

Sílices mesoporosas: del mundo inorgánico a la entrega de fármacos[◇]

Mesoporous silica: from the inorganic world to drug delivery

Mariana G. Flores-Cruz* y Luz M. López-Marín**, †

ABSTRACT: One of the major challenges in current medicine is drug delivery through intelligent systems, a field where nanotechnology has a key impact, given its capacity to produce materials that are commensurable with those in cell and tissue structures. Various nanoparticulate systems have been proposed for drug delivery, with mesoporous silica being one of the most promising ones. Silica is a low-cost inorganic material synthesized through simple methodologies that do not require any sophisticated infrastructures, leading to very versatile structures in size and porosity, compatible with the encapsulation of very distinct drugs, including biological macromolecules, such as proteins and nucleic acids. Herein we describe mesoporous silica as a material for drug delivery, highlighting its potential for the release of biological macromolecules. Strategies for modifying the surface chemistry of mesoporous silica and for their characterization are presented. Finally, progresses about biocompatibility, biodegradation and clinical studies are discussed.

KEYWORDS: mesoporous silica nanoparticles, surface chemistry, biocompatibility, drug delivery.

RESUMEN: Uno de los principales retos en la medicina actual es la entrega de medicamentos a través de sistemas inteligentes, área donde la nanotecnología tiene un impacto clave, dada su capacidad para producir materiales conmensurables con las estructuras de nuestras células y tejidos. Diversos sistemas nanoparticulados han sido propuestos para la liberación de fármacos, y uno de los más prometedores es el uso de la sílice mesoporosa. La sílice es un material inorgánico de bajo costo, el cual puede ser sintetizado a través de metodologías sencillas sin requerir infraestructura sofisticada, y dando lugar a estructuras muy versátiles en tamaño y porosidad, compatibles con el encapsulamiento de fármacos de muy distinta naturaleza, incluyendo biomacromoléculas, tales como proteínas y ácidos nucleicos. En este artículo, presentamos una descripción de las sílices mesoporosas como vectores para la liberación de fármacos, resaltando su potencial para la entrega de biomacromoléculas. Se presentan las estrategias más comunes para la modificación de su química superficial y para su caracterización. Por último, discutimos los estudios más recientes relacionados con su biocompatibilidad, biodegradabilidad y uso en humanos.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de sílice mesoporosa, química de superficie, biocompatibilidad, entrega de fármacos.

Recibido: 6 de enero, 2025.

Aceptado: 16 de abril, 2025.

Publicado: 12 de mayo, 2025.

[◇] Las autoras agradecen el apoyo financiero de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico de la UNAM a través del proyecto PAPIIT IT202324.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, becaria para estudios de maestría del programa de Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada. Querétaro, México.

† Autora de correspondencia: lmlm@unam.mx



Introducción

Las afecciones a la salud han sido una constante a lo largo de la historia, y aunque la esperanza de vida ha ido en aumento en los últimos 2 siglos, antiguas y nuevas enfermedades siguen representando un flagelo para la humanidad. Tal como pudo atestiguar con la pandemia de COVID-19, las enfermedades infecciosas, alguna vez visualizadas desde el mundo desarrollado como un asunto controlable, persisten como uno de los principales retos de salud. Por otro lado, las afecciones crónicas, tales como el cáncer o la diabetes, van ganando terreno en todo el mundo. Tradicionalmente, la administración de fármacos ha concentrado sus esfuerzos en pequeñas moléculas bioactivas, capaces de antagonizar procesos ligados a diversas sintomatologías. En general, estas sustancias consisten en moléculas orgánicas de pequeña talla capaces de acoplarse a alguna diana molecular, como puede ser mediante una acción inhibitoria sobre alguna enzima. En los últimos años, la búsqueda de fármacos se ha facilitado enormemente con el uso de cribados *in silico*, es decir, con el uso de simulaciones por computadora. Con esta estrategia, la selección de nuevos candidatos activos se ha acortado de una manera impensable hasta hace poco tiempo. Más aún, la posibilidad de identificar y de mejorar moléculas terapéuticas ha alcanzado el campo de los fármacos macromoleculares, esto es, de fármacos de estructura nucleica o proteica (Huang *et al.*, 2016). En contraposición con los fármacos tradicionales, generalmente de tallas menores a 1,000 Da, las macromoléculas son polímeros formados por múltiples unidades monoméricas: los ácidos nucleicos —el ácido desoxirribonucleico (DNA, del inglés deoxyribonucleic acid), el ácido ribonucleico (RNA, por ribonucleic acid)— y las proteínas, moléculas formadas por la polimerización de mononucleótidos y de aminoácidos, respectivamente. En las macromoléculas, tanto las tallas moleculares como la diversidad son enormes. Generalmente constituidas por cientos de aminoácidos, las proteínas pueden tener tallas de más de 100 kDa, mientras que los ácidos nucleicos terapéuticos contienen desde unas decenas hasta miles de pares de bases, lo cual corresponde a pesos moleculares desde unos 7 hasta > 5,000 kDa.

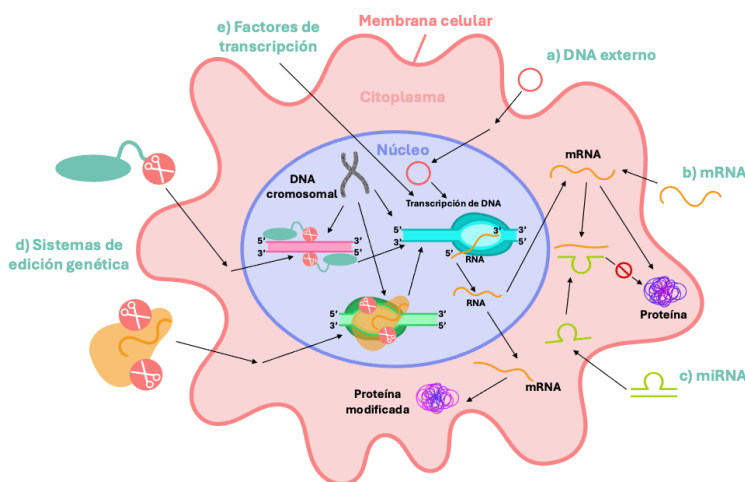
Como arriba se mencionó, los fármacos tradicionales actúan mediante su unión (comúnmente no covalente y reversible) sobre una proteína específica, modificando su acción (Southey y Brunavs, 2023). El sitio de acción de estos fármacos es variable, pues sus moléculas blanco pueden ser intracelulares, como una enzima o una proteína estructural, proteínas de organismos patógenos extracelulares, como muchas bacterias, intracelulares, como los virus, o bien pueden ser proteínas localizadas en la superficie celular, las cuales actúan como receptores de señales. Tal variedad de sitios de acción requiere de una versatilidad en la entrega de fármacos, la cual solamente puede ser resuelta mediante vectores controlados a nivel molecular, es decir, a través de la nanotecnología.

Por su parte, la acción de un fármaco macromolecular conlleva, salvo algunos casos, la introducción de la macromolécula bioactiva (una proteína), o

bien de su precursor biosintético (DNA o RNA) al interior de una célula. En una terapia celular, el objetivo es la corrección o la modulación de productos genéticos asociados con algún proceso patológico. Y es que las proteínas, que son los productos genéticos directos, son las encargadas de prácticamente todas las funciones celulares. No es de extrañarse que cualquier defecto en la estructura de estas macromoléculas se encuentre directa o indirectamente asociado con enfermedades, y que el administrarla en su forma correcta constituya una terapia eficaz. Pero las proteínas son producidas por la maquinaria intracelular de acuerdo con la información codificada en el DNA y transferida del núcleo al citoplasma por el RNA, de manera que una terapia celular puede ser ejecutada con la administración de una proteína, pero también con sus precursores biosintéticos, los cuales tendrán como sitio de acción el núcleo o el citoplasma. En la figura 1 se esquematizan las opciones terapéuticas que la administración de macromoléculas puede promover en una célula. Entre ellas se pueden enumerar: (a) la introducción de genes de un organismo a otro, esto es, la introducción de transgenes, proceso que, por analogía con los eventos llevándose a cabo durante una infección viral, es llamado transfección, y el cual termina con la producción de una proteína terapéutica (figura 1a) (Tuyen Ho *et al.*, 2024); (b) la introducción de un transcrito de RNA mensajero, molécula que actúa fuera del núcleo, en el citoplasma celular (figura 1b) (Leslie, 2024); (c) la introducción de RNAs pequeños (sRNAs), capaces de regular los procesos de descodificación de información en el núcleo (figura 1c) (Miao *et al.*, 2024); finalmente, (d) la introducción de proteínas, moléculas capaces de editar genes defectuosos (figura 1d), o factores de transcripción, los cuales modulan la expresión genética (figura 1e) (Ebrahimi y Samanta, 2023; Liu *et al.*, 2017; Ascic *et al.*, 2024).

Los descubrimientos y tecnologías relacionados con el potencial de macromoléculas en terapias celulares avanzan cada vez con mayor rapidez. Se ha estimado, por ejemplo, que el conocimiento de genes asociados con enfermedades (y cuyos defectos serían susceptibles de corrección) se está incrementando por miles en la presente década (Yin *et al.*, 2017). La liberación de fármacos macromoleculares al interior de una célula resulta, en cambio, un problema persistente: atravesar membranas celulares para entregar DNA ha sido una tarea donde los virus han sido los vectores de elección por excelencia (Lundstrom, 2023); sin embargo, la variabilidad de fondos genéticos en el humano origina una alta incertidumbre en cuanto a la seguridad de manipulaciones genéticas por parte del virus, lo cual resulta en la restricción de estas tecnologías, conocidas como terapias génicas, para la corrección de defectos genéticos terminales (Kachanov *et al.*, 2024). A guisa de ejemplo, la corrección del gene *ada* en humanos afectados por inmunodeficiencia combinada severa (SCID, del inglés: *severe combined immunodeficiency*) se ha realizado desde los años ochenta mediante la entrega de un virus acarreador del gene modificado (Secord y Hartog, 2022). Decenas de personas afectadas por el padecimiento han gozado de una vida normal gracias a dicha terapia.

Figura 1. Estrategias para modificar los productos genéticos de una célula.



(a) La introducción de DNA exógeno, ya sea mediante virus o mediante partículas; (b) la introducción de RNA mensajero (mRNA, precursor directo de la síntesis de proteínas); (c) la introducción de RNAs pequeños (sRNAs, capaces de influir en la traducción de RNA a proteína, y, (d) la introducción de proteínas, incluyendo sistemas de edición genética, capaces de editar el DNA de la célula de manera directa y, (e) factores de transcripción.

Fuente: Elaboración de las autoras.

Sin embargo, algunas de ellas han debido lidiar con efectos secundarios graves, incluidos casos de leucemia generados por el vector viral (Kachanov *et al.*, 2024). Si bien otros vectores virales están exentos de procesos oncogénicos, la interacción de ciertos de ellos con el humano ha causado reacciones inmunológicas exacerbadas, llegando inclusive a la muerte (Kachanov *et al.*, 2024). Por esta razón, la exploración de vectores no virales para la entrega de DNA resulta indispensable para que los beneficios de una terapia génica puedan ser extendidos a los padecimientos que más nos atacan, como algunas enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas.

Para su entrega, tanto fármacos tradicionales como macromoléculas comparten algunos requerimientos. Uno de los puntos críticos estará dictado por la facilidad de controlar la química superficial del material, empatando así sus características de fisisorción con las de algún fármaco en particular, según su tipo molecular, carga iónica o polaridad. Así, un material capaz de ser transformado con distintos grupos funcionales mediante reacciones eficientes y sencillas resultará más conveniente para la entrega de fármacos que uno más inerte. Otras de las características buscadas en materiales para entrega de fármacos son su poder de encapsulamiento, un costo rentable y la disponibilidad de procesos sencillos y amigables en su preparación. En cuanto a su interacción con el organismo humano, las características ideales de un vector incluyen su biocompatibilidad, es decir, su capacidad de actuar sin generar toxicidad o efectos indeseables, así como su tasa de eliminación, ya sea

mediante su biodegradabilidad, o por su susceptibilidad a ser secretado mediante vías naturales, como la filtración glomerular.

En este artículo, presentamos un panorama de las nanopartículas de sílice mesoporosas como uno de los recursos más prometedores para la entrega de fármacos, con énfasis en su estructura, su biocompatibilidad y su capacidad de encapsulamiento de fármacos. Finalmente, destacamos algunas de las propuestas más relevantes para el diseño de vectores para la entrega de fármacos basados en sílice.

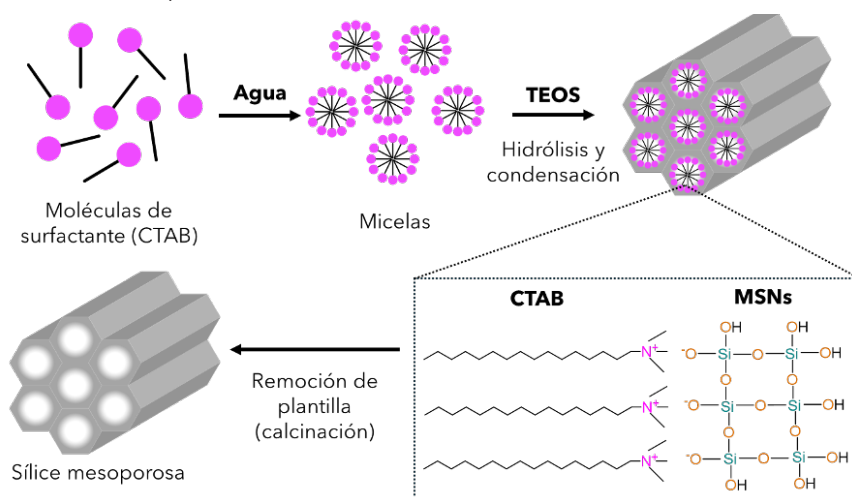
Sílice mesoporosa

Síntesis y características morfológicas

El dióxido de silicio o sílice (SiO_2) es un sólido covalente de gran estabilidad en estado sólido. Se encuentra en grandes cantidades en rocas, arena y suelo, y sus usos son múltiples, desde productos como el vidrio o los ladrillos, hasta productos comestibles (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) *et al.*, 2018). Como ocurre con otros sólidos covalentes, la sílice existe en forma cristalina o en forma amorfa. A exposición constante, la sílice cristalina es causante de silicosis, una enfermedad inflamatoria del pulmón desencadenada por nuestro sistema de defensa al exhibirse ante nanopartículas cristalinas (Leung *et al.*, 2012). La sílice amorfa, en cambio, ha sido considerada como un material altamente biocompatible para su uso en medicina, como veremos más adelante. Aunados a esta característica, un bajo costo y su facilidad de síntesis han hecho de la sílice amorfa un producto de gran interés a nivel industrial. La aparición de las primeras partículas de sílice esféricas fue a partir de la metodología propuesta por Werner Stober en 1968, con tamaño de partícula rondando los 20-2,000 nm. A partir de 1975 hasta la actualidad, se han desarrollado diferentes tipos de nanopartículas de sílice, las cuales varían en forma y tamaño. El método de síntesis más popular está representado por un proceso de deposición de solución química, mejor conocido como sol-gel. En este método, una solución precursora (sol) que contiene la sal de un elemento metálico o metaloide, como silicio, es expuesta a ambientes conducentes a reacciones de hidrólisis y condensación, para generar una red inorgánica (gel), donde su tamaño y morfología dependerán de las condiciones de la transición de sol a gel (Brinker y Scherer, 1990). Mediante esta técnica, se pueden obtener materiales mesoporosos a partir de plantillas basadas en surfactantes catiónicos o copolímeros. Dado su carácter anfipático, estas moléculas surfactantes se ensamblan automáticamente en arreglos de tallas nanométricas, ocupando espacios ordenados al interior de la sílice, de tal manera que, al condensarse la sílice, dicha plantilla es eliminada mediante procesos de calcinación, para originar un material estructurado con mesoporos (Ha y Park, 2019). En los últimos 35 años, han surgido diferentes clases de familias, donde las más destacadas han sido la familia MCM (del inglés *mobile composition of matter*) con sus ejemplares MCM-41, MCM-48

y MCM-50; la familia SBA (Santa Barbara *amorphous*) con sus ejemplares SBA-15 y SBA-16, y la familia IBN (Institute of Bioengineering and Nanotechnology) con su ejemplar IBN-9. Cada una de estas familias se ha empleado en el campo biomédico para la liberación controlada de fármacos, adsorción/desorción de proteínas, contraste en bioimágenes y teranóstica (la combinación de terapia y diagnóstico a través de un solo sistema). En la figura 2, se muestra la reacción de condensación de la sílice, el principio de síntesis para sílices mesoporosas y algunos ejemplos de variaciones morfológicas y de talla encontradas en sílices de uso común.

Figura 2. Método sol-gel (mecanismo de deposición de solución química) para la obtención de estructuras de sílice mesoporosa.



Los surfactantes (como es el caso del bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB) al estar inmersos en medios acuosos forman micelas que en conjunto se utilizan como una plantilla de la estructura, también conocida como agente director. En presencia de la solución precursora (como es el caso del tetraetil ortosilicato, TEOS) y a través de reacciones de hidrólisis y condensación, se generan redes inorgánicas donde el agente director puede removerse al someterse a tratamientos de calcinación y obtener estructuras mesoporosas de sílice. La obtención de diversos tamaños de poro y partícula, diferentes morfologías y química superficial, dependerá del tipo de surfactante, la fuente de sílice, temperatura de síntesis y el valor de pH del medio de formación.

Fuente: Elaboración de las autoras.

Química superficial, funcionalización y encapsulamiento de fármacos

La sílice mesoporosa destaca por la posibilidad de sintetizar diferentes tamaños de partícula (7 nm - 1 µm), tamaño y volumen de poro definido, que permita el almacenamiento de moléculas y nanopartículas y extensa área superficial (200-1000 m²/g). Aunado a ello, los grupos activos de su superficie ofrecen la posibilidad de funcionalizarla con diferentes materias y/o biomoléculas (lípidos, proteínas, moléculas zwitteriónicas, nanopartículas, etc.) (Janjua *et al.*, 2023). En sílices mesoporosas nativas, un pH cercano a 7 (como en

la mayoría de fluidos biológicos) conducirá a una superficie con carga negativa, pues un 19% de sus grupos silanoles (Si-OH) presenta una acidez correspondiente a un pKa de aproximadamente 4.5 (K. Leung, Nielsen y Criscenti, 2009), quedando en su forma ionizada como silanatos (Si-O⁻), lo cual facilitará cualquier interacción electrostática con moléculas catiónicas (R. Huang *et al.*, 2020; R. Zhang *et al.*, 2021). Sin embargo, los grupos silanoles son fácilmente modificables, y tanto el interior de los poros como la superficie exterior de las partículas pueden ser funcionalizadas mediante grupos orgánicos e inorgánicos diversos, para generar un control preciso de sus propiedades físicas y químicas. Así, por ejemplo, fármacos hidrofóbicos pueden ser adsorbidos en sílices modificadas con grupos alquilo (Kortesuo *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2005), mientras que moléculas aniónicas, como el DNA o β -ciclodextrinas, pueden ser retenidas mediante interacciones electrostáticas sobre grupos silanoles que han sido tratados para quedar protonados (Carrasco *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2023). Asimismo, moléculas poliméricas altamente hidrofílicas pueden ser utilizadas para incrementar la estabilidad coloidal de partículas de sílice a través de un impedimento estérico (Von Baeckmann *et al.*, 2021). Todas estas modificaciones superficiales permiten que un amplio abanico de moléculas terapéuticas pueda ser entregado a través de sílices mesoporosas. Entre los grupos funcionales más utilizados para modificación de superficies se encuentran los silanos orgánicos, como el 3-aminopropil trietoxisilano (APTES) y el viniltrietoxi silano (VTES), grupos tiol como el 3-mercaptopropil trimetoxisilano (MPTMS), grupos amino en moléculas poliméricas como la polietilenoimina (PEI) y el polietilenglicol (PEG) o recubrimientos con pequeños fosfatos orgánicos, como los fosfolípidos (Tella *et al.*, 2022). Grupos funcionales catiónicos, como el APTES y el PEI, son ampliamente utilizados para cambiar la carga superficial de la sílice mesoporosa, mejorando su acoplamiento con superficies celulares, las cuales suelen tener cargas netas negativas debido a la presencia de grupos ácidos tanto en algunos fosfolípidos de células eucariotas, como en los ácidos teicoicos de paredes celulares bacterianas.

Si bien las moléculas de pequeña talla, como muchos de los fármacos tradicionales, son absorbidas a través del intestino y atraviesan membranas, su encapsulamiento y entrega a través de un nanoacarreador conlleva a una entrega mucho más eficiente. En este caso, el diseño del vector debe considerar el sitio de acción, la célula blanco, y las interacciones que entre el fármaco y el vector permitirán una alta tasa de encapsulamiento. Pero un aspecto relevante para el encapsulamiento de fármacos es la consideración de tallas: las tallas que una célula es capaz de internalizar y las que un nanoacarreador puede portar. En cuanto al tamaño de los vectores, se ha determinado que tallas menores a 500 nm de diámetro resultan ideales para promover una endocitosis por células no fagocíticas (Sattar *et al.*, 2022), mientras que vectores de tallas de alrededor de una micra serían capturados solamente por células fagocíticas. En el primer caso, el fármaco tendrá como destino algún tejido específico, pudiendo ser direccionado a través de ligandos, tales como anti-

cuerpos o aptámeros anclados a la superficie del vector. Las células fagocíticas, por su parte, representan blancos de acción para la liberación de vacunas de subunidad y de agentes inmunomodulantes (Zhang *et al.*, 2024). Con respecto al material encapsulable, pequeños fármacos de 1 a 1.5 nm pueden ser introducidos al interior de los mesoporos de una sílice (con diámetros de 2 a 50 nm). En contraste, los fármacos macromoleculares presentan tallas que van desde unos 5-20 nm, en el caso de proteínas, como los anticuerpos, hasta dimensiones que corresponderían a diámetros de hasta varias decenas de nanómetros (Tsoi *et al.*, 2010; Lamichhane *et al.*, 2015); en estos casos, la estrategia de encapsulamiento deberá consistir en la adsorción de biomoléculas sobre la superficie externa de las partículas, en conjunto con algún recubrimiento capaz de conferir protección al escape y la degradación. Una estrategia para este fin es la decoración de las partículas con membranas biomiméticas, es decir, mediante una bicapa lipídica, la cual recubre la nanopartícula (Carrasco *et al.*, 2016). Cabe mencionar que las sílices mesoporosas permiten el encapsulamiento mediante un proceso de fisisorción simple, sin requerimientos de una infraestructura costosa, y bajo condiciones compatibles con la preservación de cualquier actividad biológica. De acuerdo con datos reportados en la literatura, la variedad de macromoléculas que pueden ser liberadas a través de sílices mesoporosas incluirían proteínas, DNA plasmídico y RNAs de diversas tallas. En la figura 3, se presentan las diferentes características de las partículas de sílice mesoporosa y los tipos de modificación superficial que pueden realizarse en ellas (Janjua *et al.*, 2023; Siddiqui *et al.*, 2022).

Los principales métodos de modificación superficial se clasifican en tres categorías: modificación por co-condensación, injerto postsíntesis y recubrimiento de superficies (Tarn *et al.*, 2013). En el método de modificación por co-condensación se produce una funcionalización *in situ*, partiendo de la co-condensación de alcoxisilanos hidrolizados (como es el caso del TEOS) y organoalcoxisilanos, ocasionando una funcionalización en la superficie interna de los poros. Los organosilanos hidrolizados son de naturaleza anfipática y trabajan como co-surfactantes, acoplándose a las micelas generadas por el surfactante. Debido a la condensación de la sílice y el organoalcoxisilano, la fracción orgánica se posiciona directamente en la superficie de los poros. Existe la posibilidad de generar estructuras núcleo-coraza al sintetizar nanopartículas de sílice mesoporosa en la superficie de nanopartículas metálicas, formando nanopartículas híbridas. Este método es ampliamente utilizado debido a la mejora de las propiedades de unión entre las paredes de los poros en las partículas de sílice y algún grupo orgánico, dando lugar a una dispersión homogénea de los grupos funcionales sobre la estructura de sílice mesoporosa. Además, se pueden obtener superficies hidrófobas que atraen fuertemente a fármacos apolares como el nimodipino, utilizado en tratamientos contra enfermedades cerebrales, prolongando así el tiempo de biodisponibilidad (Shi *et al.*, 2011).

El método de injerto postsíntesis consiste en modificar la superficie de un material previamente sintetizado mediante reacciones químicas de con-

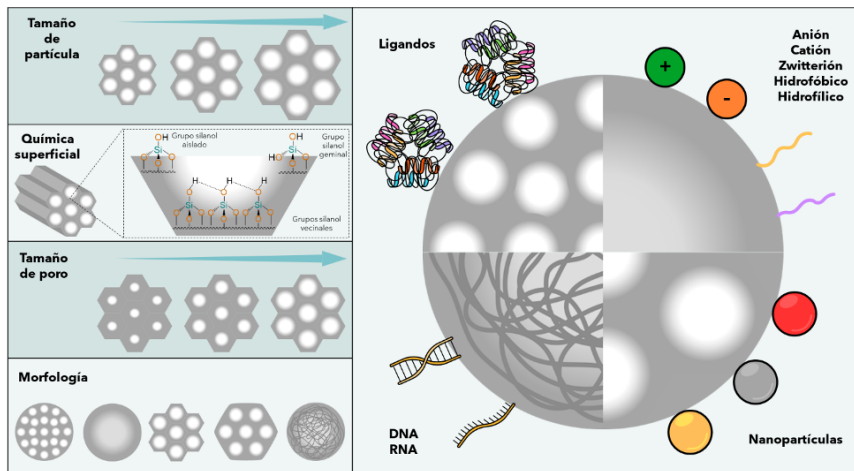
densación. Tomando en cuenta la presencia de grupos silanoles en la superficie exterior y en la superficie al interior de los poros, un método común de funcionalización es la reacción con organosilanos, en donde una monocapa del grupo funcional añadido queda autoensamblada. Por ejemplo, la reacción de silanoles, $-\text{SiOH}/-\text{SiO}-$, con APTES generará la formación de grupos aminopropilo sobre la superficie, $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_3^+$. Para controlar la dirección y nivel de modificación por este método, se suele realizar una doble funcionalización en técnicas de sol-gel, tanto antes como después de la remoción del agente director, permitiendo la funcionalización de aquellos grupos silanol presentes en el interior de los poros. Algunos grupos funcionales con los cuales pueden reaccionar los hidroxilo ($-\text{OH}$) presentes en los grupos silanol son los grupos tiol, fosfato, amino (que proporcionan cargas positivas), carboxilo (que proporcionan cargas negativas), y cadenas orgánicas. Este tipo de funcionalizaciones son empleadas para la liberación controlada de biomoléculas en ambientes fisiológicos específicos, donde estímulos particulares intrínsecos, como cambios en el pH, o externos, tales como campos magnéticos o estímulos luminosos pueden inducir la degradación de las partículas (Huang, Rui *et al.*, 2020).

Finalmente, el método conocido como recubrimiento de superficies actúa mediante mecanismos de adsorción por enlaces e interacciones no covalentes (principalmente electrostáticas) de ligandos. Para su ejecución, se pueden emplear moléculas catiónicas, aniónicas, zwitteriónicas, fluorescentes, lípidos, moléculas poliméricas o nanopartículas, permitiendo combinar las propiedades de distintos componentes, y generar superficies multifuncionales. Asimismo, se pueden emplear bicapas de lípidos previamente autoensambladas para decorar la superficie de las partículas de manera biomimética (Valdemar-Aguilar *et al.*, 2020), o biomembranas aisladas de células crecidas *in vitro* (Magallanes-Puebla y López-Marín, 2023). Hasta ahora, aunque esta última alternativa es sumamente atractiva por la bioactividad y especificidad de cada estirpe celular, las membranas sintéticas han sido más utilizadas, al permitir un mayor control en su fabricación, la incorporación de polímeros que mejoran la estabilidad coloidal, y mayores posibilidades de escalamiento en su producción.

En suma, cada uno de estos métodos de modificación y funcionalización superficial de sílices resultan fáciles de realizar gracias a la química superficial de los grupos silanol, y permiten la obtención de sistemas específicos para el encapsulamiento de una gran variedad de fármacos, así como su aplicación potencial en distintos procesos biomédicos.

Un paso clave para la determinación de las adecuadas características estructurales, fisicoquímicas y toxicológicas de este tipo de sistemas es a través de técnicas de caracterización tanto a nivel estructural como biológico. Con respecto a la caracterización estructural, resulta esencial la determinación de características morfológicas, dimensionales y estructurales de la sílice mesoporosa, para lo cual la microscopía electrónica de barrido (SEM) y la micros-

Figura 3. Representación esquemática de algunas características modificables en las partículas de sílice mesoporosa.



La naturaleza tanto de la fuente precursora de sílice, como del surfactante utilizado como agente director, influirán en el tipo de morfología obtenida. La relación fuente precursora-surfactante influye, además, en el tamaño de partícula y en la porosidad. Las sílices mesoporosas exhiben grupos silanoles que se encuentran desprotonados a pH neutro, lo cual determina su dispersión y los métodos para su funcionalización. Para modificarlas se pueden emplear moléculas con grupos funcionales específicos, biomoléculas, nanopartículas fluorescentes e híbridas, ligandos para la activación celular, moléculas poliméricas y material genético que se adhieran por interacciones supramoleculares.

Fuente: Elaboración de las autoras.

copía electrónica de transmisión (TEM) representan las técnicas más utilizadas. El tamaño hidrodinámico de sílices en suspensión, así como el índice de polidispersidad de estos tamaños son factores cruciales, al permitir conocer la estabilidad del sistema en medios acuosos. Para obtenerlos, la técnica utilizada es la dispersión dinámica de luz (DLS), la cual suele obtenerse en equipos donde, adicionalmente, un análisis electroforético permite conocer el potencial Zeta de las partículas, parámetro relacionado con cargas superficiales y, por lo tanto, con modificaciones superficiales o material encapsulado (Croissant *et al.*, 2020). A través de pruebas de difracción por rayos X (XRD) a bajos ángulos se pueden establecer parámetros correspondientes a las reflexiones de Bragg que, en el caso de sílices amorfas, dan cuenta de los arreglos ordenados del material, así como del tamaño aproximado de los poros (Garrido-Cano *et al.*, 2021). Mediante análisis de isothermas de adsorción y desorción de N₂ se pueden determinar parámetros texturales: el tamaño de poro, deducido por el método de Barrett-Joyner-Halenda (BJH), y el área superficial, a través de la ecuación de Brunauer-Emmet-Teller (BET) (Huang *et al.*, 2014). Por otro lado, el uso de técnicas espectroscópicas permite la identificación de grupos funcionales presentes en la estructura. Por ejemplo, la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) ofrece una muy buena aproximación de los grupos funcionales presentes, al generar sus distintas geometrías y entornos

electrónicos, bandas de absorción determinadas. Así, estos análisis pueden brindar información no solamente de grupos propios de la estructura, sino de remanentes de síntesis altamente tóxicos en el lote analizado, tales como los surfactantes. Por su parte, análisis espectroscópicos más sofisticados, específicamente la resonancia magnética nuclear de estado sólido, hacen posible la discriminación entre distintos grupos silanoles o la caracterización de la distribución espacial y de la concentración de modificaciones en la superficie de la sílice (Luhmer *et al.*, 1996; Kobayashi *et al.*, 2017).

Sílices mesoporosas en entornos biológicos

El ser humano está frecuentemente expuesto al silicio debido a su presencia en alimentos esenciales como pescado y verduras; y se encuentra en ciertas zonas del cuerpo humano como huesos y piel. Anteriormente se mencionó que la sílice cristalina puede causar enfermedades pulmonares como silicosis. Sin embargo, no se ha demostrado que las nanopartículas de sílice amorfas causen dicha enfermedad, cuyo origen se asocia con la fagocitosis de nanocristales únicamente (Hornung *et al.*, 2008). En dosis apropiadas, las nanopartículas de sílice mesoporosas destacan por su biocompatibilidad dado que en entornos fisiológicos inducen un ataque nucleofílico por iones OH⁻ que causan la ruptura de sus enlaces siloxano (Si-O-Si) y generan como producto ácido silícico, el cual no es tóxico, y es excretado en orina (Janjua *et al.*, 2023; Kankala *et al.*, 2020; Zhang, Chengcheng *et al.*, 2022). En la actualidad, la sílice mesoporosa se considera un nanosistema apropiado para aplicaciones en diversas áreas tecnológicas, científicas e industriales, como alimentaria y cosmetológica, además de su uso emergente en clínica como nanotransportador de fármacos.

A causa del creciente campo de investigación de la sílice mesoporosa para aplicaciones biomédicas, es de suma importancia realizar estudios que demuestren su bioseguridad. Autoridades regulatorias como la United States Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) consideran a la sílice amorfa como *generally recognized as safe* (GRAS, por sus siglas en inglés) (Chen *et al.*, 2013). No obstante, así como se han desarrollado nanosistemas basados en nanopartículas de sílice mesoporosa, también hay una constante investigación de este material en cuanto a su bioseguridad en diversas líneas celulares *in vitro* como fibroblastos y células del sistema inmunológico entre las cuales se encuentran macrófagos y células dendríticas, donde se ha demostrado una baja toxicidad y alta biocompatibilidad (Abbasi *et al.*, 2021; Wagner *et al.*, 2021). Asimismo, se han realizado estudios *in vivo* en modelos de mamíferos que registran resultados no significativos en cuanto a su efecto toxicológico en órganos y tejidos (Cabellos *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2011). En el humano, se han implementado terapias basadas en estos nanomateriales, los cuales demuestran biocompatibilidad (Tan *et al.*, 2014).

Los ensayos *in vitro* constituyen el primer paso para identificar posibles daños causados por un nuevo material, y evitar daños innecesarios con

pruebas en animales. Los más comunes involucran ensayos colorimétricos simples, capaces de brindar información sobre la integridad celular, la actividad metabólica y la capacidad de proliferación. Uno de los más utilizados es el basado en la medición de la actividad de deshidrogenasa mitocondrial, también llamado ensayo del MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro) (Li *et al.*, 2015). El principio de esta prueba consiste en medir la capacidad de las células vivas para transformar un sustrato de dicha enzima mitocondrial, generando un producto colorido que puede ser medido por espectrofotometría. Existen distintas vías de administración para la entrega de fármacos, por lo cual estos sistemas de entrega pueden requerir pruebas específicas. Por ejemplo, la entrega de fármacos por vía intravenosa requerirá asegurar la ausencia de un efecto tóxico sobre los glóbulos rojos, la estirpe celular más susceptible a cambios de presión osmótica (Hosseinpour *et al.*, 2020). Otro tipo de ensayos corresponde a la búsqueda de respuestas inmunotóxicas, las cuales pueden provenir del material en sí, pero también de contaminantes bacterianos arrastrados durante su producción, lo cual podría derivar en una interpretación errónea sobre los datos de seguridad de los materiales (Clogston *et al.*, 2024). De manera importante, la generación de inmunotoxicidad puede desencadenar daños en el material genético, así como oxidación de lípidos presentes en la membrana celular conllevando a la muerte celular. Por ello, son necesarias tanto la cuantificación de citocinas y de especies reactivas de oxígeno (ROS) liberadas por células inmunitarias, como pruebas para la detección de agentes tóxicos bacterianos o fúngicos, tales como endotoxinas y beta-glucano. Para estos análisis, las técnicas analíticas más comúnmente utilizadas son los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA, del inglés: *enzyme-linked immunosorbent assay*), la citometría de flujo (FACS, del inglés: *fluorescence-assisted cell sorting*), y la microscopía de fluorescencia confocal, la cual permite determinar la localización de partículas en el interior de las células, así como los mecanismos de captación (Heidegger *et al.*, 2016). Los resultados en este tipo de ensayos y técnicas suelen ser complejos, al no limitarse únicamente a la supervivencia de las células, sino también a la descripción de los procesos de interacción, a sus mecanismos de acción (vías de internalización) y al tipo de muerte celular.

En relación con la sílice, a pesar de las alentadoras evaluaciones *in vitro*, aún existen discrepancias en los resultados *in vivo* atribuidos a los entornos sofisticados de las barreras biológicas, como las múltiples capas que conforman la piel, microambiente tumoral hostil, restrictividad de la barrera hematoencefálica, dificultad de integridad de nanosistemas basados en sílice mesoporosa en barreas mucosas gastrointestinales y acumulación en el sistema digestivo. Estas deficiencias en su estudio limitan su aplicación. Entre las investigaciones exhaustivas sobre sílices mesoporosas destacan estudios con el fin de determinar distintos parámetros y su efecto en la eficacia como nanoacarreador, incluyendo el diseño, tamaño y modificación superficial. Su biodegradación depende de múltiples factores y se ha demostrado que altos niveles de porosidad, ta-

maño de partícula pequeño (< 10 nm), morfología esférica, carga superficial neutra o catiónica, funcionalización con PEG y acoplamiento de ligandos resultan en un aumento de su estabilidad coloidal, facilitando su degradación (Janjua *et al.*, 2023). Su biodistribución está estrechamente relacionada con sus propiedades físicas, químicas, tasa de disolución y permeabilidad de tejidos por interacciones celulares. Estudios de biodistribución demostraron que nanopartículas de sílice mesoporosa de gran tamaño o aquellas no funcionalizadas con PEG tienden a acumularse en órganos como hígado, riñón y bazo (Niroumand *et al.*, 2023; Hosseinpour *et al.*, 2020), generando la interrogante de su efecto citotóxico a largo plazo y destacando la necesidad de mayor investigación sobre los riesgos de exposición crónica. Como ya se mencionó, se ha demostrado que la incorporación de PEG mejora la estabilidad coloidal de las partículas en fluidos biológicos, reduciendo la respuesta inflamatoria. Asimismo, se ha reportado que la adición de biomoléculas, en particular galactooligosacáridos, minimizan su citotoxicidad y mejoran la focalización específica (Heidegger *et al.*, 2016; Barguilla *et al.*, 2023). Si bien las nanopartículas de sílice mesoporosa presentan una baja citotoxicidad y un enorme potencial como plataformas para la administración de fármacos, su biocompatibilidad y biodistribución está fuertemente relacionada con el nivel de dosis, tamaño de partícula, características de modificación y funcionalización superficial. Se han desarrollado estrategias en cuanto a diseño de superficies inteligentes y administración focalizada que proporcionan avances significativos, aunque se requieren más datos de su seguridad a largo plazo y mayor investigación en modelos *in vivo* sistemáticos sobre su farmacocinética.

La sílice amorfa ha sido reconocida como un material seguro, impulsando una gran cantidad de estudios clínicos en humanos. En la tabla 1 se presentan varias aplicaciones representativas de los últimos años del uso de la sílice mesoporosa como vector para la entrega de fármacos. Desde 2011, la FDA aprobó el uso de nanopartículas menores a 10 nm como un agente teranóstico en protocolos de investigación (Benezra *et al.*, 2011). En formato coloidal, tanto la FDA como la Autoridad Europea de Seguridad en Alimentos aprobaron su uso como aditivo en la manufactura de tabletas, considerando seguro un consumo de hasta 1,500 mg/día (Hagman *et al.*, 2020). Más aún, nanopartículas de tipo núcleo-coraza, constituidas de magnetita recubiertas de sílice amorfa se encuentran disponibles comercialmente para su uso en imagenología de cáncer (GastroMARK[®]) y ablación térmica de tumores de glía y de próstata (NanoTherm[®]) (Kirla *et al.*, 2023). Finalmente, un nanosistema formado por sílice con recubrimiento entérico para el encapsulamiento de ácidos nucleicos, para su ingesta oral y absorción en el intestino, ha iniciado recientemente un ensayo preclínico. El nanosistema está basado en el nanoacarreador de sílice Nuvec[®], el cual había sido propuesto para liberación de ácidos nucleicos (Theobald, 2020) y fue ahora utilizado para el encapsulamiento de inhibidores de la citocina proinflamatoria TNF- α para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (N4 Pharma plc, 2024).

Tabla 1. Aplicaciones biomédicas recientes de nanopartículas de sílice mesoporosa para liberación de fármacos.

Tipo de sílice y nombre	Aplicación	Resultados obtenidos	Referencia
MCM-41@βGAL	Determinación de efectos adversos y daño en el material genético.	Efectos adversos menores en comparativa de medicamentos clínicamente aprobados.	Barguilla <i>et al.</i> (2023)
FeO@Sílice GastroMARK® y NanoTherm®	Imagenología y terapia térmica.	Obtención de imágenes para detección de cáncer y ablación térmica tumoral.	Kirla <i>et al.</i> (2023)
SiNPs Nuvec®	Encapsulamiento de ácidos nucleicos para inmunoterapia.	Sistema administrativo potencialmente seguro y alternativa en la formulación de vacunas.	Theobald (2020)
MSNs-5-FU	Carga de fármaco 5-fluorouracilo (5-FU) para quimioterapia contra cáncer.	Citotoxicidad dirigida contra células cancerígenas.	Narayan <i>et al.</i> (2021)
MCM-41@HA-C	Administración de curcumina como terapia anticancerígena.	Reducción tumoral <i>in vivo</i> .	Ghosh <i>et al.</i> (2021)
MCM-48@TPA	Desarrollo de nanotransportador para la liberación controlada del fármaco clorhidrato de doxorrubicina (DOX) como terapia contra cáncer.	Nanotransportador biocompatible, propiedades anticancerígenas y disminución tumoral <i>in vivo</i> .	Dasgupta <i>et al.</i> (2022)

Fuente: Elaboración de las autoras.

Conclusiones

La sílice mesoporosa constituye un material altamente prometedor como sistema de acarreo de fármacos. Es un sistema de bajo costo, fácilmente modulable en cuanto a su tamaño, forma, tamaño de poro y química de superficie, además de permitir el encapsulamiento de fármacos por simple fisisorción. Numerosos estudios han confirmado su biocompatibilidad y biodegradabilidad en sistemas biológicos *in vitro*, así como en modelos animales. Nuevos diseños de este tipo de material como acarreador de fármacos continuarán viendo la luz, pero la exploración sistemática en cuanto a la farmacocinética de cada formulación individual resulta urgente antes de su traslado a la clínica.

Contribución de autorías

Mariana G. Flores-Cruz: Concepción y diseño del artículo, minería de datos, análisis e interpretación, redacción del borrador original.
Luz María López-Marín: Concepción y diseño del artículo, minería de datos, análisis e interpretación, revisión y edición final del texto.

Referencias

- Abbasi, Fariba, Mohammad Reza Samaei, Hassan Hashemi, Amir Savardashtaki, Aboalfazl Azhdarpoor, Mohammad Javad Fallahi, Mahrokh Jalili y Sylvain Bilet. (2021). The toxicity of SiO₂ NPs on cell proliferation and cellular uptake of human lung fibroblastic cell line during the variation of calcination temperature and its modeling by artificial neural network. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 19(1): 985-95. <https://doi.org/10.1007/s40201-021-00663-4>.
- Asci, Ervin, Fritiof Åkerström, Malavika Sreekumar Nair, André Rosa, Ilia Kurochkin, Olga Zimmermannova, Xavier Catena *et al.* (2024). *In vivo* dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy. *Science*, 386(6719): eadn9083. <https://doi.org/10.1126/science.adn9083>.
- Barguilla, Irene, Vicente Candela-Noguera, Patrick Oliver, Balasubramanyam Ananngi, Paula Díez, Elena Aznar, Ramón Martínez-Máñez, Ricard Marcos, Alba Hernández y María Dolores Marcos. (2023). Toxicological profiling and long-term effects of bare, PEGylated- and galacto-oligosaccharide-functionalized mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22): 16158. <https://doi.org/10.3390/ijms242216158>.
- Benezra, Miriam, Oula Penate-Medina, Pat B. Zanzonico, David Schaer, Hooisweng Ow, Andrew Burns, Elisa DeStanchina *et al.* (2011). Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma. *Journal of Clinical Investigation*, 121(7): 2768-80. <https://doi.org/10.1172/JCI45600>.
- Brinker, C. Jeffrey y George W. Scherer. 1990. *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing*. Boston: Academic Press.
- Cabellos, Joan, Irene Gimeno-Benito, Julia Catalán, Hanna K. Lindberg, Gerard Vales, Elisabet Fernández-Rosas, Radu Ghemis *et al.* (2020). Short-term oral administration of non-porous and mesoporous silica did not induce local or systemic toxicity in mice. *Nanotoxicology*, 14(10): 1324-41. <https://doi.org/10.1080/17435390.2020.1818325>.
- Carrasco, Giovana, Luz M. López-Marín, Francisco Fernández, Pedro Salas, Achim M. Loske y Blanca E. Millán-Chiu. (2016). Biomimetic coat enables the use of sonoporation to assist delivery of silica nanoparticle-cargoes into human cells. *Biointerphases*, 11(4): 04B303. <https://doi.org/10.1116/1.4965704>.
- Chen, Yu, Hangrong Chen y Jianlin Shi. (2013). *In vivo* bio-safety evaluations and diagnostic/therapeutic applications of chemically designed mesoporous silica nanoparticles. *Advanced Materials*, 25(23): 3144-76. <https://doi.org/10.1002/adma.201205292>.
- Clogston, Jeffrey D., Rachael M. Crist, Marina A. Dobrovolskaia y Stephan T. Stern (eds.) (2024). *Characterization of nanoparticles intended for drug delivery*. Vol. 2789. *Methods in molecular biology*. Nueva York, N.Y.: Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3786-9>.
- Croissant, Jonas G., Kimberly S. Butler, Jeffrey I. Zink y C. Jeffrey Brinker. (2020).

- Synthetic amorphous silica nanoparticles: toxicity, biomedical and environmental implications. *Nature Reviews Materials*, 5(12): 886-909. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0230-0>.
- Dasgupta, Debatrayee, Manita Das, Sonal Thakore, Anjali Patel, Sunny Kumar y Srimam Seshadri. (2022). Development of a controlled sustainable anticancer drug delivery nanosystem comprising doxorubicin and functionalized MCM-48. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 72(junio):103419. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103419>.
- Ebrahimi, Sasha B. y Devleena Samanta. (2023). Engineering protein-based therapeutics through structural and chemical design. *Nature Communications*, 14(1): 2411. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38039-x>.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Maged Younes, Peter Aggett, Fernando Aguilar, Riccardo Crebelli, Birgit Dusemund, Metka Filipič *et al.* (2018). Re-evaluation of silicon dioxide (E 551) as a food additive. *EFSA Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5088>.
- Garrido-Cano, Iris, Vicente Candela-Noguera, Guadalupe Herrera, Juan Miguel Cejalvo, Ana Lluch, M. Dolores Marcos, Félix Sancenon, Pilar Eroles y Ramón Martínez-Máñez. (2021). Biocompatibility and internalization assessment of bare and functionalised mesoporous silica nanoparticles. *Microporous and Mesoporous Materials*, 310(enero): 110593. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110593>.
- Ghosh, Shatadal, Sayanta Dutta, Abhijit Sarkar, Mousumi Kundu y Parames C. Sil. (2021). Targeted delivery of curcumin in breast cancer cells via hyaluronic acid modified mesoporous silica nanoparticle to enhance anticancer efficiency. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 197(enero): 111404. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111404>.
- Ha, Chang-Sik y Sung Soo Park. (2019). *Periodic mesoporous organosilicas: preparation, properties and applications*. (Springer Series in Materials Science, 281). Singapore: Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2959-3>.
- Hagman, Emilia, Amira Elimam, Natalia Kupferschmidt, Kerstin Ekbom, Stephan Rössner, Muhammad Naeem Iqbal, Eric Johnston, Maria Lindgren, Tore Bengtsson y Pernilla Danielsson. (2020). Oral intake of mesoporous silica is safe and well tolerated in male humans. Hanspeter Nägeli (ed.). *PLOS ONE*, 15(10): e0240030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240030>.
- Heidegger, Simon, Dorothee Gößl, Alexandra Schmidt, Stefan Niedermayer, Christian Argyo, Stefan Endres, Thomas Bein y Carole Bourquin. (2016). Immune response to functionalized mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery. *Nanoscale*, 8(2): 938-48. <https://doi.org/10.1039/C5NR06122A>.
- Hornung, Veit, Franz Bauernfeind, Annett Halle, Eivind O. Samstad, Hajime Kono, Kenneth L. Rock, Katherine A. Fitzgerald y Eicke Latz. (2008). Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nature Immunology*, 9(8): 847-56. <https://doi.org/10.1038/ni.1631>.
- Hosseinpour, Sepanta, Laurence J. Walsh y Chun Xu. (2020). Biomedical application of mesoporous silica nanoparticles as delivery systems: a biological safety perspec-

- tive. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(43): 9863-76. <https://doi.org/10.1039/D0TB01868F>.
- Huang, Po-Ssu, Scott E. Boyken y David Baker. (2016). The coming of age of de novo protein design. *Nature*, 537(7620): 320-27. <https://doi.org/10.1038/nature19946>.
- Huang, Rui, Yi-Wen Shen, Ying-Yun Guan, Yi-Xin Jiang, Ye Wu, Khalid Rahman, Li-Jun Zhang, Hai-Jun Liu y Xin Luan. (2020). Mesoporous silica nanoparticles: facile surface functionalization and versatile biomedical applications in oncology. *Acta Biomaterialia*, 116(octubre):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.009>.
- Huang, Xinglu, Linlin Li, Tianlong Liu, Nanjing Hao, Huiyu Liu, Dong Chen y Fangqiong Tang. (2011). The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility *in vivo*. *ACS Nano*, 5(7): 5390-99. <https://doi.org/10.1021/nn200365a>.
- Huang, Xinyue, Neil P. Young y Helen E. Townley. (2014). Characterization and comparison of mesoporous silica particles for optimized drug delivery. *Nanomaterials and Nanotechnology*, 4(enero): 2. <https://doi.org/10.5772/58290>.
- Janjua, Taskeen Iqbal, Yuxue Cao, Freddy Kleitz, Mika Linden, Chengzhong Yu y Amirali Popat. (2023). Silica nanoparticles: a review of their safety and current strategies to overcome biological barriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 203(diciembre): 115115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115115>.
- Kachanov, Artyom, Anastasiya Kostyusheva, Sergey Brezgin, Ivan Karandashov, Natalia Ponomareva, Andrey Tikhonov, Alexander Lukashev *et al.* (2024). The menace of severe adverse events and deaths associated with viral gene therapy and its potential solution. *Medicinal Research Reviews*, 44(5): 2112-93. <https://doi.org/10.1002/med.22036>.
- Kankala, Ranjith Kumar, Ya-Hui Han, Jongbeom Na, Chia-Hung Lee, Ziqi Sun, Shibin Wang, Tatsuo Kimura *et al.* (2020). Nanoarchitected structure and surface biofunctionality of mesoporous silica nanoparticles. *Advanced Materials*, 32(23): 1907035. <https://doi.org/10.1002/adma.201907035>.
- Kirla, Haritha, David J. Henry, Shirley Jansen, Peter L. Thompson y Juliana Hamzah. (2023). Use of silica nanoparticles for drug delivery in cardiovascular disease. *Clinical Therapeutics*, 45(11): 1060-68. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.08.017>.
- Kobayashi, Takeshi, Dilini Singappuli-Arachchige, Zhuoran Wang, Igor I. Slowing y Marek Pruski. (2017). Spatial distribution of organic functional groups supported on mesoporous silica nanoparticles: a study by conventional and DNP-enhanced²⁹ Si solid-state NMR. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(3): 1781-89. <https://doi.org/10.1039/C6CP07642D>.
- Kortesuo, Pirjo, Manja Ahola, Minna Kangas, Tiina Leino, Sirpa Laakso, Lauri Vuorilehto, Antti Yli-Urpo, Juha Kiesvaara y Martti Marvola. (2001). Alkyl-substituted silica gel as a carrier in the controlled release of dexmedetomidine. *Journal of Controlled Release*, 76(3): 227-38. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00428-X](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00428-X).
- Lamichhane, Tek N., Rahul S. Raiker y Steven M. Jay. (2015). Exogenous DNA loading into extracellular vesicles via electroporation is size-dependent and enables limited gene delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 12(10): 3650-57. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00364>.

- Leslie, Mitch. (2024). Edit the messenger. *Science*, 386(6720): 368-71. <https://doi.org/10.1126/science.adu0428>.
- Leung, Chi Chiu, Ignatius Tak Sun Yu y Weihong Chen. (2012). Silicosis. *The Lancet*, 379(9830): 2008-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9).
- Leung, Kevin, Ida M. B. Nielsen y Louise J. Criscenti. (2009). Elucidating the bimodal acid-base behavior of the water-silica interface from first principles. *Journal of the American Chemical Society*, 131(51): 18358-65. <https://doi.org/10.1021/ja906190t>.
- Li, Weijia, Jing Zhou y Yuyin Xu. (2015). Study of the *in vitro* cytotoxicity testing of medical devices. *Biomedical Reports*, 3(5): 617-20. <https://doi.org/10.3892/br.2015.481>.
- Liu, Chang, Li Zhang, Hao Liu y Kun Cheng. (2017). Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *Journal of Controlled Release*, 266(noviembre): 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.012>.
- Luhmer, M., J. B. d'Espinose, H. Hommel y A. P. Legrand. (1996). High-resolution 29Si solid-state NMR study of silicon functionality distribution on the surface of silicas. *Magnetic Resonance Imaging*, 14(7-8): 911-13. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(96\)00180-4](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(96)00180-4).
- Lundstrom, Kenneth. (2023). Viral vectors in gene therapy: where do we stand in 2023? *Viruses*, 15(3): 698. <https://doi.org/10.3390/v15030698>.
- Magallanes-Puebla, Alejandro, Luz María López-Marín. (2023). Lipid bilayer-coated nanoparticles: mimetism for biomedical applications. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 16(31): 1e-15e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2023.31.69797>.
- Miao, Yuxi, Chen Fu, Zhaojin Yu, Lifeng Yu, Yu Tang y Minjie Wei. (2024). Current status and trends in small nucleic acid drug development: leading the future. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(9): 3802-17. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.05.008>.
- N4 Pharma plc. (2024). *N4 Pharma announces pre-clinical development of an oral RNA IBD treatment using Nuvec: N4 101*. Diciembre 5. <https://www.biospace.com/press-releases/n4-pharma-announces-pre-clinical-development-of-an-oral-rna-ibd-treatment-using-nuvec-n4-101>.
- Narayan, Reema, Shivaprasad Gadag, Rajeev J. Mudakavi, Sanjay Garg, Ashok M. Raichur, Yogendra Nayak, Suvarna G. Kini, Karkala Sreedhara Ranganath Pai y Usha Y. Nayak. (2021). Mesoporous silica nanoparticles capped with chitosan-glucuronic acid conjugate for pH-responsive targeted delivery of 5-fluorouracil. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63(junio): 102472. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102472>.
- Niroumand, Uranous, Negar Firouzabadi, Ghazal Goshtasbi, Bahareh Hassani, Parisa Ghasemiyeh y Soliman Mohammadi-Samani. (2023). The effect of size, morphology and surface properties of mesoporous silica nanoparticles on pharmacokinetic aspects and potential toxicity concerns. *Frontiers in Materials*, 10(junio): 1189463. <https://doi.org/10.3389/fmats.2023.1189463>.
- Sattar, Rabia, Faisal Shahzad, Tehmeena Ishaq, Rubina Mukhtar y Asima Naz. (2022).

- Nano-drug carriers: a potential approach towards drug delivery methods. *Chemistry Select*, 7(22): e202200884. <https://doi.org/10.1002/slct.202200884>.
- Secord, Elizabeth y Nicholas L. Hartog. (2022). Review of treatment for adenosine deaminase deficiency (ADA) severe combined immunodeficiency (SCID). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 18(septiembre): 939-44. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S350762>.
- Shi, Zhi-Guo, Qing-Zhong Guo, Yi-Ting Liu, Yu-Xiu Xiao y Li Xu. (2011). Drug delivery devices based on macroporous silica spheres. *Materials Chemistry and Physics*, 126(3): 826-31. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2010.12.035>.
- Siddiqui, Bazla, Asim.ur. Rehman, Ihsan-ul Haq, Amal A. Al-Dossary, Abdelhamid Elaissari y Naveed Ahmed. (2022). Exploiting recent trends for the synthesis and surface functionalization of mesoporous silica nanoparticles towards biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 4(diciembre): 100116. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100116>.
- Southey, Michelle W. Y. y Michael Brunavs. (2023). Introduction to small molecule drug discovery and preclinical development. *Frontiers in Drug Discovery*, 3(noviembre): 1314077. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1314077>.
- Tan, Angel, Nasrin Ghouchi Eskandar, Shasha Rao y Clive A. Prestidge. (2014). First in man bioavailability and tolerability studies of a silica-lipid hybrid (lipoceramic) formulation: a phase I study with ibuprofen. *Drug Delivery and Translational Research*, 4(3): 212-21. <https://doi.org/10.1007/s13346-013-0172-9>.
- Tang, Hanxia, Yuqing Xue, Zhiming Wu, Wenqian Zhu, Fengzhu Lv y Yihe Zhang. (2023). *In situ* synthesis of UV-responsive mesoporous SiO₂ drug release systems using the associates of anionic drugs and cationic silica source as templates. *Journal of Materials Research*, 38(19): 4357-68. <https://doi.org/10.1557/s43578-023-01148-w>.
- Tarn, Derrick, Carlee E. Ashley, Min Xue, Eric C. Carnes, Jeffrey I. Zink y C. Jeffrey Brinker. (2013). Mesoporous silica nanoparticle nanocarriers: biofunctionality and biocompatibility. *Accounts of Chemical Research*, 46(3): 792-801. <https://doi.org/10.1021/ar3000986>.
- Tella, Josephine Oluwagbemisola, Joseph Adeyemi Adekoya y Kolawole Oluseyi Ajanaku. (2022). Mesoporous silica nanocarriers as drug delivery systems for anti-tubercular agents: a review. *Royal Society Open Science*, 9(6): 220013. <https://doi.org/10.1098/rsos.220013>.
- Theobald, Nigel. (2020). Emerging vaccine delivery systems for COVID-19. *Drug Discovery Today*, 25(9): 1556-58. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.020>.
- Tsoi, Mandi, Trinh T. Do, Vicky Tang, Joseph A. Aguilera, Christopher C. Perry y Jamie R. Milligan. (2010). Characterization of condensed plasmid DNA models for studying the direct effect of ionizing radiation. *Biophysical Chemistry*, 147(3): 104-10. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2009.12.006>.
- Tuyen Ho, Mong, Allie Barrett, Yixin Wang y Quanyin Hu. (2024). Bioinspired and biomimetic gene delivery systems. *ACS Applied Bio Materials*, 7(8): 4914-22. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00725>.
- Valdemar-Aguilar, C. M., R. Manisekaran, R. Avila, V. D. Compeán-García, R. Nava-

- Mendoza y L. M. López-Marín. (2020). Pathogen associated molecular pattern-decorated mesoporous silica – A colloidal model for studying bacterial-host cell interactions. *Biointerphases*, 15(4). <https://doi.org/10.1116/6.0000168>.
- Von Baeckmann, Cornelia, Hanspeter Kählig, Mika Lindén y Freddy Kleitz. (2021). On the importance of the linking chemistry for the PEGylation of mesoporous silica nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 589(mayo): 453-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.12.004>.
- Wagner, Julia, Dorothee Gößl, Natasha Ustyanovska, Mengyao Xiong, Daniel Hauser, Olga Zhuzhgov, Sandra Hočevár *et al.* (2021). Mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive carrier for the immune-activating drug resiquimod enhance the local immune response in mice. *ACS Nano*, 15(3): 4450-66. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c08384>.
- Wu, Zhijian, Hyeonwoo Joo, Tai Gyu Lee y Kangtaek Lee. (2005). Controlled release of lidocaine hydrochloride from the surfactant-doped hybrid xerogels. *Journal of Controlled Release*, 104(3): 497-505. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.02.023>.
- Yin, Hao, Kevin J. Kauffman y Daniel G. Anderson. (2017). Delivery technologies for genome editing. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(6): 387-99. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.280>.
- Zhang, Chengcheng, Hongyi Xie, Zhengyan Zhang, Bingjian Wen, Hua Cao, Yan Bai, Qishi Che, Jiao Guo y Zhengquan Su. (2022). Applications and biocompatibility of mesoporous silica nanocarriers in the field of medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 13(enero): 829796. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.829796>.
- Zhang, Li, Yujiao Li, Xing Liu, Xiaolu He, Jieyu Zhang, Jun Zhou, Youbei Qiao, Hong Wu, Fangfang Sun y Qing Zhou. (2024). Optimal development of apoptotic cells-mimicking liposomes targeting macrophages. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1): 501. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02755-3>.
- Zhang, Ruoshi, Ming Hua, Hengliang Liu y Jing Li. (2021). How to design nanoporous silica nanoparticles in regulating drug delivery: surface modification and porous control. *Materials Science and Engineering: B*, 263(enero): 114835. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2020.114835>.