

Hoja de ruta para el diseño de sustitutos óseos

María Vallet-Regí

Resumen: En este artículo se intenta explicar cuál puede ser una hoja de ruta para el diseño de sustitutos óseos.

Palabras clave: Diseño, ingeniería de tejidos, nanopartículas, sustitutos óseos.

Abstract: This paper attempts to describe a potential road map in the design of bone replacements.

Keywords: Bone replacements, design, nanoparticles, tissue engineering.

Diseño y serendipia

Cuando se habla de sustitutos óseos, se entiende que se implantarán en el cuerpo humano y por tanto estarán en íntimo contacto con los tejidos vivos. Hasta hace unos pocos años, esto se contemplaba desde la óptica de piezas o implantes donde todo se focalizaba en el mundo macroscópico y en el material. Más recientemente se tiene en cuenta la escala nanométrica que contribuye al buen rendimiento de los biomateriales que se implantan. Y en la actualidad, también se trabaja a escala nanométrica, diseñando dispositivos que puedan realizar determinadas funciones dentro del cuerpo humano.¹⁻⁵

Cuando nos enfrentamos al diseño de cualquier material o implante surgen dos alternativas: serendipia o diseño. Si bien es verdad que con la serendipia no se conseguiría nada nuevo sino se está preparado para descubrir aquello que sin buscarlo se ha encontrado, también lo es que, con una buena formación científica, la serendipia ha dado muy buenos resultados.

Pero realmente lo que a un investigador le gusta es trabajar bajo diseño. Esto es, tener unos objetivos claros, planificar el trabajo a realizar para aquello que se diseña, y llevarlo a cabo. Sin duda alguna, esto es el trabajo más motivador. Por diseño se han obtenido materiales como el *nasicón* y el *sialón*, ambos conductores iónicos rápidos, diseñados desde su origen para esa aplicación en concreto.

Y aunque el azar es como buscar una aguja en un pajar, la serendipia tiene un valor añadido y ha permitido obtener

excelentes resultados, por ejemplo en materiales que han sido magníficos para nuestra sociedad, como es el caso de los imanes permanentes de $\text{Fe}_{14}\text{Nd}_2\text{B}$ o la β -alúmina como conductor iónico rápido. Por tanto, no hay que despreciar nada “a priori”, porque con una buena base científica se puede llegar muy lejos.

El diseño de sustitutos óseos

Siguiendo este símil del azar frente al diseño, vamos a ir viendo cómo diseñar biomateriales cerámicos. Para ello, hagamos una reflexión sobre lo que la naturaleza nos enseña de los tejidos duros, huesos y dientes, para tratar de imitarla. Esto es, que esconden nuestros huesos y nuestros dientes, bajo su aspecto macroscópico.

El componente mineral de los tejidos duros es una apatita, de tamaño nanométrico y composición variable, con deficiencia en calcio y presencia de carbonatos. Estas características lo hacen muy reactivo, y la naturaleza lo ha elegido así para asegurar una constante y rápida regeneración de nuestros huesos, que son composites naturales formados por un componente mineral de fosfato de calcio que se forma en espacios confinados entre las moléculas de colágeno. Esta forma de ver los huesos nos da una visión de su estructura a nivel nanométrico. Y si queremos fabricar en el laboratorio sustitutos óseos, sin duda tenemos que tenerlo en cuenta.⁶

Entonces, a la hora de buscar posibilidades para sustituir tejidos óseos, tenemos dos alternativas: buscar entre las posibilidades que ofertan los propios tejidos, por tanto serían biomateriales naturales o fabricarlos en el laboratorio, en cuyo caso serían biomateriales artificiales.⁷

Teniendo en cuenta todo esto, debemos considerar como elementos previos al diseño, los siguientes aspectos: a) qué componentes elegir para fabricar el material; b) con qué cristalinidad; c) con qué tamaño de partícula; d) los posibles defectos estructurales que posea; e) el conformado de la pieza o implante; f) su porosidad y por último; g) la posible funcionalización de su superficie.

Los biomateriales están destinados a implantarse en un organismo vivo, por lo que es decisivo el comportamiento de las células frente a ellos. Así, es imprescindible que sean biocompatibles.

Dentro de las posibilidades que existen con materiales cerámicos para fabricar implantes o sustitutos óseos se puede elegir entre los que tienen comportamiento biodegradable,



M. Vallet-Regí

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica. U.C.M.,
I. I. S. Hospital 12 de Octubre i+12. Madrid, Spain
CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina
(CIBER-BBN)
C-e: vallet@ucm.es

Recibido: 31/01/2014. Aceptado: 09/02/2014.

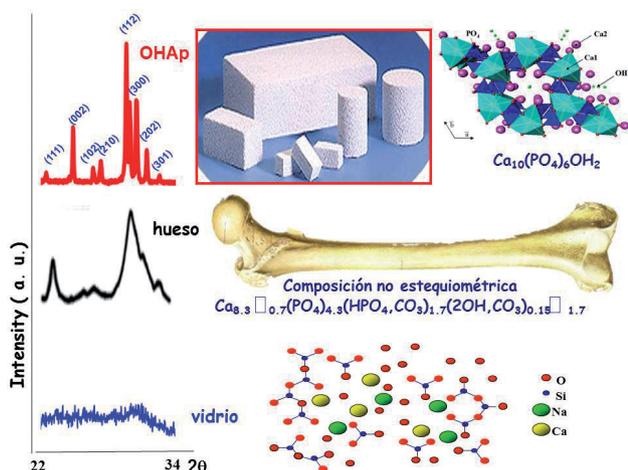


Figura 1. Diagrama de difracción de rayos X de hidroxiapatita mineral, de hueso y de un vidrio. Los rectángulos en la fórmula indican vacantes, esto es, posiciones vacías en esa subred.

bioactivo o inerte. Pero en esta clasificación no solo interviene la composición, también el tamaño de partícula, la cristalinidad y la porosidad. Para una misma composición, cuanto más pequeño sea el tamaño de partícula, menor su cristalinidad y mayor su porosidad, más degradable será la biocerámica.

La cristalinidad es otro parámetro decisivo para la reactividad del material. En la Figura 1 podemos ver la baja cristalinidad del hueso comparado con el mineral apatita. Esta baja cristalinidad es un factor decisivo para la enorme reactividad de nuestros huesos. Buscando posibles sustitutos óseos en los que prime la baja cristalinidad, o incluso la no cristalinidad, tenemos como perfectos candidatos, los vidrios.

Dentro de la cristalinidad de los tejidos duros de nuestro cuerpo hay diferencias entre hueso, esmalte y dentina. El hueso y la dentina son muy similares en cristalinidad, y significativamente es más baja que la del esmalte. Las dos primeras deben regenerarse constantemente. El esmalte está programado para resistir a la función de masticación. Para que cumplan bien con su misión la naturaleza les confiere distinta cristalinidad.

Diseñar la forma de los implantes, así como su porosidad es otro aspecto a tener en cuenta. Tres métodos bastantes comunes para dar forma a las biocerámicas son la fabricación de espumas, el *electrospinning* y la impresión 3D; y todos ellos logran obtener piezas porosas a temperaturas bajas. Es importante el diseño de andamios tridimensionales y con porosidad interconecta para utilizarlos en ingeniería de tejidos. Sobre el andamio se sembrarán las células que junto con las moléculas bioactivas que actuarán como señales, potenciarán la regeneración del hueso.

En medicina regenerativa son necesarios los andamios, controlando tanto su morfología como su arquitectura, que tienen que tener un diseño preestablecido. Para su fabricación es necesario en primer lugar sintetizar biocerámicas por métodos de baja temperatura para asegurar el pequeño tamaño de partícula, y por tanto su alta reactividad, y con este material de partida buscar un procedimiento para el conformado sin aumentar ni su cristalinidad ni su pequeño tamaño de partícula.

Las tecnologías sol-gel y precipitación controlada son buenos métodos para conseguir estas nanoapatitas. Y la posibilidad de incorporar agentes directores de estructura puede permitir diseñar porosidad en la nanoescala, que tiene especial interés para aumentar su reactividad, así como para poder utilizar los nanoporos para hacer química en espacios confinados.

De esta forma, escalando los pasos a dar para el diseño de biomateriales destinados a la regeneración ósea podemos llegar a seleccionar composiciones altamente bioactivas dotándolas de propiedades osteo-estimuladoras. En la bibliografía se han descrito familias de biocerámicas muy reactivas como son nanohidroxiapatitas, nanoapatitas carbonatadas o vidrios bioactivos, que pueden ser el punto de partida.⁸

Los andamios macroporosos tridimensionales con porosidad interconectada tienen que permitir y facilitar que las células puedan adherirse, crecer y proliferar, no solo en su superficie, también en su interior. Y esto tiene que tenerse en cuenta desde el principio del diseño macroestructural de estos andamios.⁹

También hay que controlar la meso-arquitectura, diseñando mesoporos donde se puedan confinar moléculas con actividad terapéutica. Esto constituye un valor añadido a los andamios. Y no hay que olvidar la funcionalización de la superficie, tanto para un mayor acercamiento a la biología y por tanto al buen rendimiento de la regeneración ósea, como para funciones de carga y liberación de fármacos.¹⁰

Andamios tridimensionales de nanoapatita

A continuación se expone un ejemplo concreto de fabricación de andamios tridimensionales de nanoapatita. La razón para su diseño es que los grandes defectos óseos necesitan andamios para guiar y estimular el crecimiento del hueso. Y tienen que ser tridimensionales y con una red de poros interconectados para que exista crecimiento celular y transporte de nutrientes y desechos metabólicos. Tienen que ser biocompatibles y bioreabsorbibles para ir desapareciendo simultáneamente a la formación de nuevo hueso, con una superficie química aceptable para la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Y con propiedades mecánicas similares a las del tejido a implantar.

En primer lugar se selecciona una nanoapatita dopada con silicio, para potenciar su reactividad. La razón para doparla es que está demostrado que la entrada de silicio en la estructura apatita juega un importante papel a nivel microestructural. El silicio queda incorporado en la apatita, que sufre determinadas distorsiones que pueden justificar una mayor reactividad. Por tanto, el punto de partida debe ser la síntesis de la hidroxiapatita dopada con silicio de tamaño nanométrico.¹¹ Posteriormente se funcionaliza su superficie con grupos amino, porque en el diseño químico que se está haciendo, se pretende unir covalentemente una hormona, la PTHrP; porque, en principio debería inhibir la actividad osteoclástica y favorecer la formación de hueso. Y por último, se tienen que tener previstos los experimentos con cultivos celulares para medir la regeneración ósea. Como método de síntesis se elige, por supuesto, uno de vía húmeda; para asegurar el tamaño nanométrico de la biocerámica.

El paso siguiente es conformar la pieza. Para ello hay que elegir métodos que no impliquen ni altas temperaturas ni altas

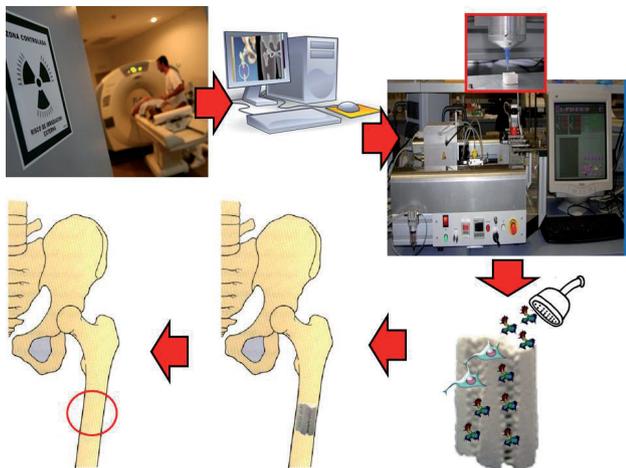


Figura 2. Se puede seguir el proceso para la fabricación de implantes personalizados.

presiones, y que permitan diseñar implantes a medida. Los equipos de impresión 3D son una buena alternativa. A través de un TAC y llevando los datos a un ordenador se pueden dar las ordenes al equipo de impresión 3D para fabricar el implante a medida (Figura 2). Este implante se puede colocar directamente en el paciente o utilizarlo como andamio en ingeniería tisular. De esta manera se fabrican personalizados para un paciente en concreto, donde se requiere sustituir con un implante exactamente la parte dañada o extirpada.

Los andamios ideales para ingeniería de tejidos deberían proporcionar un soporte mecánico biocompatible, una tasa de degradación apropiada, poros interconectados con una distribución del tamaño de poro apropiado, reconocimiento biológico y por último, que sea nicho adecuado para el desarrollo de tejido.

Siguiendo con nuestro ejemplo. La PTHrP es una proteína relacionada con la hormona paratiroide, y es inhibidora de la resorción ósea osteoclastica, por lo que sería importante utilizarla para funcionalizar la superficie de los andamios.¹² Para ello hay que preparar su superficie, y una buena opción es dotarla de grupos amino. Por métodos químicos se puede

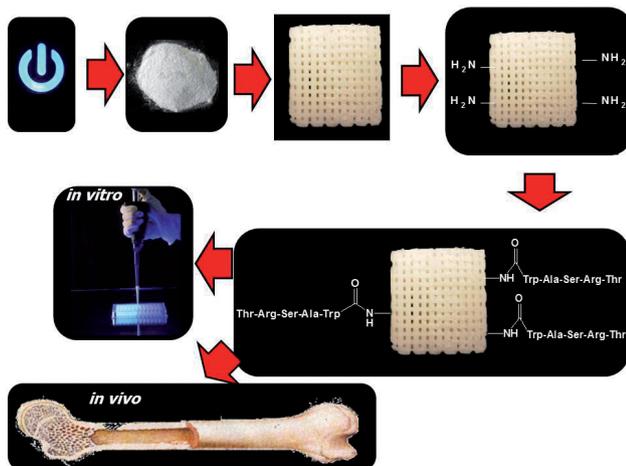


Figura 3. Hoja de ruta para la fabricación de sustitutos óseos.

realizar la funcionalización con estos grupos, y por termogravimetría y análisis elemental se pueden confirmar la presencia de grupos amino en el andamio, que son ideales para adherir la PTHrP a través del grupo carboxilo del triptófano. Y los métodos de espectroscopia infrarroja FTIR y RP-HPLC permiten confirmar y cuantificar su presencia.

Ahora ya solo resta realizar los estudios *in vitro* para confirmar que la inmovilización de la osteostatina confiere propiedades osteogénicas a las hidroxiapatitas dopadas con silicio. Por último hay que hacer los ensayos *in vivo* y confirmar que el diseño propuesto cumple con los objetivos previstos (Figura 3).

Andamios con vidrios bioactivos

Otro ejemplo puede ser la fabricación de andamios con vidrios bioactivos como material de partida. Se quieren conseguir todos los objetivos que acabamos de ver con las apatitas, pero esta vez el material de partida será un vidrio, por tanto amorfo y muy reactivo. Y hay que controlar desde su síntesis a escala atómico-molecular hasta su microestructura y funcionalización de su superficie, teniendo en cuenta tanto la nano como la microestructura de los mismos.¹³

Los vidrios tienen composiciones muy bioactivas, se pueden sintetizar por el método sol-gel, se les pueden incorporar agentes directores de la estructura; y con esto se puede controlar la porosidad en la nanoescala, además de controlar su microestructura. De esta forma se pueden diseñar andamios 3D de forma similar a lo que se acaba de describir para las apatitas, con una meso-macro porosidad diseñada para su utilización en ingeniería de tejidos, y una nanoporosidad para liberación controlada de fármacos (Figura 4).

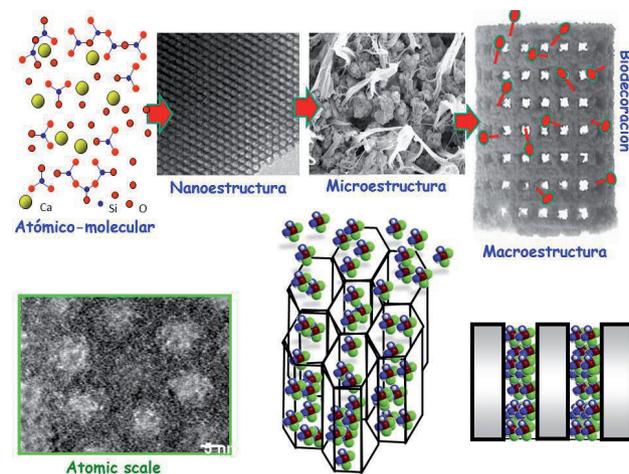


Figura 4. Secuencia estructural desde la escala atómico-molecular de los vidrios hasta la macroestructural de los andamios. En la parte inferior, una micrografía de un vidrio mesoporoso bioactivo y el esquema que indica la posibilidad de introducir moléculas en sus poros.

Con este tipo de andamios diseñados desde su materia prima hasta su forma exterior y su porosidad interior, se puede dar soporte a la ingeniería de tejidos.¹⁴ Estos andamios pueden diseñarse utilizando tanto materiales derivados de la biología como sintéticos biomiméticos, como es el caso de

los que acabamos de ver. En cualquier caso el andamio debe proporcionar un enrejado que permita guiar el crecimiento de las células y dar soporte al nuevo tejido. Y con el debido diseño, pueden servir como matrices para cargar factores de crecimiento, proteínas, células, etc.

La respuesta biológica inducida por el material está muy relacionada con las características de su superficie como son la rugosidad, la mojabilidad y energía superficial, la movilidad superficial, la composición química, la carga eléctrica y la cristalinidad. Por tanto, hay que diseñar el andamio teniendo en cuenta desde el material inicial hasta su forma final. Y conseguir funcionalizar su superficie para lograr un buen rendimiento en adherencia de factores de crecimiento, péptidos y proteínas que atraigan a las células para lograr la regeneración tisular. Y como valor añadido, la posibilidad de introducir fármacos si son necesarios¹⁵.

Andamios de espumas de hidroxiapatita

También es posible fabricar andamios sintetizando espumas, por ejemplo de hidroxiapatita. Sus propiedades mecánicas serán extremadamente débiles, pero eso se puede solucionar recubriéndolas con polímeros biocompatibles. Y de esta forma, ser perfectamente manejables en quirófano. Por el método sol-gel y utilizando *pluronic F127* se consiguen espumas de nanoapatitas con un rango de porosidad desde 10 nanómetros hasta 400 micras.

En la Figura 5 podemos ver todas las escalas de porosidad que coexisten, donde los tamaños por encima de 100 micras permiten la entrada de células. Para lograr una consistencia mecánica adecuada para la implantación basta con recubrir las con un polímero, que las refuerza manteniendo su porosidad.¹⁶ En esta figura se puede visualizar cómo las células se internalizan y colonizan la espuma de apatita.

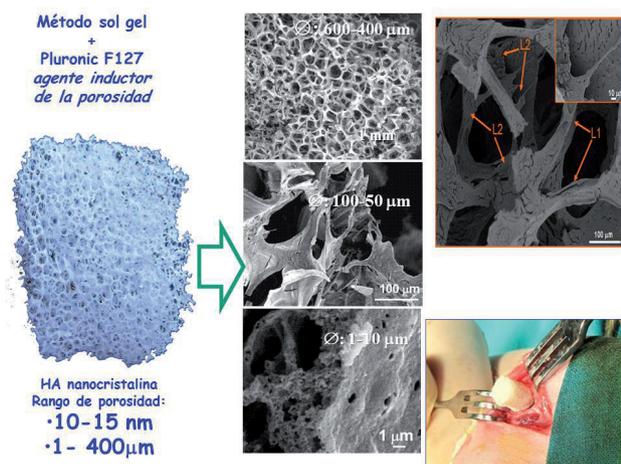


Figura 5. Una pieza de espuma de hidroxiapatita. Imágenes que ilustrar sus distintas escalas de porosidad. Células adheridas a sus paredes. Y manipulación por parte de los clínicos, donde puede verse que tiene suficiente resistencia mecánica.

Nanociencia en el diseño de sustitutos óseos

Hasta aquí el contexto macro es el que ha dominado, pese a que hemos ido utilizando conceptos nano, como es la

nanoporosidad o la funcionalización de las superficies con especies moleculares. Pero ahora vamos a entrar en la parte nano. Y para ello vamos a empezar por el tema de cómo combatir la infección de esos implantes o sustitutos óseos.

Porque sin duda alguna, la infección es un problema grave que afecta a un porcentaje no despreciable de todos los implantes que se colocan. Los datos apuntan que en el mejor de los casos la infección afecta a un 2% de los implantes colocados, razón por la cual es importante buscar soluciones a este problema.

Lo tradicional es utilizar antibióticos por vía oral o intravenosa, pero no cabe duda, que cualquier solución local sería más efectiva y reduciría la dosis. De hecho, esta terapia local ya se lleva realizando un tiempo en determinados implantes o en cementos. O en el caso de los vidrios, que se pueden combinar con antibióticos antes de implantarlos, lo que permiten combinar la regeneración de hueso con la defensa a la infección. Y todavía se puede mejorar esa liberación local del antibiótico utilizando materiales mesoporosos de sílice, donde sus poros pueden cargarse con distintos fármacos. Esta distribución será mucho más homogénea que la que puede lograrse por una simple mezcla como era el caso anterior. La caracterización de estos materiales permite confirmar su mesoporosidad ordenada y su elevada superficie. Las características de estos materiales son idóneas para una alta reactividad y la posibilidad de hacer química dentro de sus poros.¹⁵ Son materiales amorfos con una mesoestructura ordenada (ver parte inferior de la Figura 4).

Desde la influencia del tamaño de poro a la superficie específica del material mesoporoso, son múltiples las posibilidades que desde un tratamiento químico pueden permitir modificar la carga y liberación del fármaco.¹⁷ Y a su vez, las posiciones a las que puede unirse el fármaco son diversas. La casuística es muy variada, pero ya empiezan a haber muchos datos experimentales así como modelos teóricos, que permiten hacer un diseño razonable.

Otra alternativa sería evitar la infección, que sin duda alguna sería la mejor solución. Esto se puede lograr haciendo que la superficie de los implantes sean antiadherentes a las bacterias. La química *Zwitterión* posibilita esta solución.¹⁸ Y esta sería una nueva etapa en el diseño del implante, esto es, una vez fabricado hacerlo antibacteriano.

Por tanto, en el diseño del implante hemos empezado con la síntesis de la nanoapatita, a continuación se ha conformado el andamio, posteriormente se ha modificado su superficie con los polímeros *Zwitterión*, y para confirmar que funciona, se han realizado ensayos, en andamios sin modificar o modificados contaminándolos con *E. coli*, y se comprueba que la adherencia bacteriana se hace casi nula en el segundo caso sin impedir la adhesión y extensión osteoblastica.¹⁹

Por tanto, en el diseño de los andamios, se puede dar un paso más, para hacer que su superficie sea antiadherente a las bacterias, y quedaría así:

- La primera etapa sería la síntesis por un método de vía húmeda para obtener tamaño nano.
- En la segunda etapa se daría forma al andamio, lo que se puede hacer por impresión 3D.
- Y la nueva etapa sería funcionalizar la superficie del andamio para hacerla antibacteriana (Figura 6).

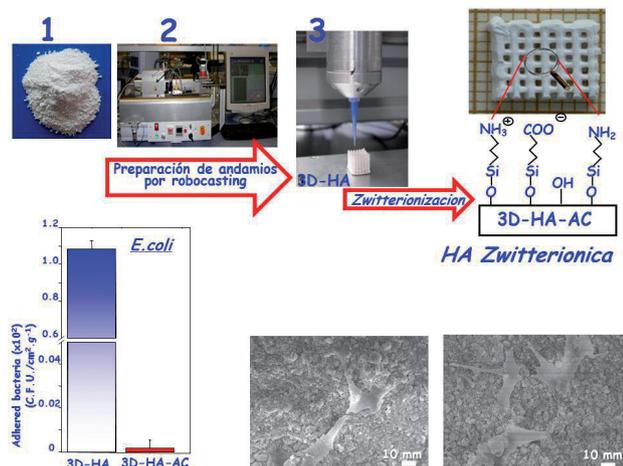


Figura 6. En la parte superior se esquematizan las tres etapas. En la parte inferior los resultados de adherencia bacteriana en andamios sin tratar y tratados. En el extremo derecho inferior se visualizan los osteoblastos adheriéndose a la superficie zwitteriónica.

Liberación controlada de fármacos

La química de los híbridos orgánico-inorgánico da las posibilidades de miles de alternativas para funcionalizar tanto la superficies internas como externas de los andamios, tanto para aplicaciones de ingeniería de tejidos como de liberación controlada de fármacos.^{20, 21} Porque muchas veces va a ser importante diseñar un sistema que permita cargar determinados fármacos y su posterior liberación bajo un estímulo. Y esto da entrada a los materiales inteligentes.²²

Por tanto, todavía nos queda un paso más en el diseño para lograr que esa liberación sea estímulo-respuesta.^{23, 24} Y de esa forma pasar de las biocerámicas que acabamos de ver a distintos aspectos de la nanomedicina.²⁵

Por ejemplo, la posibilidad de hacer llegar los antitumorales directamente a los tumores, lo cual es particularmente importante en los casos de metástasis.²⁶ Pero aquí también damos un salto, de los implantes a las nanopartículas, que entre otras, pueden ser mesoporosas de sílice. Pueden albergar citotóxicos, y lograr emplear dosis muchísimo más pequeñas que las que se emplean en quimioterapia.

En el diseño de nanopartículas para utilizarlas como vehículo para combatir el cáncer, los protagonistas serán las células tumorales y las nanopartículas cargadas con los citotóxicos. Sabemos que las células tienen receptores en su superficie, y en el diseño de las nanopartículas tenemos que tenerlo en cuenta para funcionalizar sus superficies con agentes de localización que se dirijan preferencialmente hacia los receptores de la célula tumoral.

Los pasos a dar serían:

- Síntesis de nanopartículas.
- Cargarlas con el citotóxico.
- Funcionalizarlas con PEG para hacerlas invisibles a los macrófagos.
- Funcionalizarlas con un agente de localización para que se dirijan a las células tumorales.
- Al internalizarse la nanopartícula cargada en la célula tumoral debe liberar el citotóxico.

- Por último, habría que realizar un estudio de la biodistribución para confirmar que la terapia ha sido efectiva.

Existen muchos métodos químicos para sintetizar las nanopartículas. Lo importante es ver que por el procedimiento que se siga se obtengan homogéneas en tamaño y forma, con poros interiores para alojar fármacos, y con un elevado número de grupos OH para proceder a distintas funcionalizaciones.

Pero si nos quedamos en este punto del diseño, las nanopartículas empezarán a liberar los citotóxicos en cuanto estén en contacto con los tejidos vivos, por lo que para que valga todo lo anterior hay que idear algo más; pues en caso contrario, nos habremos quedado muy lejos del modelo diseñado. Lo que queremos es cargar las nanopartículas y que el citotóxico se mantenga en su interior hasta alcanzar su destino. Para eso hay que dotarlas con los medios necesarios para transformarlas en sistemas estímulo-respuesta, es decir, hacerlas inteligentes.

Pero esto es otra historia, fantástica y muy estimulante para el diseño químico con posibilidades reales de éxito.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todo mi grupo de investigación el trabajo que están realizando. A Pilar Cabañas y Jose Manuel Moreno su amistad y ayuda en el procesado de texto y figuras. El apoyo económico al Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2012-35556) y *Network of Excellence of Spanish MICINN* (CSO2010-11384-E) y a la Comunidad Autónoma de Madrid (S2009/MAT-1472).

Bibliografía

1. M. Vallet-Regí, *Bio-Ceramics with clinical applications*, Wiley, En Prensa, **2014**.
2. M. Vallet-Regí, *Biomateriales*, CSIC y Libros de la Catarata, Madrid, **2013**.
3. B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. Lemons, *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine*, 3ª edición, Academic Press, Oxford, **2013**.
4. M. Vallet-Regí, L. Munuera, *Biomateriales Aquí y Ahora*, Dykinson, Madrid, **2000**.
5. A. J. Salinas, M. Vallet-Regí, *RSC Adv.* **2013**, 3, 11116.
6. M. Vallet-Regí, D. Arcos-Navarrete, *Biomimetic Nanoceramics in Clinical Use: From Materials to Applications*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**.
7. A. Salinas, P. Esbrit, M. Vallet-Regí, *Biomater. Sci.* **2013**, 1, 40.
8. M. Vallet-Regí, E. Ruiz-Hernández, *Adv. Mater.* **2011**, 23, 5177.
9. A. García, I. Izquierdo-Barba, M. Colilla, C. López de Laorden, M. Vallet-Regí, *Acta Biomaterialia* **2011**, 7, 1265.
10. I. Izquierdo, A. J. Salinas, M. Vallet-Regí, *Int. J. Appl. Glass Sci.* **2013**, 4, 149.
11. M. Vallet-Regí, D. Arcos, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 1509.
12. C. G. Trejo, D. Lozano, M. Manzano, J. C Doadrio, A. J Salinas, S. Dapia, E. Gomez-Barrena, M. Vallet-Regí, N. Garcia-Honduvilla, J. Bujan, P. Esbrit, *Biomaterials* **2010**, 31, 8564.
13. M. Vallet-Regí, M. Manzano, M. Colilla, *Biomedical applications of mesoporous ceramics*, CRC Pres Taylor & Francis Group, London. **2013**.
14. M. Vallet-Regí, *Chem. Engineer. J.* (Special Issue: Porous Inorganic Materials for Biomedical Applications) **2008**, 137, 1.

15. M. Vallet-Regí, *ISRN Mater. Sci.* **2012**, Article ID 608548.
16. J. Gil-Albarova, M. Vila, J. Badiola-Vargas, S. Sánchez-Salcedo, A. Herrera, M. Vallet-Regí, *Acta Biomaterialia* **2012**, *8*, 3777.
17. M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548.
18. I. Izquierdo, S. Sánchez, M. Colilla, M. J. Feito, C. Ramírez, M. T. Portolés, M. Vallet-Regí, *Acta Biomaterialia* **2011**, *7*, 2977.
19. S. Sánchez-Salcedo, M. Colilla, I. Izquierdo, M. Vallet-Regí, *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 1595.
20. M. Vallet-Regí, M. Colilla, B. González, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *70*, 596.
21. M. Manzano, M. Vallet-Regí, *Prog. Solid State Chem.* **2012**, *40*, 17.
22. E. Ruiz-Hernández, A. Baeza, M. Vallet-Regí, *ACS Nano* **2011**, *5*, 1259.
23. D. Arcos, M. Vallet-Regí, *Acta Materialia* **2013**, *61*, 890.
24. A. Baeza, E. Guisasola, E. Ruiz-Hernández, M. Vallet-Regí, *Chem. Mater.* **2013**, *24*, 517.
25. *Chem. Soc. Rev. Special Issue Themed issue: Nanomedicine* **2012**, *41*, 2521-3012.
26. M. Colilla, B. González, M. Vallet-Regí, *Biomater. Sci.* **2013**, *1*, 114.



**XIII REUNIÓN DEL GRUPO
ESPECIALIZADO DE POLÍMEROS (GEP)
RSEQ / RSEF**

Girona, del 7 al 10 de septiembre de 2014