation System of Lipid Regulating Drugs Based on Layered Double Hydroxide: Synthesis, Characterization and Drug Release Properties, **Pharm. Res.**, **27**, 2394–2401 (2010).
52. J Yu1, M Baek1, H Chung. Physicochemical Properties Affecting the Potential *in vitro* Cytotoxicity of Inorganic Layered Nanoparticles. **Toxicol. Environ. Health Sci.**, **2**, 149-152 (2010).