

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 21/03/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

ELISA CAMARGO KUKULKA

**INFLUÊNCIA DOS MEIOS DE DESIDRATAÇÃO E DOPAGEM COM
ÍONS DE MG E LI EM VIDROS BIOATIVOS 45S5 E 58S NA
DIFERENCIAÇÃO OSTEOGÊNICA**

ELISA CAMARGO KUKULKA

**INFLUÊNCIA DOS MEIOS DE DESIDRATAÇÃO E DOPAGEM COM ÍONS
DE MG E LI EM VIDROS BIOATIVOS 45S5 E 58S NA DIFERENCIAÇÃO
OSTEOGÊNICA**

Projeto de Pesquisa apresentado ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos do Exame Geral de Qualificação no Doutorado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Biomateriais. Linha de pesquisa: Desenvolvimento de biomateriais em saúde bucal.

Orientador: Prof. Assoc. Alexandre Luiz Souto Borges
Coorientador: Prof. Dr. Tiago Moreira Bastos Campos

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Kukulka, Elisa Camargo

Influência dos meios de desidratação e dopagem com íons de Mg e Li em vidros bioativos 45S5 e 58S na diferenciação osteogênica / Elisa Camargo Kukulka. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.
119 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.

Orientador: Alexandre Luiz Souto Borges

Coorientador: Tiago Moreira Bastos Campos

1. Engenharia tecidual. 2. Materiais biocompatíveis. 3. Nanofibras. 4. Polímeros. 5. Suporte de tecidos. I. Borges , Alexandre Luiz Souto, orient. II. Campos, Tiago Moreira Bastos, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Existem no mercado materiais semelhantes para o uso em regeneração tecidual guiada, como o Geistlich Bio-Gide®, que são materiais de excelente qualidade, porém não são produzidos no Brasil e apresentam um elevado custo.

O presente estudo visa desenvolver um novo biomaterial, para utilização em regeneração tecidual guiada, produzido nacionalmente e que apresente alta qualidade e baixo custo para que seja possível a utilização tanto em tratamentos na rede privada quanto em tratamentos na rede pública.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

There are similar materials on the market for use in guided tissue regeneration, such as Geistlich Bio-Gide®, which are excellent quality materials, but are not produced in Brazil and are expensive.

The present study aims to develop a new biomaterial for use in guided tissue regeneration, produced nationally and which is high quality and low cost so that it can be used in both private and public health care.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Tít. Alexandre Luiz Souto Borges (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

Profa. Tit. Regina Maria Puppim Rontani

Universidade de Campinas (UNICAMP)

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

Piracicaba

Profa. Dra. Ligia Ferreira Gomes

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo

São Paulo

Profa. Assoc. Andrea Carvalho de Marco

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

Prof. Assist. Emanuel da Silva Rovai

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

São José dos Campos, 21 de março de 2025.

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo amor incondicional e por me ensinarem o valor do esforço e da persistência, sempre me incentivando a ir além.

Aos meus amigos, pela companhia ao longo de todas as jornadas, pelos risos compartilhados e por serem minha rede de apoio em cada passo do caminho.

E ao meu namorado, por seu carinho, paciência e por acreditar em mim mesmo nas horas mais difíceis, sempre ao meu lado, compartilhando cada sonho e conquista. A todos vocês, minha mais profunda gratidão por tornarem esta conquista possível.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta tese só foi possível graças ao apoio e ao empenho de muitas pessoas a quem quero expressar meu profundo agradecimento.

Aos técnicos da universidade, cuja dedicação e competência contribuíram para o desenvolvimento das atividades laboratoriais e práticas, facilitando o progresso deste trabalho. Sua prontidão para solucionar problemas e fornecer orientação foi essencial em cada etapa do processo.

Ao meu orientador, pela orientação cuidadosa, paciência e confiança depositada em mim durante todo o percurso. Suas orientações foram cruciais para a realização deste projeto e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Ao meu coorientador, que com seu conhecimento, sugestões valiosas e incentivo constante, ajudou a enriquecer cada aspecto deste trabalho, me guiando para o desenvolvimento de um estudo mais completo e relevante.

Aos membros da banca examinadora, pela leitura atenta, críticas construtivas e sugestões que fortaleceram o trabalho e abriram novas perspectivas para o futuro.

E a todos os colegas, amigos e familiares que, de alguma forma, estiveram ao meu lado. A colaboração, as conversas e o apoio de cada um fizeram a diferença em momentos de desafios e celebrações.

“A busca pelo novo exige determinação, curiosidade e a coragem de sonhar grande”. Autor desconhecido

RESUMO

Kukulka EC. Influência dos meios de desidratação e dopagem com íons de Mg e Li em vidros bioativos 45S5 e 58S na diferenciação osteogênica [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

O objetivo do estudo foi sintetizar e caracterizar dois vidros bioativos (45S5 e 58S) por três métodos de desidratação e associá-los a fibras de policaprolactona (PCL) obtidas pelo processo de eletrofiliação. Os dois vidros bioativos foram sintetizados pela rota sol-gel usando o ácido silícico como precursor. Foram divididos em 3 subgrupos de acordo com o método de desidratação (**C** – calcinado; **L** - liofilizado e **LC** – liofilizado e calcinado). A solução de PCL foi preparada na proporção 2,4 g em 12 mL de acetona (grupo controle) e posteriormente adicionado os 6 vidros na proporção 1:1 em massa, resultando em sete grupos experimentais. As fibras foram produzidas por eletrofiliação seguindo os parâmetros fixos (10 kV, 12 cm, 2 mLh⁻¹ e 300 rpm). As caracterizações dos vidros foram feitas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de Raman, difração de raios X (DRX), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado (SBF). As fibras foram caracterizadas por MEV, análise de diâmetro médio, dispersão de raios X, DRX, FTIR, termogravimetria e SBF. O vidro bioativo 45S5 LC foi escolhido por sua estabilidade de pH, rápida conversão em hidroxiapatita, estrutura e porosidade otimizadas pelos processos de calcinação e liofilização. Esse grupo foi dopado com íons magnésio e lítio, e todas as caracterizações foram repetidas, incluindo sua incorporação nas fibras de PCL. Testes celulares *in vitro* (viabilidade celular MTT, fosfatase alcalina e proteína total) foram realizados para avaliar o desempenho biológico de todos os grupos. O método sol-gel, associado a diferentes processos de desidratação, permitiu ajustar a composição estrutural e bioatividade dos vidros bioativos clorados de silicato (45S5 e 58S). Ensaio de mineralização demonstraram a formação precoce de hidroxiapatita e controle do pH pela fase Ca-P-Cl no vidro 45S5 LC. Os vidros bioativos mostraram-se semelhantes estruturalmente independentemente do método de desidratação e suas partículas irregulares e rugosas. As fibras produzidas apresentaram diâmetros variáveis e ao associar o polímero aos biovidros tiveram seus diâmetros reduzidos. Todos os grupos apresentaram viabilidade celular e a fosfatase alcalina dos grupos experimentais superou a do grupo controle, exceto o grupo PCL 45S5 LC Li. O estudo comprovou que o método sol-gel, aliado a diferentes processos de desidratação, é eficaz na produção de vidros bioativos clorados de silicato (45S5 e 58S) com potencial bioativo. Além disso, os *scaffolds* desenvolvidos apresentaram viabilidade celular, atividade osteogênica e interação célula-matriz, indicando seu potencial para engenharia de tecidos ósseos. Estudos adicionais são necessários para avaliar resposta em modelos *in vivo*, a fim de validar sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: engenharia tecidual; íons; materiais biocompatíveis; nanofibras; polímeros; suporte de tecidos.

ABSTRACT

Kukulka EC. Influence of dehydration media and doping with Mg and Li ions in 45S5 and 58S bioglasses on osteogenic differentiation [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2025.

The aim of this study was to synthesize and characterize two bioactive glasses (45S5 and 58S) using three dehydration methods and incorporate them into polycaprolactone (PCL) fibers obtained through the electrospinning process. The two bioactive glasses were synthesized via the sol-gel route using silicic acid as a precursor and divided into three subgroups according to the dehydration method (**C** – calcined; **L** – lyophilized; **LC** – lyophilized and calcined). The PCL solution was prepared at a ratio of 2.4 g in 12 mL of acetone (control group), and then the six bioactive glasses were added at a 1:1 mass ratio, resulting in seven experimental groups. The fibers were produced by electrospinning under fixed parameters (10 kV, 12 cm, 2 mLh⁻¹, and 300 rpm). The bioactive glasses were characterized using scanning electron microscopy (SEM), Raman spectroscopy, X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), and apatite mineralization assays in simulated body fluid (SBF). The fibers were characterized by SEM, average diameter analysis, X-ray dispersion, XRD, FTIR, thermogravimetry, and SBF. The 45S5 LC bioactive glass was selected due to its pH stability, rapid conversion to hydroxyapatite, and optimized structure and porosity achieved through calcination and lyophilization. This group was doped with magnesium and lithium ions, and all characterizations were repeated, including its incorporation into PCL fibers. In vitro cell tests (MTT cell viability, alkaline phosphatase activity, and total protein quantification) were conducted to evaluate the biological performance of all groups. The sol-gel method, combined with different dehydration processes, allowed for the adjustment of the structural composition and bioactivity of the chloride-containing silicate bioactive glasses (45S5 and 58S). Mineralization assays demonstrated early hydroxyapatite formation and pH control by the Ca-P-Cl phase in the 45S5 LC glass. The bioactive glasses exhibited similar structural characteristics regardless of the dehydration method, with irregular and rough particles. The produced fibers showed variable diameters, which were reduced when the polymer was combined with bioactive glasses. All groups exhibited cell viability, and alkaline phosphatase activity in the experimental groups exceeded that of the control group, except for the PCL 45S5 LC Li group. This study confirmed that the sol-gel method, in combination with different dehydration processes, is effective in producing chloride-containing silicate bioactive glasses (45S5 and 58S) with bioactive potential. Furthermore, the developed scaffolds demonstrated cell viability, osteogenic activity, and cell-matrix interaction, indicating their potential for bone tissue engineering. Additional studies are necessary to evaluate the in vivo response and validate their clinical applicability.

Keywords: Biocompatible materials; ions; nanofibers; polymers; tissue engineering; tissue scaffolds.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Biomateriais.....	17
2.2 Vidros bioativos	18
2.2.1 Vidro bioativo 45S5	19
2.2.2 Vidro bioativo 58S	20
2.3 Policaprolactona	21
2.4 Íons terapêuticos.....	23
2.4.1 Magnésio.....	25
2.4.2 Lítio	26
2.5 Eletrofiação.....	28
2.6 Scaffolds PCL/Vidro bioativo	30
3 PROPOSIÇÃO	32
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 Síntese e caracterização dos vidros bioativos.....	33
4.1.1 Síntese dos vidros bioativos 45S5 e 58S pela rota sol-gel.....	33
4.1.2 Caracterização dos vidros bioativos	35
4.1.2.1 Espectroscopia de Raman.....	35
4.1.2.2 Difração de raios X (DRX)	36
4.1.2.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	36
4.1.2.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	36
4.1.2.5 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado (SBF)	37
4.2 Síntese e caracterização das fibras ultrafinas de PCL com vidros bioativos	37
4.2.1 Síntese das soluções de PCL e PCL com vidros bioativos.....	37

4.2.2 Síntese das fibras ultrafinas de PCL e PCL com vidros bioativos pelo processo de eletrofiação	38
4.2.3 Caracterização morfológica.....	39
4.2.3.1 Análise de superfície com microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo (MEV)	39
4.2.3.2 Análise do diâmetro médio das fibras	40
4.2.4 Caracterização físico-química	40
4.2.4.1 Espectroscopia de raios X por dispersão em energia (EDS)	40
4.2.4.2 Difractometria de raios X (DRX)	41
4.2.4.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	41
4.2.4.4 Análise termogravimétrica.....	41
4.2.4.5 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado (SBF)	42
4.2.5 Caracterização biológica <i>in vitro</i>	42
4.2.4.1 Isolamento de células	42
4.2.4.2 Protocolo de lavagem	44
4.2.4.3 Determinação da viabilidade celular (MTT)	45
4.2.4.4 Conteúdo de proteína total (PT)	45
4.2.4.5 Atividade de fosfatase alcalina (ALP)	46
4.2.4.6 Análise de superfície com microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo após cultura celular.....	46
4.3 Síntese e caracterização dos vidros bioativos dopados	47
4.3.1 Síntese dos vidros bioativos 45S5 LC dopados com Mg e Li pela rota sol-gel.....	47
4.3.2 Caracterização dos vidros bioativos	47
4.4 Síntese e caracterização das fibras ultrafinas de PCL com vidros bioativos dopados	48
4.4.1 Síntese das soluções de PCL e PCL com vidros bioativos dopados	48
4.4.2 Síntese das fibras ultrafinas de PCL e PCL com vidros bioativos dopados pelo processo de eletrofiação	48
4.4.3 Caracterizações morfológica, físico-química e biológica <i>in vitro</i>	49

5 RESULTADOS	50
5.1 Síntese e caracterização dos vidros bioativos.....	50
5.1.1 Síntese dos vidros bioativos 45S5 e 58S pela rota sol gel.....	50
5.1.2 Espectroscopia de Raman.....	51
5.1.3 Difração de raios X.....	52
5.1.4 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier.....	52
5.1.5 Microscopia eletrônica de varredura	53
5.1.6 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado	54
5.2 Síntese e caracterização das fibras ultrafinas de PCL com vidros bioativos	60
5.2.1 Síntese das soluções de PCL e PCL com vidros bioativos.....	60
5.2.2 Síntese das fibras ultrafinas de PCL e PCL com vidros bioativos pelo processo de eletrofiação	61
5.2.3 Análise de superfície com microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo (MEV)	61
5.2.4 Análise do diâmetro médio das fibras	64
5.2.5 Espectroscopia de raios X por dispersão em energia (EDS)	68
5.2.6 Difractometria de raios X (DRX)	70
5.2.7 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).71	
5.2.8 Análise termogravimétrica.....	72
5.2.9 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado (SBF)	73
5.2.10 Caracterização biológica <i>in vitro</i>.....	76
5.3 Síntese e caracterização dos vidros bioativos dopados.....	78
5.3.1 Síntese dos vidros bioativos 45S5 LC dopados pela rota sol gel.....	78
5.3.2 Espectroscopia de Raman.....	79
5.3.3 Difração de raios X.....	80
5.3.4 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier.....	81
5.3.5 Microscopia eletrônica de varredura	82
5.3.6 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado	83

5.4 Síntese e caracterização das fibras ultrafinas de PCL com vidros bioativos dopados	87
5.4.1 Síntese das soluções de PCL e PCL com vidros bioativos dopados	87
5.4.2 Síntese das fibras ultrafinas de PCL e PCL com vidros bioativos dopados pelo processo de eletrofiação	88
5.4.3 Análise de superfície com microscopia eletrônica de varredura com emissão de campo (MEV)	88
5.4.4 Análise do diâmetro médio das fibras	90
5.4.5 Espectroscopia de raios X por dispersão em energia (EDS)	93
5.4.6 Difratometria de raios X (DRX)	94
5.4.7 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).95	
5.4.8 Análise termogravimétrica.....	96
5.4.9 Ensaio de mineralização de apatita em fluido corporal simulado (SBF)	97
5.4.10 Caracterização biológica <i>in vitro</i>.....	102
6 DISCUSSÃO	104
7 CONCLUSÃO	110
REFERÊNCIAS	111

1 INTRODUÇÃO

Segundo Willians et al. (2009), a definição ideal de biomaterial seria aquela que descreve uma substância projetada para moldar-se de forma isolada ou como parte de um sistema complexo, sendo utilizada para influenciar e direcionar, por meio do controle das interações com componentes de sistemas vivos, o andamento de procedimentos terapêuticos ou diagnósticos tanto na medicina humana quanto veterinária. Assim, tecnologias são desenvolvidas e aplicadas para suprir a necessidade de substituir ou complementar parte do organismo perdidas por doença ou trauma (Williams, 2009).

O potencial do vidro bioativo para estimular a adesão e multiplicação de diversas células abre perspectivas para sua aplicação em contextos ósseos e dentários (Rizwan et al., 2017a).

O vidro bioativo, embora tenha excelente integração com ossos e tecidos moles, possui fragilidade que limita sua utilização como material de suporte de carga. Para melhorar suas propriedades mecânicas, são desenvolvidos compósitos que combinam suas características bioativas com a resistência estrutural de materiais como os polímeros, visando criar materiais mais robustos e versáteis para aplicações biomédicas diversas (Rizwan et al., 2017b).

Na busca por um *scaffold* otimizado para a regeneração óssea, são utilizados compósitos que combinam polímeros e vidros bioativos. Essa escolha não é aleatória; os polímeros conferem resistência mecânica e flexibilidade ao *scaffold*, permitindo que ele suporte a carga necessária para o processo de regeneração óssea. Por outro lado, os vidros bioativos são capazes de interagir de forma benéfica com o ambiente biológico, promovendo a integração do tecido ósseo e estimulando sua regeneração. Além disso, a degradação equilibrada desses componentes ao longo do tempo é crucial para garantir que o *scaffold* cumpra sua função sem causar interferências negativas no processo de regeneração. Dessa forma, essa combinação estratégica de materiais proporciona não apenas suporte estrutural adequado, mas também estimula ativamente a regeneração óssea, tornando o *scaffold* ideal para esse propósito específico (Jones, 2015).

A policaprolactona (PCL) é reconhecida como um polímero sintético de

grande relevância na engenharia de tecidos ósseos, sendo notável por suas propriedades mecânicas favoráveis e pela capacidade de gerenciar sua degradação ao longo do tempo. Sua aplicação em *scaffolds* é especialmente destacada pela técnica de eletrofiação, que se destaca na produção de uma estrutura tridimensional porosa composta por nanofibras de PCL. Essa matriz porosa, resultante da eletrofiação, apresenta características que imitam de perto aspectos fundamentais da matriz extracelular dos tecidos naturais, como uma área de superfície expandida e uma porosidade adequada. Essa combinação de propriedades mecânicas e arquitetônicas faz da PCL e dos *scaffolds* produzidos por eletrofiação uma escolha atraente e eficaz para aplicações na engenharia de tecidos ósseos, facilitando a interação celular e a regeneração tecidual (Siddiqui et al., 2021).

A técnica de eletrofiação é capaz de produzir fibras com uma ampla gama de tamanhos, que variam de micro a nanoescala. Esse aspecto é especialmente relevante porque cria uma proporção significativa entre a área de superfície e o volume das fibras. Essa característica tem importantes implicações na atividade celular, abrangendo desde a adesão e fixação das células até sua proliferação e diferenciação. A grande área de superfície das fibras geradas pela eletrofiação proporciona um aumento significativo no contato e na interação das células com o substrato, resultando em benefícios notáveis em aplicações biomédicas e de engenharia de tecidos. Nesses contextos, a interação celular com o material é crucial para o sucesso do processo, influenciando diretamente o comportamento e a funcionalidade das células em cultura ou no ambiente biológico em que são implantadas. Assim, a capacidade das fibras eletrofiadas de proporcionar uma interação celular eficiente e favorável destaca-se como um aspecto valioso e estratégico para alcançar resultados bem-sucedidos nessas áreas de aplicação (Chronakis, 2005; Hong et al., 2019).

Em estudos recentes, foi constatado que a incorporação de elementos bioativos em vidros bioativos desempenha um papel significativo na melhoria de suas atividades e propriedades. Esses elementos adicionados, como íons terapêuticos ou compostos bioativos, têm demonstrado impactos positivos em várias características dos vidros bioativos, como a capacidade de promover a integração com tecidos biológicos, a regulação de processos celulares como a proliferação e diferenciação, e até mesmo a capacidade de liberar fármacos de forma controlada. Essas descobertas

têm implicações importantes não apenas na fabricação de biomateriais mais eficazes, mas também na concepção de materiais que possam desempenhar papéis mais ativos e direcionados em aplicações biomédicas diversas. (Douglas et al., 2018; Hoppe et al., 2011; Zhu et al., 2019).

Por exemplo, a presença de íons de magnésio (Mg) facilita a produção de hidrogênio em excesso, resultando em um aumento da alcalinidade local. Isso é importante para várias reações bioquímicas, incluindo a atividade de enzimas e a viabilidade celular, o que tem implicações significativas na regulação do pH intracelular e na manutenção das condições ideais para o funcionamento das células (Gao et al., 2020). Já íons como Mg, Cu, Sr e Zn são considerados excelentes promotores terapêuticos por estimularem a formação óssea e reduzirem a reabsorção óssea. Esses elementos são valorizados em várias aplicações biomédicas devido às suas propriedades benéficas na regeneração e manutenção da saúde óssea (Ranga et al., 2019; Tian, Liu, 2015).

A incorporação de íons de magnésio (Mg) em vidros bioativos melhora as propriedades mecânicas, biocompatibilidade e capacidade de biodegradação, além de promover a formação de hidroxiapatita, crucial para a regeneração óssea. Essa associação destaca a relevância dos íons de magnésio na otimização de biomateriais para aplicações biomédicas (Karakuzu-Ikizler et al., 2020).

Íons lítio (Li) estimulam a proliferação e diferenciação de células-tronco-mesenquimais ósseas, através de uma via de sinalização específica, destacando seu potencial na engenharia de tecidos e regeneração óssea (Cao et al., 2017). A presença de íons lítio em vidros bioativos aumenta consideravelmente a proliferação e diferenciação osteogênica das células-tronco, em comparação com vidros bioativos sem essa adição (Moghanian et al., 2018a). Íons lítio, além de estimular células ósseas, têm potencial para promover a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese).

Quando incorporados em vidros bioativos, esses íons se tornam promissores para o desenvolvimento de biomateriais destinados à regeneração de tecidos que necessitam de uma boa vascularização para sua função e integração no organismo. (Haro Durand et al., 2017).

Existe uma demanda crescente por novos *scaffolds* à base de policaprolactona (PCL) que não apenas reproduzam a resistência mecânica do osso

cortical natural, mas também sua elasticidade. Nesse sentido, é crucial otimizar os parâmetros da técnica de eletrofiação, a fim de alcançar as propriedades desejadas que mimetizam o tecido natural. Essa abordagem integrada tem o potencial de resultar em *scaffolds* mais eficientes e funcionais para aplicações na engenharia de tecidos ósseos, atendendo assim às necessidades cada vez mais complexas desse campo.

Sendo assim, a combinação de policaprolactona (PCL), vidro bioativo e íons bioativos em biomateriais oferece uma abordagem avançada para a engenharia de tecidos ósseos. A PCL proporciona resistência mecânica e uma matriz porosa ideal para a regeneração tecidual, enquanto o vidro bioativo promove a adesão e proliferação celular. A adição de íons bioativos, como magnésio e lítio, melhora ainda mais a bioatividade, biocompatibilidade e a formação de hidroxiapatita, crucial para a regeneração óssea. Esta integração resulta em compósitos robustos e bioativos que não apenas suportam a estrutura óssea, mas também estimulam ativamente sua regeneração, oferecendo uma solução promissora para aplicações biomédicas avançadas.

7 CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que o método de síntese sol-gel, combinado a diferentes processos de desidratação, foi eficaz na produção de vidros bioativos clorados de silicato (45S5 e 58S) com potencial bioativo. A análise Raman revelou que a calcinação, isolada ou após liofilização, resultou em estruturas Q^2 , enquanto a liofilização isolada produziu combinações de Q^1 , Q^2 e Q^3 . O vidro 58S apresentou natureza amorfa, enquanto o 45S5 exibiu cristalinidade com cloreto de sódio. A espectroscopia FTIR confirmou a presença de grupos funcionais essenciais para a bioatividade, como Si-O-Si e silanol. Ensaios de mineralização indicaram alta bioatividade, com formação precoce de hidroxiapatita e controle do pH pela fase Ca-P-Cl no vidro 45S5 LC durante 21 dias.

De modo geral, os resultados evidenciam que o método sol-gel, aliado a diferentes processos de desidratação, permite ajustar a composição e as propriedades dos vidros bioativos clorados de silicato. Além disso, os *scaffolds* desenvolvidos demonstraram potencial promissor para aplicações em engenharia de tecidos ósseos, apresentando viabilidade celular adequada, atividade da fosfatase alcalina e interação célula-matriz compatíveis com um material biocompatível e bioativo.

Portanto, a incorporação de vidros bioativos em *scaffolds* poliméricos pode representar uma estratégia eficaz para o desenvolvimento de biomateriais mais funcionais e eficientes para a regeneração de tecidos duros. Estudos futuros podem aprofundar a investigação, explorando variações na composição dos *scaffolds* e sua resposta em modelos *in vivo*, a fim de validar sua aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

- Andrade ÂL, Domingues RZ. Cerâmicas bioativas: estado da arte. *Quim Nova*. 2006;29(1):100–4. doi: 10.1590/S0100-40422006000100019.
- Araujo MS, Bartolomé JF, Mello-Castanho S. Tribological and mechanical behaviour of 45S5 Bioglass®-based compositions containing alumina and strontium. *Ceram Int*. 2020;46(15):24347–54. doi: 10.1016/J.CERAMINT.2020.06.216.
- Baino F, Yamaguchi S. The Use of Simulated Body Fluid (SBF) for Assessing Materials Bioactivity in the Context of Tissue Engineering: Review and Challenges. *Biomimetics* 2020, Vol 5, Page 57. 2020;5(4):57. doi: 10.3390/BIOMIMETICS5040057.
- Balamurugan A, Balossier G, Kannan S, Michel J, Rebelo AHS, Ferreira JMF. Development and in vitro characterization of sol–gel derived CaO–P₂O₅–SiO₂–ZnO bioglass. *Acta Biomater*. 2007;3(2):255–62. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2006.09.005.
- Barker TH. The role of ECM proteins and protein fragments in guiding cell behavior in regenerative medicine. *Biomaterials*. 2011;32(18):4211–4. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.027.
- Braghirolli DI, Steffens D, Pranke P. Electrospinning for regenerative medicine: A review of the main topics. *Drug Discov Today*. 2014;19(6):743–53. doi: 10.1016/j.drudis.2014.03.024.
- Cao L, Weng W, Chen X, Zhang J, Zhou Q, Cui J, et al. Promotion of in vivo degradability, vascularization and osteogenesis of calcium sulfate-based bone cements containing nanoporous lithium doping magnesium silicate. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1341–52. doi: 10.2147/IJN.S124965.
- Chen S, Galusková D, Kaňková H, Zheng K, Michálek M, Liverani L, et al. Electrospun PCL Fiber Mats Incorporating Multi-Targeted B and Co Co-Doped Bioactive Glass Nanoparticles for Angiogenesis. *Materials*. 2020;13(18):4010. doi: 10.3390/MA13184010.
- Chen YY, Chiou YJ, Chang PJ, Chang WM, Yeh YC, Chen CY, et al. In Vitro Evaluation of Electrospun PCL Bioscaffold with Zinc-Doped Bioactive Glass Powder Addition. *Polymers (Basel)*. 2024;16(19):2811. doi: 10.3390/POLYM16192811.
- Choi JS, Kim HS, Yoo HS. Electrospinning strategies of drug-incorporated nanofibrous mats for wound recovery. *Drug Deliv Transl Res*. 2015;5(2):137–45. doi: 10.1007/s13346-013-0148-9.
- Chong EJ, Phan TT, Lim IJ, Zhang YZ, Bay BH, Ramakrishna S, et al. Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal

reconstitution. *Acta Biomater.* 2007;3(3 SPEC. ISS.):321–30. doi: 10.1016/j.actbio.2007.01.002.

Chronakis IS. Novel nanocomposites and nanoceramics based on polymer nanofibers using electrospinning process - A review. *J Mater Process Technol.* 2005;167(2–3):283–93. doi: 10.1016/j.jmatprotec.2005.06.053.

Clé Ment-Lacroix P, Ai M, Morvan F, Roman-Roman S, Atrice Vayssié B, Belleville C, et al. Lrp5-independent activation of Wnt signaling by lithium chloride increases bone formation and bone mass in mice. 2005.

Coelho CC, Padrão T, Costa L, Pinto MT, Costa PC, Domingues VF, et al. The antibacterial and angiogenic effect of magnesium oxide in a hydroxyapatite bone substitute. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-76063-9.

Dittler ML, Unalan I, Grünewald A, Beltrán AM, Grillo CA, Destch R, et al. Bioactive glass (45S5)-based 3D scaffolds coated with magnesium and zinc-loaded hydroxyapatite nanoparticles for tissue engineering applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;182. doi: 10.1016/J.COLSURFB.2019.110346.

Douglas TEL, Dziadek M, Gorodzha S, Lišková J, Brackman G, Vanhoorne V, et al. Novel injectable gellan gum hydrogel composites incorporating Zn- and Sr-enriched bioactive glass microparticles: High-resolution X-ray microcomputed tomography, antibacterial and in vitro testing. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018; doi: 10.1002/term.2654.

Drouet C, Gomez-Morales J, Iafisco M, Sarda S. Calcium phosphate surface tailoring technologies for drug delivering and tissue engineering. *Surface Tailoring of Inorganic Materials for Biomedical Applications.* 2012;43–111. doi: 10.2174/978160805462611201010043.

Drynda A, Drynda S, Kekow J, Lohmann CH, Bertrand J. Differential effect of cobalt and chromium ions as well as cocr particles on the expression of osteogenic markers and osteoblast function. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10). doi: 10.3390/ijms19103034.

El Fawal G, Hong H, Mo X, Wang H. Fabrication of scaffold based on gelatin and polycaprolactone (PCL) for wound dressing application. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;63:102501. doi: 10.1016/J.JDDST.2021.102501.

Fu X, Wang A, Krawczynski MJ. Characterizing amorphous silicates in extraterrestrial materials: Polymerization effects on Raman and mid-IR spectral features of alkali and alkali earth silicate glasses. *J Geophys Res Planets.* 2017;122(5):839–55. doi: 10.1002/2016JE005241.

Gao F, Hu Y, Li G, Liu S, Quan L, Yang Z, et al. Layer-by-layer deposition of bioactive layers on magnesium alloy stent materials to improve corrosion resistance

and biocompatibility. *Bioact Mater.* 2020;5(3):611–23. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.04.016.

Gavinho SR, Hammami I, Jakka SK, Teixeira SS, Silva JC, Borges JP, et al. Influence of the Addition of Zinc, Strontium, or Magnesium Oxides to the Bioglass 45S5 Network on Electrical Behavior. *Materials.* 2024;17(2). doi: 10.3390/ma17020499.

Gavinho SR, Pádua AS, Holz LIV, Sá-Nogueira I, Silva JC, Borges JP, et al. Bioactive Glasses Containing Strontium or Magnesium Ions to Enhance the Biological Response in Bone Regeneration. *Nanomaterials.* 2023;13(19). doi: 10.3390/nano13192717.

Guimarães CCL, de Souza JR, Campos TMB, Marques TO, Kito LT, Kukulka EC, et al. Chlorinated-based bioceramics incorporated in polycaprolactone membranes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2024;112(1):e35315. doi: 10.1002/JBM.B.35315.

Han P, Wu C, Chang J, Xiao Y. The cementogenic differentiation of periodontal ligament cells via the activation of Wnt/ β -catenin signalling pathway by Li⁺ ions released from bioactive scaffolds. *Biomaterials.* 2012;33(27):6370–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.061.

Haro Durand LA, Vargas GE, Vera-Mesones R, Baldi A, Zago MP, Fanovich MA, et al. In vitro human umbilical vein endothelial cells response to ionic dissolution products from lithium-containing 45S5 bioactive glass. *Materials.* 2017;10(7). doi: 10.3390/ma10070740.

Hench LL. The story of Bioglass®. *J Mater Sci Mater Med*, vol. 17. 2006. p. 967–78. doi: 10.1007/s10856-006-0432-z.

Hidalgo Pitaluga L, Souza MT, Dutra Zanotto E, Id ME, Santocildes R, Hatton P V. materials Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly (ϵ -caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration n.d.; doi: 10.3390/ma11030400.

Hong J, Yeo M, Yang GH, Kim G. Cell-electrospinning and its application for tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24). doi: 10.3390/ijms20246208.

Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials.* 2011; doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.004.

Ibrahim SW, Hamad TI, Haider J. Biological properties of polycaprolactone and barium titanate composite in biomedical applications. *Sci Prog.* 2023;106(4). doi: 10.1177/00368504231215942.

Jones JR. Reprint of: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater.* 2015;23(S):S53–82. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.019.

De Jong WH, De Rijk E, Bonetto A, Wohlleben W, Stone V, Brunelli A, et al. Toxicity of copper oxide and basic copper carbonate nanoparticles after short-term oral exposure in rats. *Nanotoxicology.* 2019;13(1):50–72. doi: 10.1080/17435390.2018.1530390.

Karakuzu-Ikizler B, Terzioğlu P, Basaran-Elalmis Y, Tekerek BS, Yücel S. Role of magnesium and aluminum substitution on the structural properties and bioactivity of bioglasses synthesized from biogenic silica. *Bioact Mater.* 2020;5(1):66–73. doi: 10.1016/j.bioactmat.2019.12.007.

Katti DS, Robinson KW, Ko FK, Laurencin CT. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimization of fabrication parameters. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;70B(2):286–96. doi: 10.1002/JBM.B.30041.

Kiran Sebastian K, Singh AK, Biswas A. Strontium doped 58S bioglass incorporated chitosan/gelatin porous scaffold for bone tissue engineering applications. *Int J Biol Macromol.* 2024;283(Pt 1):136983. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2024.136983.

Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials.* 2006;27(15):2907–15. doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.01.017.

Kukulka EC, de Souza JR, de Araújo JCR, de Vasconcellos LMR, Campos TMB, Thim GP, et al. Polycaprolactone/chlorinated bioglass scaffolds doped with Mg and Li ions: Morphological, physicochemical, and biological analysis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2023;111(1):140–50. doi: 10.1002/JBM.B.35140.

Kumar Saini R, Prasad Bagri L, Bajpai AK. Nano-silver hydroxyapatite based antibacterial 3D scaffolds of gelatin/alginate/poly (vinyl alcohol) for bone tissue engineering applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;177:211–8. doi: 10.1016/J.COLSURFB.2019.01.064.

Labet M, Thielemans W. Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chem Soc Rev.* 2009;38(12):3484–504. doi: 10.1039/b820162p.

Li W, Wang H, Ding Y, Scheithauer EC, Goudouri OM, Grünwald A, et al. Antibacterial 45S5 Bioglass®-based scaffolds reinforced with genipin cross-linked gelatin for bone tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2015;3(16):3367–78. doi: 10.1039/C5TB00044K.

Liu YJ, Su WT, Chen PH. Magnesium and zinc borate enhance osteoblastic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in vitro. *J Biomater Appl.* 2018;32(6):765–74. doi: 10.1177/0885328217740730.

Lu X, Kolzow J, Chen RR, Du J. Effect of solution condition on hydroxyapatite formation in evaluating bioactivity of B₂O₃ containing 45S5 bioactive glasses. *Bioact Mater.* 2019;4:207–14. doi: 10.1016/J.BIOACTMAT.2019.05.002.

Luo CJ, Stoyanov SD, Stride E, Pelan E, Edirisinghe M. Electrospinning versus fibre production methods: From specifics to technological convergence. *Chem Soc Rev.* 2012;41(13):4708–35. doi: 10.1039/c2cs35083a.

Moghanian A, Firoozi S, Tahriri M, Sedghi A. A comparative study on the in vitro formation of hydroxyapatite, cytotoxicity and antibacterial activity of 58S bioactive glass substituted by Li and Sr. *Materials Science and Engineering C.* 2018a;91:349–60. doi: 10.1016/j.msec.2018.05.058.

Moghanian A, Sedghi A, Ghorbanoghli A, Salari E. The effect of magnesium content on in vitro bioactivity, biological behavior and antibacterial activity of sol–gel derived 58S bioactive glass. *Ceram Int.* 2018b;44(8):9422–32. doi: 10.1016/j.ceramint.2018.02.159.

Mouriño V, Vidotto R, Cattalini JP, Boccaccini AR. Enhancing biological activity of bioactive glass scaffolds by inorganic ion delivery for bone tissue engineering. *Curr Opin Biomed Eng.* 2019;10:23–34. doi: 10.1016/J.COBME.2019.02.002.

O'Shaughnessy C, Henderson GS, Nesbitt HW, Bancroft GM, Neuville DR. The influence of modifier cations on the Raman stretching modes of Q_n species in alkali silicate glasses. *Journal of the American Ceramic Society.* 2020;103(7):3991–4001. doi: 10.1111/JACE.17081.

Palza Cordero H, Castro Cid R, Diaz Dosque M, Cabello Ibacache R, Palma Fluxá P. Li-doped bioglass® 45S5 for potential treatment of prevalent oral diseases. *J Dent.* 2021;105. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103575.

Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J. Nanofiber diameter as a critical parameter affecting skin cell response. *Eur J Pharm Sci.* 2015;66:29–35. doi: 10.1016/J.EJPS.2014.09.022.

Pires ALR, Bierhalz ACK, Moraes ÂM. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. *Quim Nova.* 2015;38:957–71. doi: 10.5935/0100-4042.20150094.

Prashanth L, Kattapagari K, Chitturi R, Baddam VR, Prasad L. A review on role of essential trace elements in health and disease. *J Dr NTR Univ Health Sci.* 2015;4(2):75. doi: 10.4103/2277-8632.158577.

Qiao W, Liu R, Li Z, Luo X, Huang B, Liu Q, et al. Contribution of the in situ release of endogenous cations from xenograft bone driven by fluoride incorporation toward enhanced bone regeneration. *Biomater Sci.* 2018;6(11):2951–64. doi: 10.1039/C8BM00910D.

Rahimkhoei V, Padervand M, Hedayat M, Seidi F, Dawi EA, Akbari A. Biomedical applications of electrospun polycaprolactone-based carbohydrate polymers: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;253. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126642.

Ranga N, Gahlyan S, Duhan S. Antibacterial Efficiency of Zn, Mg and Sr Doped Bioactive Glass for Bone Tissue Engineering. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019; doi: 10.1166/jnn.2020.17336.

Ribas RG, Campos TMB, Schatkoski VM, de Menezes BRC, Montanheiro TL do A, Thim GP. α -wollastonite crystallization at low temperature. *Ceram Int*. 2020;46(5):6575–80. doi: 10.1016/J.CERAMINT.2019.11.143.

Richert A, Olewnik-Kruszkowska E, Malinowski R, Kalwasińska A, Swiontek Brzezinska M. Polycaprolactone-Based Films Incorporated with Birch Tar—Thermal, Physicochemical, Antibacterial, and Biodegradable Properties. *Foods*. 2023;12(23). doi: 10.3390/foods12234244.

Riti PI, Vulpoi A, Ponta O, Simon V. The effect of synthesis route and magnesium addition on structure and bioactivity of sol-gel derived calcium-silicate glasses. *Ceram Int*. 2014;40(9 PART B):14741–8. doi: 10.1016/j.ceramint.2014.06.063.

Rizwan M, Hamdi M, Basirun WJ. Bioglass® 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications. *J Biomed Mater Res A*. 2017a;105(11):3197–223. doi: 10.1002/jbm.a.36156.

Rizwan M, Hamdi M, Basirun WJ. Bioglass® 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications. *J Biomed Mater Res A*. 2017b;105(11):3197–223. doi: 10.1002/jbm.a.36156.

Safiaghdam H, Nokhbatolfoghahaei H, Khojasteh A. Therapeutic metallic ions in bone tissue engineering: A systematic review of the literature. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(Special Issue):101–18. doi: 10.22037/ijpr.2020.112641.13894.

Sansone V, Pagani D, Melato M. The effects on bone cells of metal ions released from orthopaedic implants. A review. vol. 10. 2013.

Schlie-Wolter S, Ngezahayo A, Chichkov BN. The selective role of ECM components on cell adhesion, morphology, proliferation and communication in vitro. *Exp Cell Res*. 2013;319(10):1553–61. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.03.016.

Shankhwar N, Srinivasan A. Evaluation of sol–gel based magnetic 45S5 bioglass and bioglass–ceramics containing iron oxide. *Materials Science and Engineering: C*. 2016;62:190–6. doi: 10.1016/J.MSEC.2016.01.054.

Siddiqui N, Kishori B, Rao S, Anjum M, Hemanth V, Das S, et al. Electropsun Polycaprolactone Fibres in Bone Tissue Engineering: A Review. *Mol Biotechnol*. 2021;63(5):363–88. doi: 10.1007/s12033-021-00311-0.

Silvério KG, Rodrigues TL, Coletta R Dela, Benevides L, Silva JS Da, Casati MZ, et al. Mesenchymal Stem Cell Properties of Periodontal Ligament Cells From Deciduous and Permanent Teeth. *J Periodontol*. 2010;81(8):1207–15. doi: 10.1902/JOP.2010.090729.

de Siqueira L, Campos TMB, Camargo SEA, Thim GP, Trichês ES. Structural, crystallization and cytocompatibility evaluation of the 45S5 bioglass-derived glass-ceramic containing niobium. *J Non Cryst Solids*. 2021;555:120629. doi: 10.1016/J.JNONCRY SOL.2020.120629.

de Souza JR, Kukulka EC, Araújo JCR, Campos TMB, do Prado RF, de Vasconcellos LMR, et al. Electrospun polylactic acid scaffolds with strontium- and cobalt-doped bioglass for potential use in bone tissue engineering applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2023;111(1):151–60. doi: 10.1002/JBM.B.35141.

Spirandeli BR, Campos TMB, Ribas RG, Thim GP, Trichês E de S. Evaluation of colloidal and polymeric routes in sol-gel synthesis of a bioactive glass-ceramic derived from 45S5 bioglass. *Ceram Int*. 2020;46(12):20264–71. doi: 10.1016/J.CERAMINT.2020.05.108.

Tabia Z, El Mabrouk K, Bricha M, Nouneh K. Mesoporous bioactive glass nanoparticles doped with magnesium: Drug delivery and acellular: In vitro bioactivity. *RSC Adv*. 2019;9(22):12232–46. doi: 10.1039/c9ra01133a.

Tan SH, Inai R, Kotaki M, Ramakrishna S. Systematic parameter study for ultra-fine fiber fabrication via electrospinning process. *Polymer (Guildf)*. 2005;16(46):6128–34. doi: 10.1016/J.POLYMER.2005.05.068.

Tian P, Liu X. Surface modification of biodegradable magnesium and its alloys for biomedical applications. *Regen Biomater*. 2015;2(2):135–51. doi: 10.1093/rb/rbu013.

Verdier EF, Saloux AL, Azzis OM, Lebullenger RM, Davit-Béal TA, Brézulier DY. Bioglass 45S5, a relevant alternative to autogenous harvesting for secondary alveolar bone grafts in clefts? Retrospective study of one hundred surgeries. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2024;52(1):85–92. doi: 10.1016/j.jcms.2023.12.005.

Vukajlovic D, Parker J, Bretcanu O, Novakovic K. Chitosan based polymer/bioglass composites for tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering C*. 2019;96:955–67. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.026.

Wang H, Zhao S, Zhou J, Shen Y, Huang W, Zhang C, et al. Evaluation of borate bioactive glass scaffolds as a controlled delivery system for copper ions in stimulating

osteogenesis and angiogenesis in bone healing. *J Mater Chem B*. 2014;2(48):8547–57. doi: 10.1039/c4tb01355g.

Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009;30(30):5897–909. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.027.

Xing J, Zhang M, Liu X, Wang C, Xu N, Xing D. Multi-material electrospinning: from methods to biomedical applications. *Mater Today Bio*. 2023;21. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100710.

Xue J, Wu T, Dai Y, Xia Y. Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chem Rev*. 2019;119(8):5298–415. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00593.

Yu C, Chen J, Wang T, Wang Yawen, Zhang X, Zhang Z, et al. GelMA hydrogels reinforced by PCL@GelMA nanofibers and bioactive glass induce bone regeneration in critical size cranial defects. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):696. doi: 10.1186/S12951-024-02980-W.

Zhu D, Lu B, Yin J-H, Ke Q-F, Xu H, Zhang C-Q, et al. Gadolinium-doped bioglass scaffolds promote osteogenic differentiation of hBMSC via the Akt / GSK3 β pathway and facilitate bone repair in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:1085–100. doi: 10.2147/IJN.S193576.