



Small Pharmacy: Approach to the world of nanomaterials in their pharmaceutical applications.

Title in Spanish: *La Farmacia en pequeño: Aproximación al mundo de los nanomateriales en sus aplicaciones farmacéuticas.*

Discurso de entrada como Académica Correspondiente de la RANF de la Dra. Dña. Isabel Izquierdo-Barba.

Dpto. Química en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre i+12. Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain. CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, CIBER-BBN, Madrid, Spain.

ABSTRACT: *In recent decades, the development of bacterial resistance and its therapeutic implications has become one of the main threats to global health. There is even talk of the emergence of a new "post-antibiotic era" in which antimicrobial treatment will be useless, given the multi-resistant nature of many microorganisms. Nanotechnology has broken with great success in the treatment of different diseases (mainly cancer), reaching a new conception in therapeutic systems with a great technological impact. In this sense, this talking focuses on the use of nanomaterials in the treatment of bone infection in three approaches. These include mesoporous silica nanoparticles, capable of specifically targeting bacteria and biofilm, releasing different drugs in a controlled manner, thus increasing their therapeutic efficacy and reducing side effects. Certainly, nanotechnology seems to have great potential to overcome the problem in the treatment of infections and revolutionise both the prevention and treatment of these bacterial infections, and these will be discussed in the introductory speech.*

RESUMEN: En las últimas décadas el desarrollo de resistencias bacterianas y sus implicaciones terapéuticas se ha convertido en una de las principales amenazas en la Salud Mundial. Se habla incluso de la aparición de una nueva "era postantibiótica" en la que el tratamiento antimicrobiano será inútil, dado el carácter multirresistente de numerosos microorganismos. La nanotecnología ha irrumpido con mucho éxito en el tratamiento de diversas enfermedades (principalmente el cáncer), llegando a una nueva concepción en los sistemas terapéuticos con un gran impacto tecnológico. En este sentido, este discurso se centra en el empleo de los nanomateriales en el tratamiento de la infección ósea mediante tres vertientes. Entre ellas las nanopartículas de sílice mesoporosa, capaces de dirigirse específicamente a las bacterias y/o al biofilm, liberar de manera controlada distintos fármacos, aumentando así su eficacia terapéutica y reduciendo los efectos secundarios. Sin duda, la nanotecnología parece tener un gran potencial para superar la problemática en el tratamiento de las infecciones y revolucionar tanto la prevención como el tratamiento de estas infecciones bacterianas, que serán discutidas en el discurso de ingreso.

* Corresponding author: ibarba@ucm.es.

An Real Acad Farm Vol. 89, N° 4 (2019), pp. 301- 305

Received: November 11, 2019 Accepted: December 1, 2019

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El prefijo nano, que en griego significa pequeño, equivale a la milmillonésima parte de un metro. En este discurso voy a intentar explicar la "Farmacia en pequeño" dentro de la nanoescala que se define como el rango de longitudes y tamaños comprendidos entre uno y cien nanómetros. Este trabajo se ha realizado en el grupo de investigación de la Prof. Vallet-Regí.

2. PROBLEMÁTICA DE LAS INFECCIONES

Indudablemente nos encontramos ante un inminente envejecimiento global de la población (1,2). Este envejecimiento trae consigo que exista un incremento de las enfermedades relacionadas con el hueso y por tanto que el número de implantes aumente exponencialmente cada año (3). Por ejemplo, en Europa en el año 2018 se implantaron 1.200.000 prótesis de cadera, estimándose un valor de 1.700.000 para el año 2025. Uno de los problemas de estos implantes es la infección que, aunque el riesgo es relativamente bajo, entre un 0.5 a un 2 %, conlleva serias

implicaciones socio-económicas, debido a que el número de prótesis implantadas es muy alto.

Nuestro compromiso como investigadores es dar soluciones a dichos problemas ya que nuestra sociedad demanda vivir más y mejor.

Cuando se diagnostica infección en una prótesis, el tratamiento consiste en someter al paciente a una administración sistémica de antibióticos, muchas veces con largas estancias hospitalarias. En la mayoría de los casos es necesario, además, la realización de nuevas cirugías e, incluso en ocasiones, el reemplazo completo de la prótesis mediante una nueva intervención quirúrgica. En el peor de los escenarios se necesitará la amputación de la extremidad afectada e, incluso, en el 7 % de los casos de infección se produce la muerte del paciente (4).

Los microorganismos causantes de estas infecciones son las bacterias y la dificultad de su tratamiento radica en su facilidad para evadirse de los antibióticos y del propio sistema inmune del paciente (4,5).

Un mecanismo de defensa de las bacterias consiste en la formación del denominado biofilm. Cuando las bacterias llegan a la superficie de un implante se adhieren, se multiplican y forman colonias que se van recubriendo de una película protectora que es impenetrable a los antibióticos y al sistema inmune y constituye el biofilm. Otro mecanismo de defensa consiste en que las propias bacterias fortalecen sus paredes haciéndose más fuertes a los antibióticos (5).

Todo esto constituye un problema de gran importancia en el momento actual puesto que si no podemos utilizar antibióticos, no podremos tratar las infecciones, y la medicina actual dejaría de ser posible. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte de una “era postantibiótica” en la que los antibióticos serán ineficaces y donde la muerte producida por las resistencias bacterianas superará con creces al cáncer en el año 2050 (6,7).

La nanotecnología ha irrumpido con mucho éxito en el tratamiento de diversas enfermedades con el desarrollo de la denominada nanomedicina. Esta nueva disciplina permite: (i) un transporte selectivo en lugar de destino, (ii) una liberación controlada, (iii) una mejora de la eficacia de los fármacos albergados, (iv) una reducción de la dosis efectiva y de los efectos secundarios y (v) una alta seguridad y biocompatibilidad (8-10). En este sentido, la nanomedicina se nutre del empleo de nanomateriales para el diagnóstico y detección de ciertas enfermedades entre las que destaca el cáncer. Como ya se ha comentado, el término nanomaterial se define como un material con cualquier dimensión externa en la nanoescala (su tamaño oscila entre 1 y 100 nm) o con una estructura interna o superficie en la nanoescala. En la nanoescala nos encontramos con anticuerpos, moléculas, proteínas, virus que junto con nanomateriales como liposomas, dendrímeros, nanocápsulas de oro, puntos cuánticos, nanopartículas metálicas, fullerenos y nanopartículas mesoporosas de sílice comparten la misma dimensión. Los nanomateriales tienen una relación de área de la

superficie/volumen muy elevada. Por ejemplo, si tenemos un cubo de 1 cm de arista, su área es de 6 cm² con un volumen de 1 cm³. Si ahora este cubo lo dividimos en cubos más de pequeños de 0.5 cm y 0.25 cm, el área se duplica y cuadriplica ocupando el mismo volumen. Pero ¿qué pasaría si ahora lo dividimos en cubitos de 1 nm de arista? En este caso, la superficie se incrementa hasta 60.000.000 cm². Por lo tanto, el área superficial en los nanomateriales es muy grande, por lo que las propiedades de superficie se ven incrementadas y por tanto necesitamos menos cantidad de producto para obtener un mismo efecto.

Nuestro objetivo de hoy es el tratamiento de la infección mediante el uso de nanomateriales. Este trabajo se realiza en el grupo de investigación de la Prof. Vallet-Regí en la Universidad Complutense de Madrid. En este sentido, estamos abordando dos vertientes, que son: (i) Prevenir y (ii) curar la infección.

En el caso de la de prevenir. Parece lógico pensar que si nosotros inhibimos las primeras etapas del proceso de formación del biofilm, este no se formará. Para ello preparamos las superficies de los implantes metálicos con el fin de que sean antiadherentes a las bacterias mediante el diseño de superficies nanoestructuradas. Para curar la infección, nos vamos a centrar en dos estrategias. Una es el diseño de andamios macroporosos 3D con acción antimicrobiana y reparadora y otra es la fabricación de nanotransportadores que van a atacar directamente al biofilm y/o a las bacterias (11).

3. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN IMPLANTES METÁLICOS

En este apartado nosotros queremos reducir el riesgo de infección con nanoestructuras. Para ello nos “bioinspiramos” en la naturaleza y observamos que las alas de las cigarras están libres de bacterias, incluso cuando estas están en ambientes muy contaminados (12). Esto es debido a que las alas, cuando las observamos por microscopia de transmisión, son nanoestructuradas y están formadas por nanocolumnas. Estas nanoestructuras provocan un comportamiento muy hidrofóbico en la superficie (superficies superhidrofóbicas) que le confiere la capacidad de repeler las bacterias (superficies antibacterianas).

En nuestro caso hemos querido imitar este tipo de nanoestructuras sobre la superficie de implantes metálicos. En este caso particular hemos utilizado la aleación de Ti6Al4V, ampliamente utilizada en clínica para prótesis de cadera. Para ello hemos fabricado superficies nanoestructuradas sobre estos implantes mediante una técnica sostenible (pulverización por magnetron), sin utilizar químicos y con baja energía. El resultado es que sobre estos implantes metálicos se ha depositado una capa formada por nanocolumnas de titanio muy similar a las alas de la cigarra. Estas nanocolumnas le confieren al implante un carácter más hidrofóbico en comparación con el metal desnudo (13,14). Con el fin de determinar su capacidad para inhibir las bacterias, se han realizado estudios de adherencia bacteriana con una cepa comercial

de *Staphylococcus aureus*. Los resultados a diferentes tiempos de incubación nos muestran que cuando el titanio está desnudo se produce una progresiva colonización del implante por parte de la bacteria, llegando a aparecer colonias grandes en la superficie tras 24 horas. Por el contrario, con el titanio recubierto con dichas nanoestructuras, el escenario es completamente distinto, apareciendo solo algunas bacterias en la superficie. Asimismo, se han realizado estudios de formación del biofilm y hemos observado que con el titanio desnudo se produce una completa formación del biofilm con la aparición de la matriz protectora de mucopolisacárido. Por el contrario, en el titanio nanoestructurado no hay presencia alguna de biofilm (13). Con el fin de determinar el comportamiento de este tipo de superficies sobre células osteoblásticas, hemos realizado estudios de adhesión con preosteoblastos, mostrando una completa adhesión celular en este tipo de nanoestructuras y, por tanto, evidenciando su buena biocompatibilidad (13).

Nos encontramos con superficies con un comportamiento selectivo frente a bacterias y a osteoblastos. La diferencia radica fundamentalmente en la forma, tamaño y proceso de adhesión de estas dos células. Las bacterias son más rígidas, de menor tamaño que las células osteoblásticas, y se adhieren fundamentalmente por una atracción electrostática. En cambio, el osteoblasto es más grande, flexible, y su mecanismo de adhesión es más complejo, interviniendo mecanismos específicos a través de integrinas.

4. CURACIÓN: DISEÑO DE ANDAMIOS 3D MULTIFUNCIONALES

En este apartado pretendemos diseñar y fabricar andamios que al mismo tiempo que liberen diferentes antibióticos, también regeneren el tejido óseo que ha quedado destruido por la acción de las bacterias. Para ello utilizamos técnicas de prototipado rápido que permiten terapias personalizadas a través de un diseño digital (15). Nuestro equipo de investigación ha propuesto una nueva metodología para la fabricación de andamios con porosidad jerarquizada desde lo macro a lo nano. En este sentido es de gran relevancia, ya que la estructura del hueso también presenta una estructura jerarquizada (16). Hemos obtenido un andamio compuesto por una biocerámica con poros grande de 400 μm , con macroporos de 30-80 μm con interconexiones de 1-10 μm y con una estructura ordenada de mesoporos de tamaño de 10 nm (17). La metodología utilizada nos permite introducir un “coctel” de antibióticos, los cuales vamos a localizar en diferentes compartimentos del andamio con el fin de obtener diferentes cinéticas de liberación (18). En este caso hemos mezclado una cerámica mesoporosa, que contiene el antibiótico levofloxacino, con una solución polimérica de polivinilalcohol, que contiene vancomina. De esta manera, se obtiene una pasta que se puede extruir por la técnica de prototipado y formar el andamio 3D macroporoso. Con el fin de obtener una liberación

temprana y rápida de un antibiótico específico para el biofilm, hemos recubierto la parte externa del andamio 3D con una película de gelatina que contiene el antibiótico rifampicina, que es específico del biofilm (17). De esta manera, la rifampicina actuaría en una primera etapa debilitando al biofilm y dejando paso a la acción combinada del levofloxacino y la vancomicina. Los estudios de liberación in vitro de los diferentes antibióticos nos muestran una cinética diferente en función del compartimento en el que está alojado cada antibiótico. Podemos destacar una rápida liberación de rifampicina que se libera en tan solo 1 hora de incubación, debido a que está localizada en un recubrimiento externo de gelatina. En el caso del levofloxacino y vancomicina, tienen una cinética mucho más sostenida en el tiempo y simultánea.

Los resultados de actividad antimicrobiana frente a un biofilm de *S. aureus* nos muestran una mayor eficacia antimicrobiana cuando el andamio contiene la combinación completa con los tres antibióticos, demostrando la eficacia del andamio multiterapia. Por último, los estudios de biocompatibilidad muestran una total colonización del andamio 3D por las células osteoblásticas, demostrando su alto poder para la regeneración ósea (17,18).

5. CURACIÓN: DISEÑO DE NANOTRANSPORTADORES ANTIMICROBIANOS

En este apartado se pretende abordar el diseño y fabricación de nanotransportadores que tengan la capacidad para internalizar dentro de la bacteria o del propio biofilm y liberar el agente antimicrobiano que esté albergado en su interior, aumentando así su eficacia. Para ello, vamos a utilizar las nanopartículas mesoporosas de sílice. Estas nanopartículas son “cuasi-esféricas”, de aproximadamente 100-150 nm de diámetro y están formadas en un interior por un entramado de canales mesoporosos de tamaño de 2-3 nm. Este entramado mesoporoso ordenado, semejante a un panal de abejas, les confiere unos valores de superficie y volumen de poro muy altos y, por tanto, la capacidad para albergar gran cantidad de fármacos en su interior. Asimismo, estas nanopartículas son biocompatibles, muy robustas y estables. Por último, una de las propiedades más importante de estos nanosistemas es su capacidad para ser funcionalizadas, lo que permite una gran versatilidad para el diseño de estos nanosistemas. De tal manera que podemos anclar en su superficie agentes de vectorización para poder guiarlas específicamente al sitio de acción, así como componentes estímulo-respuesta para poder controlar la liberación del fármaco albergado a demanda (20,21).

En cuanto a la vectorización a la bacteria. Teniendo en cuenta que la pared de la bacteria tiene cargas negativas, hemos diseñado, en el grupo de investigación, un nanosistema que contenga en su exterior carga positiva con el fin de que exista una atracción electrostática con la bacteria. A la hora de elegir este agente de vectorización

tenemos que tener en cuenta una serie de características: (i) que sea un agente no tóxico; (ii) que contenga cargas positivas; y (iii) que tengan muchos puntos de anclaje para mejorar su internalización (22). En este sentido hemos funcionalizado la superficie de las nanopartículas mesoporosas de sílice con un dendrímero policatiónico de tercera generación y hemos introducido levofloxacin en el interior de los poros. Los resultados obtenidos muestran que estos nanosistemas tienen capacidad para internalizar dentro de la bacteria, mejorando la eficacia antimicrobiana del antibiótico frente al biofilm (23,24).

Por otro lado, otro reto que hemos desarrollado en el grupo de investigación es la capacidad para internalizar en el propio biofilm. Para ello hemos funcionalizado la superficie con una lectina biocompatible, que es un polisacárido que tiene gran afinidad por la capa externa de mucopolisacárido del biofilm. Los resultados muestran una buena internalización en el biofilm y un efecto sinérgico con el antibiótico albergado en su interior, llegando a una total destrucción del biofilm (25).

6. CONCLUSIONES

Por tanto, en este discurso hemos mostrado algunas de las estrategias centradas en el uso de los nanomateriales para el tratamiento de la infección, abordando desde la prevención a la curación. Nuestro grupo de investigación colabora estrechamente con diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid con la idea de desarrollar terapias personalizadas y a medida para cada paciente. La idea es obtener una base de datos con todos los casos de infección en prótesis de los distintos hospitales, recopilando tanto las cepas causantes de la infección como los tratamientos efectuados. Por otro lado, se desarrollarán nanosistemas con alta eficacia a cada una de las cepas aisladas creando así una librería de nanomedicinas. Esta librería será el soporte para estas terapias personalizadas.

7. AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a los miembros de esta Real Academia Nacional de Farmacia por el honor que me hacen con este nombramiento y por su calurosa acogida.

Dados mis orígenes manchegos, permítanme recordar las palabras del insigne Sancho Panza: “Aventuras y Desventuras nunca comienzan por poco”, y es que esto ha sido mi actividad investigadora: “Toda una aventura...”

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia por haberme elegido como Académica Correspondiente y a la Sección Primera de Química y Física por haberme propuesto. Les confieso que fue para mí una sorpresa cuando me invitaron a presentar mi candidatura y ahora me siento honrada y agradecida.

Por todo ello, será todo un placer para mí formar parte de esta Real Academia y poder contribuir al trabajo que en ella se realiza.

Ante el reto que se me propone, como ya mencionó Santa Teresa de Jesús en su momento: “no espero hacer

grandes cosas en esta casa, pero sí cosas pequeñas con mucho amor”.

Me gustaría agradecer muy especialmente a la Excelentísima Sra. Dña. María Vallet-Regí, mi mentora, maestra y amiga desde hace ya más de 23 años, quien me ha impulsado a entrar en esta Real Academia y ha elaborado con mucho cariño la presentación a mi discurso. Muchas gracias, Marita, por estas palabras tan sentidas que has pronunciado con las que me he emocionado y que, sin duda, son inmerecidas. En este sentido, el refrán castellano “a quien buen árbol se arrima buena sombra le cobija” adquiere su máxima expresión en esta relación que he tenido el privilegio de disfrutar.

Por supuesto, mi agradecimiento a mis profesores y maestros a lo largo de mi vida académica e investigadora, que me han ido conduciendo en esta área tan multidisciplinar que es el campo de los biomateriales. Les agradezco sinceramente su paciencia y cariño ya que en algunas ocasiones no he sido esa alumna ideal dado mi carácter y, a veces, mi “cabezonería”.

No quisiera olvidarme de todos mis compañeros y amigos del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas con los que he tenido el placer de trabajar y aprender y a los que estoy también muy agradecida.

Quisiera hacer mención especial a mi familia que siempre me ha apoyado y que son, sin duda, uno de los pilares que me ha permitido llegar hasta aquí.

Cerrado el capítulo de los agradecimientos, en el cual no me cansaría de continuar, permítanme hablarles del contenido de mi discurso de entrada a esta digna institución como Académica Correspondiente.

He elegido centrar mi discurso en los nanomateriales y su aproximación al mundo farmacéutico mediante su utilización en la prevención y tratamiento de infecciones óseas.

Para finalizar quisiera agradecer a las entidades financiadoras, como la European Research Council con el proyecto Verdi-69416 liderado por la Prof. Vallet-Regí, y a todos los centros de investigación con los que colaboramos, gran apoyo para nosotros, y que han hecho posible esta investigación.

Por supuesto, trasladar un afectuoso saludo y mi sincero agradecimiento a todo el grupo de investigación liderado por la Prof. Vallet-Regí, al que pertenezco. En particular, me gustaría no olvidarme de nuestra compañera Montserrat Colilla que hoy no ha podido venir y a quien deseo su rápida recuperación.

Quisiera reiterar mi agradecimiento a esta Real Academia Nacional de Farmacia por este nombramiento como Académica Correspondiente. Es un honor para mí formar parte de esta familia. Mirando hacia el futuro, estoy convencida de que, como Académica Correspondiente, surgirán nuevos retos y oportunidades.

Por último, me gustaría finalizar mi intervención con unas imágenes de mi pueblo (Socuéllamos) y sobre ellas una frase de la célebre investigadora y Premio Nobel, Marie Curie, quien dijo: “Uno nunca se da cuenta de lo

que se ha hecho; uno solo puede ver lo que queda por hacer...”

Muchas gracias a todos por venir, por vuestro apoyo y vuestra atención.

He dicho.

8. REFERENCIAS

1. Drew L. Fighting the inevitability of ageing. *Nature* 2018; 555: S15-S17.
2. Fontana L, Kennedy BK, Longo VD, Seals D, Melov S. Medical research: Treat ageing. *Nature* 2014; 511: 405-511.
3. Arcos D, Boccaccini AR, Bohner M, Díez-Pérez A, Epple M, Gómez-Barrena E, Herrera A, Planell JA, Rodríguez-Mañas L, Vallet-Regí M. The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. *Acta Biomater* 2014; 10: 1793-805.
4. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat. Rev. Drug Discov* 2003; 2: 114-22.
5. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials* 2006; 27: 2331-9.
6. O'Neill PJ. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist* 2014; 1: 1-16.
7. WHO High Levels of Antibiotic Resistance Found Worldwide, New Data Shows. WHO, News Release. Available online: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistancefound/en/> (accessed on 29 January 2018).
8. Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Ang Chem Int Ed* 2007; 46: 7548-58.
9. Vallet-Regí M, Ramila A, del Real RP, Pérez-Pariente J. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chem Mater* 2001; 13: 308-11.
10. Vallet-Regí M. Ordered mesoporous materials in the context of drug delivery systems and bone tissue engineering. *Chem Eur J* 2006; 12: 5934-43.
11. Vallet-Regí M, González B, Izquierdo-Barba I. Nanomaterials as promising alternative in the infection treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3806.
12. Ivanova EP, Hayden JH, Webb K, et al. Natural Bactericidal surfaces: Mechanical rupture of *Pseudomonas aeruginosa* cells by cicada wings. *Small* 2012; 8: 2489-94.
13. Izquierdo-Barba I, García-Martín JM, Álvarez R, Palmero A, Esteban J, Pérez-Jorge C, Arcos D, Vallet-Regí M. Nanocolumnar coatings with selective behavior towards osteoblast and *Staphylococcus aureus* proliferation. *Acta Biomater* 2015; 15: 20-8.
14. Álvarez R, García-Martín JM, Macías-Montero M, et al. Growth regimes of porous gold thin films deposited by magnetron sputtering at oblique incidence: from compact to columnar microstructures. *Nanotechnology* 2013; 24: 045604.
15. Vallet-Regí M. Bio-ceramics with clinical applications. Chichester: John Wiley & Sons 2014.
16. Vallet-Regí M, González-Calbet JM. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progress Solid State Chem* 2004; 32: 1-31.
17. Cicuéndez M, Malmsten M, Doadrio JC, Portolés MT, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí I. Tailoring hierarchical meso- macroporous 3D scaffolds: from nano to macro. *J Mater Chem B* 2014; 2: 49-58.
18. García-Alvarez R, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. 3D scaffold with effective multidrug sequential release against bacteria biofilm. *Acta Biomater* 2017; 49: 113-26.
19. Cicuéndez M, Doadrio JC, Hernández A, Portolés MT, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Multifunctional pH sensitive 3D scaffolds for treatment and prevention of bone infection. *Acta Biomater.* 2018; 65: 450-61.
20. Castillo RR, Lozano D, González B, Manzano M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery. *Expert Opin Drug Delivery* 2019; 16: 415-39.
21. Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I, Manzano M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights molecules 2018; 23: 47.
22. Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I. Drug Delivery and Bone Infection, *The Enzymes* 2018; 44: 35-59.
23. González B, Colilla M, Díez J, Pedraza D, Guembe M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles decorated with polycationic dendrimers for infection treatment. *Acta Biomater* 2018; 68: 261-71.
24. Pedraza D, Díez J, Izquierdo-Barba I, Colilla M, Vallet-Regí M. Amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles: A new nanoantibiotic for bone infection treatment. *Biomedical Glasses* 2018; 4: 1-12.
25. Martínez-Carmona M, Izquierdo-Barba I, Colilla M, Vallet-Regí M. Concanavalin A-targeted mesoporous silica nanoparticles for infection treatment. *Acta Biomater* 2019; 96: 547-56.