

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 11/02/2028.



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

PAOLA AGUIAR AFONSO DA ROSA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPÓSITOS DE HIDROGEL DE
ALGINATO COM BIOVIDRO CLORADO PARA REGENERAÇÃO
ÓSSEA: um método customizável através da impressão 3d.**

PAOLA AGUIAR AFONSO DA ROSA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPÓSITOS DE HIDROGEL DE ALGINATO COM
BIOVIDRO CLORADO PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA: um método
customizável através da impressão 3d.**

Dissertação apresentada ao instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE do programa de Pós- Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

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

Orientador: Prof. Tit. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Moreira Bastos

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. 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).

Rosa, Paola Aguiar Afonso Da

Desenvolvimento de compósitos de hidrogel de alginato com biovidro clorado para regeneração óssea: um método customizável através da impressão 3d / Paola Aguiar Afonso Da Rosa. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.
80 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientador: Alexandre Luiz Souto Borges

Coorientador: Tiago Moreira Bastos

1. Biovidro . 2. Regeneração óssea. 3. Scaffolds . 4. Hidrogel de alginato. 5. Impressão 3D. I. Borges, Alexandre Luiz Souto, orient. II. Bastos, Tiago Moreira, 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 DA PESQUISA

As respostas geradas por este trabalho poderão contribuir de maneira significativa para o avanço da engenharia tecidual e da medicina regenerativa, especialmente no desenvolvimento de biomateriais mais seguros, bioativos e personalizados para aplicações ósseas. A associação entre hidrogéis de alginato e biovidro clorado apresenta um grande potencial para favorecer a regeneração óssea, uma vez que combina a biocompatibilidade e capacidade de moldagem dos hidrogéis com as propriedades osteocondutoras e antimicrobianas do biovidro S53P4. Nesse contexto, a obtenção de compósitos personalizados por meio da impressão 3D representa uma estratégia promissora para a produção de estruturas capazes de se adaptar às necessidades específicas de cada defeito ósseo e de cada paciente, aproximando a pesquisa laboratorial da aplicação clínica. Além do impacto científico na área de biomateriais, os resultados deste estudo podem contribuir para futuras abordagens terapêuticas mais eficazes, menos invasivas e voltadas à melhoria da qualidade de vida dos pacientes que necessitam de regeneração óssea. Dessa forma, esta pesquisa busca não apenas ampliar o conhecimento sobre o desenvolvimento de compósitos bioativos impressos em 3D, mas também colaborar para a construção de soluções inovadoras e humanizadas para os desafios clínicos relacionados à reparação tecidual e óssea.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The findings generated by this study may contribute significantly to the advancement of tissue engineering and regenerative medicine, particularly in the development of safer, bioactive, and personalized biomaterials for bone applications. The combination of alginate hydrogels and chlorinated bioactive glass presents great potential to promote bone regeneration, as it integrates the biocompatibility and moldability of hydrogels with the osteoconductive and antimicrobial properties of S53P4 bioactive glass. In this context, the fabrication of customized composites through 3D printing represents a promising strategy for producing structures capable of adapting to the specific needs of each bone defect and each patient, bringing laboratory research closer to clinical application.

In addition to its scientific impact in the field of biomaterials, the results of this study may contribute to future therapeutic approaches that are more effective, less invasive, and focused on improving the quality of life of patients requiring bone regeneration. Therefore, this research seeks not only to expand knowledge regarding the development of 3D-printed bioactive composites, but also to support the creation of innovative and human-centered solutions for clinical challenges related to tissue and bone repair.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Tit. Alexandre Luiz Souto Borges (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

Profa. Tit. Luana Marotta Reis de Vasconcelos

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

Profa. Dra. Lilian de Siqueira

Universidade federal de São Paulo (UNIFESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos

São José dos Campos, 11 de fevereiro de 2026.

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha profunda gratidão, primeiramente, a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo desta caminhada.

Aos meus pais Eliana e Fábio, por todo amor, apoio incondicional e pelos esforços dedicados à minha formação pessoal e acadêmica. Nada disso seria possível sem vocês.

Ao meu noivo Brenno, pela compreensão, incentivo e carinho em todos os momentos, especialmente nos dias mais desafiadores. Seu apoio foi essencial para que eu segui se em frente com confiança e determinação.

Aos meus irmãos, pelo companheirismo, apoio e por sempre acreditarem em mim.

Aos meus irmãos Pietra, Santhiago e Jasmine por serem parte tão importante da minha vida. Obrigada pelo carinho, companheirismo, apoio, pelos momentos de leveza ao longo dessa caminhada e por sempre acreditarem em mim.

À minha amiga Letícia, pela amizade sincera, pelas palavras de incentivo e por estar presente durante essa trajetória, tornando os desafios mais leves.

A todos os colegas da pós-graduação que, de alguma forma, contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico e para a realização deste projeto, seja através das trocas de conhecimento, apoio ou convivência diária.

Ao meu orientador Profº Tit. Alexandre Borges, pela orientação, dedicação, paciência e por todos os ensinamentos compartilhados ao longo deste trabalho. Sua contribuição foi fundamental para a realização desta dissertação e para meu crescimento profissional e científico.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Rosa PAA. Desenvolvimento de compósitos de hidrogel de alginato com biovidro clorado para regeneração óssea: um método customizável através da impressão 3d [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

Este estudo desenvolveu um compósito inovador utilizando a combinação do hidrogel de alginato com biovidro clorado S53P4 para criar estruturas personalizadas através da impressão 3D, com o objetivo de promover a regeneração óssea. Foram desenvolvidos compósitos de hidrogel de alginato com diferentes proporções de biovidro clorado (5%, 10% e 20%), a composição dos hidrogéis foi alginato de sódio, gelatina de pele suína e cloreto de cálcio. Após o preparo dos compósitos foi feita a impressão dos scaffolds 3D com otimização dos parâmetros de densidade e porosidade para produzir scaffolds personalizados. Para a caracterização dos scaffolds foi feito FTIR e MEV/EDS, avaliando a formação de fases cristalinas e a composição do material. Para os ensaios celulares foi utilizada a linhagem celular MG63, e para estudo da interação do material com a cultura celular foram feitas análises in vitro. Para qualificar e quantificar a viabilidade celular pela técnica de MTT (após 24h e 72h) e de proteína total, e para avaliar a formação de matriz mineralizada e indução de neoformação óssea foi feita a avaliação de fosfatase alcalina e quantificação de nódulos de mineralização. A interação do material com as células foi avaliada também por MEV. As propriedades físico químicas foram estudadas por meio de ensaios de análise de ângulo de contato e de intumescimento após 24h. Também foram avaliadas as propriedades mecânicas dos scaffolds por meio de ensaios mecânicos de resistência a tração e compressão. Os resultados demonstraram que a incorporação de biovidro exerceu influência significativa sobre as propriedades dos hidrogéis de alginato os scaffolds com biovidro clorado S53P4 apresentaram propriedades físico-químicas adequadas com morfologia regular, comportamento hidrofílico e capacidade de intumescimento compatível com o meio biológico. E com resistência a compressão e tração compatíveis com os hidrogéis de alginato sem biovidro. Além disso os hidrogéis contendo biovidro clorado S53P4 apresentaram-se citocompatíveis, não interferiram negativamente na viabilidade celular e não comprometeram a adesão celular. E a análise de formação de matriz mineralizada e de nódulos de mineralização evidenciou que todos os grupos foram capazes de promover a deposição de matriz mineralizada e apresentaram formação de nódulos. Quando comparadas às formulações sem biovidro, os grupos com biovidro clorado S53P4 tendem a favorecer a mineralização, por meio da liberação controlada de íons como cálcio e silício, conhecidos por estimular vias osteogênicas. As análises demonstraram que as alterações das propriedades dos hidrogéis foram dependentes da concentração de biovidro. Destacou-se a formulação com 5% de biovidro pelo melhor equilíbrio entre as propriedades estruturais (físico-químicas), mecânicas e biológicas.

Palavras-chave: Biovidro; Regeneração óssea; Hidrogel de alginato; Impressão 3D; Scaffolds.

ABSTRACT

Rosa PAA. Development of alginate hydrogel composites with chlorinated bioglass for bone regeneration: a customizable method through 3D printing [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2026.

This study developed an innovative composite by combining alginate hydrogel with chlorinated S53P4 bioactive glass to create customized structures through 3D printing, aiming to promote bone regeneration. Alginate hydrogel composites containing different proportions of chlorinated bioactive glass (5%, 10%, and 20%) were developed. The hydrogel composition consisted of sodium alginate, porcine skin gelatin, and calcium chloride. After preparation of the composites, 3D scaffold printing was performed with optimization of density and porosity parameters to produce customized scaffolds. Scaffold characterization was carried out using FTIR and SEM/EDS analyses to evaluate crystalline phase formation and material composition. For cellular assays, the MG63 cell line was used, and in vitro analyses were performed to study the interaction between the material and the cell culture. Cell viability was qualified and quantified using the MTT assay (after 24 h and 72 h) and total protein quantification. To evaluate mineralized matrix formation and the induction of bone neoformation, alkaline phosphatase activity and mineralization nodule quantification were performed. Cell-material interaction was also evaluated by SEM. Physicochemical properties were investigated through contact angle analysis and swelling tests after 24 hours. Mechanical properties of the scaffolds were also assessed through tensile and compressive strength tests. The results demonstrated that the incorporation of bioactive glass significantly influenced the properties of alginate hydrogels. Scaffolds containing chlorinated S53P4 bioactive glass exhibited suitable physicochemical properties, with regular morphology, hydrophilic behavior, and swelling capacity compatible with the biological environment, as well as compressive and tensile strength comparable to alginate hydrogels without bioactive glass. Additionally, hydrogels containing chlorinated S53P4 bioactive glass were cytocompatible, did not negatively interfere with cell viability, and did not impair cell adhesion. Furthermore, the analysis of mineralized matrix formation and mineralization nodules demonstrated that all groups were capable of promoting mineralized matrix deposition and nodule formation. When compared with formulations without bioactive glass, groups containing chlorinated S53P4 bioactive glass tended to favor mineralization through the controlled release of ions such as calcium and silicon, which are known to stimulate osteogenic pathways. The analyses demonstrated that changes in hydrogel properties were dependent on bioactive glass concentration. The formulation containing 5% bioactive glass stood out for presenting the best balance among structural (physicochemical), mechanical, and biological properties.

Keywords: *Bioactive glass, Alginate hydrogel, 3D printing, Bone regeneration, Scaffolds*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Esquema demonstrativo dos grupos envolvidos na pesquisa	23
Figura 2- Esquema do preparo para impressão	24
Figura 3- Desenho 3D das amostras	25
Figura 4- Velocidade de impressão e fluxo de impressão	26
Figura 5- Etapas de preparo para impressão 3D dos scaffolds	26
Figura 6- Impressão das amostras	27
Figura 7- Amostras após processo de liofilização	28
Figura 8- Teste de tração na máquina EMIC®	30
Figura 9- Teste de compressão das amostras na máquina EMIC®	31
Figura- 10 Placas de Petri com ágar semeado para teste de contaminação	34
Figura- 11 Plaqueamento com biomaterial	35
Figura- 12 Difração de raio X feita no biovidro clorado S53P4	40
Figura- 13 Microscopia eletrônica de varredura grupo H	41
Figura- 14 Microscopia eletrônica de varredura grupo H+5%	42
Figura- 15 Microscopia eletrônica de varredura grupo H+10%	42

Figura- 16 EDS grupo H.....	43
Figura- 17 EDS grupo H+5%.....	44
Figura- 18 EDS grupo H+10%.....	45
Figura- 19 Espectro FTIR.....	46
Figura- 20 Resultados dos testes de tração	47
Figura- 21 Resultados testes de compressão	48
Figura- 22 Análise de ângulo de contato	49
Figura- 23 Resultados análise ângulo de contato	49
Figura- 24 Análise de intumescimento	51
Figura- 25 Resultados análise de MTT.....	52
Figura- 26 Resultados análise MTT 3 dias	53
Figura- 27 Resultados análise de proteína total	54
Figura- 28 Resultados da análise da atividade da fosfatase alcalina.....	55
Figura- 29 Análise de formação de nódulos de mineralização.....	56
Figura- 30 Resultados MEV adesão de células.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP	Fosfatase Alcalina
BG	Biovidro (Bioglass)
DRX	Difração de Raios X
EDS	Espectroscopia por energia Dispersiva
FTIR	Infravermelho por transformada de Fourier
H	Hidrogel
ICT	Instituto de ciência e tecnologia
ITA	Instituto Tecnológico de Aeronáutica
MEC	Matriz Extracelular
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PBS	Solução Tampão Fosfato Salino
PT	Proteína Total
SBF	Soro Fetal Bovino

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Biovidros na regeneração óssea.....	16
2.2 Hidrogéis de alginato	18
2.3 Impressão 3D.....	18
3 PROPOSIÇÃO	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Síntese do Biovidro S53P4 clorado	21
4.2 Caracterização do Biovidro S53P4 clorado	21
4.3 Preparo dos compósitos	22
4.4 Caracterização do biovidro clorado S53P4	27
4.5 Caracterização dos Scaffolds.....	27
4.6 Testes mecânicos	29
4.7 Avaliação das propriedades físicas	31
4.8 Testes biológicos	33
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
6 RESULTADOS	40
6.1 Caracterização.....	40
6.2 Ensaios mecânicos	47
6.3 Propriedades de hidroflicidade	49
6.4 TESTES BIOLÓGICOS.....	52
7 DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	58
8 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	70

ANEXO79

1 INTRODUÇÃO

A regeneração óssea é um processo biológico complexo e essencial em várias situações clínicas, como fraturas ósseas, defeitos congênitos e doenças degenerativas. Nos últimos anos, o desenvolvimento de biomateriais tem desempenhado um papel fundamental na busca por soluções que promovam uma regeneração óssea eficaz. Entre esses materiais, os biovidros têm se destacado devido às suas propriedades bioativas. O biovidro clorado, em particular, se diferencia dos biovidros convencionais pela adição de cloro em sua composição, o que confere propriedades únicas. A composição típica do biovidro clorado inclui dióxido de silício (SiO_2), óxido de sódio (Na_2O), óxido de cálcio (CaO) e pentóxido de fósforo (P_2O_5), com um teor mais elevado de sílica que resulta em bioatividade diferenciada e uma dissolução mais rápida. (Müller et al., 2024; dos Reis et al., 2023)

Os biovidros clorados têm a capacidade distintiva de liberar cálcio e formar apatita sem o processo de elevação de pH, o que é crucial, pois a elevação de pH pode reduzir a viabilidade celular. Para contornar este problema, os materiais convencionais obtidos por fusão são limitados na sua dissolução utilizando partículas grandes, o que restringe suas aplicações, ou são submetidos a tratamentos que diminuem a liberação de íons, reduzindo sua bioatividade. Nesse contexto, o biovidro clorado apresenta uma solução viável e versátil, oferecendo uma liberação controlada de íons de silício, cálcio e sódio que promovem a osteogênese e a angiogênese sem comprometer a viabilidade celular. (Amaral et al., 2023a; Holmström et al., 2023) Além disso, os biovidros clorados possuem propriedades antibacterianas, o que os torna ainda mais atraentes para aplicações biomédicas, especialmente em implantes ortopédicos e dentários. (Wang et al., 2023; Yuan et al., 2023)

A impressão 3D tem revolucionado a engenharia de tecidos ao permitir a fabricação de scaffolds personalizados. Essa tecnologia oferece precisão na construção de estruturas com geometrias complexas e porosidade controlada, facilitando a integração celular e a regeneração tecidual. (Saghati et al., 2023; Gomaa, Aldaby, 2023) A customização é um aspecto crítico na bioengenharia, pois permite a criação de implantes que correspondem exatamente às necessidades anatômicas dos pacientes, promovendo uma recuperação mais eficiente e reduzindo o risco de

complicações. (Ren et al., 2023) No contexto da regeneração óssea, a capacidade de fabricar scaffolds que imitam a estrutura do osso natural é de extrema importância, uma vez que isso facilita a integração do implante com o tecido nativo. (Shuai et al., 2023)

O alginato, um polímero natural extraído de algas marinhas, é amplamente utilizado na biomedicina devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de formar hidrogéis em condições fisiológicas suaves. Os hidrogéis de alginato têm propriedades semelhantes à matriz extracelular, o que os torna uma escolha ideal para aplicações em engenharia de tecidos e medicina regenerativa. (J. Wang et al., 2023) A combinação de hidrogéis de alginato com biovidro clorado através da impressão 3D representa uma abordagem inovadora que pode melhorar significativamente a regeneração óssea, oferecendo um método customizável que pode ser adaptado para diferentes necessidades clínicas.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo, foram desenvolvidos scaffolds tridimensionais de hidrogel de alginato incorporados com diferentes concentrações de biovidro clorado S53P4, visando aplicações em regeneração óssea. As análises de caracterização confirmaram a incorporação do biovidro à matriz polimérica e evidenciaram alterações morfológicas dependentes da concentração, com melhor dispersão das partículas na formulação contendo 5% e formação de aglomerados em concentrações mais elevadas.

Os ensaios mecânicos demonstraram que a adição de 5% de biovidro promoveu aumento significativo da resistência à tração, enquanto a incorporação de 10% resultou em redução do desempenho mecânico, indicando a existência de uma faixa ótima de reforço. Nos ensaios de compressão, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os resultados de intumescimento e molhabilidade mostraram que todos os scaffolds mantiveram comportamento hidrofílico e elevada capacidade de absorção em meio fisiológico, características essenciais para aplicações em engenharia de tecidos. Os ensaios biológicos confirmaram a biocompatibilidade dos materiais, evidenciando adesão celular, manutenção da viabilidade e atividade osteoblástica nos períodos avaliados.

De forma geral, os resultados indicam que a incorporação controlada de biovidro clorado S53P4 em hidrogéis de alginato é uma estratégia promissora para o desenvolvimento de scaffolds bioativos, destacando-se a formulação com 5% de biovidro pelo melhor equilíbrio entre propriedades estruturais, mecânicas e biológicas. Entretanto, a complexidade da resposta celular observada e o comportamento dependente da concentração de biovidro reforçam a necessidade de estudos adicionais, incluindo avaliações biológicas em períodos de cultivo mais longos e investigações in vivo, a fim de definir com maior precisão a biocompatibilidade a longo

prazo e a faixa ideal de incorporação do biovidro S53P4. Tais estudos são fundamentais para assegurar a segurança, eficácia e aplicabilidade clínica dos scaffolds desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

Amaral SS, Lima BS de S, Avelino SOM, Spirandeli BR, Campos TMB, Thim GP, et al. β -TCP/S53P4 Scaffolds Obtained by Gel Casting: Synthesis, Properties, and Biomedical Applications. *Bioengineering (Basel)*. 2023a;10(5). doi: 10.3390/BIOENGINEERING10050597.

Andersson ÖH, Karlsson KH, Kangasniemi K. Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vivo. *J Non Cryst Solids*. 1990;119(3):290–6. doi: 10.1016/0022-3093(90)90301-2.

Arcos D, Vallet-Regí M. Sol–gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta Biomater*. 2010;6(8):2874–88. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2010.02.012.

Ates B, Koytepe S, Ulu A, Gurses C, Thakur VK. Chemistry, Structures, and Advanced Applications of Nanocomposites from Biorenewable Resources. *Chem Rev*. 2020;120(17):9304–62. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.9B00553.

Bacakova M, Pajorova J, Broz A, Hadraba D, Lopot F, Zavadakova A, et al. A two-layer skin construct consisting of a collagen hydrogel reinforced by a fibrin-coated polylactide nanofibrous membrane. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5033. doi: 10.2147/IJN.S200782.

Baino F, Hamzehlou S, Kargozar S. Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going? *J Funct Biomater*. 2018;9(1). doi: 10.3390/JFB9010025.

Barreto MEV, Medeiros RP, Shearer A, Fook MVL, Montazerian M, Mauro JC. Gelatin and Bioactive Glass Composites for Tissue Engineering: A Review. *J Funct Biomater*. 2023;14(1). doi: 10.3390/JFB14010023.

Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: The road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *J Tissue Eng Regen Med*. 2008;2(1):1–13. doi: 10.1002/TERM.63;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION.

Boccaccini AR, Blaker JJ. Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices*. 2005;2(3):303–17. doi: 10.1586/17434440.2.3.303.

Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Materials Today*. 2013;16(12):496–504. doi: 10.1016/J.MATTOD.2013.11.017.

Damiri F, Fatimi A, Magdalena Musuc A, Paiva Santos AC, Paszkiewicz S, Igwe Idumah C, et al. Nano-hydroxyapatite (nHAp) scaffolds for bone regeneration: Preparation, characterization and biological applications. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;95:105601. doi: 10.1016/J.JDDST.2024.105601.

De Andrade DP, De Vasconcellos LMR, Silva Carvalho IC, De Brito Penna Forte LF, De Souza Santos EL, Do Prado RF, et al. Titanium-35niobium alloy as a potential material for biomedical implants: In vitro study. *Materials Science and Engineering C*. 2015;56:538–44. doi: 10.1016/j.msec.2015.07.026.

Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003a;24(24):4337–51. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00340-5.

Dutta Roy, T., Simon, J. L., Ricci, J. L., Rekow, E. D., Thompson, V. P., & Parsons, J. R. (2003). Performance of degradable composite bone repair products made via three-dimensional fabrication techniques. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 66(2), 283–291. doi.org/10.1002/JBM.A.10582

dos Reis GNB, Cuba GT, de Castro Targa WH, Miras PSC, Bongiovanni JC, Salles MJ, et al. S53P4 Bioactive glass putty in the local treatment of cavitary chronic osteomyelitis. *Acta Ortop Bras*. 2023;31(1):e258453. doi: 10.1590/1413-785220233101E258453.

El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2013;2013(3):316. doi: 10.5339/GCSP.2013.38.

Ertekin Ö, Monavari M, Krüger R, Fuentes-Chandía M, Parma B, Letort G, et al. 3D hydrogel-based microcapsules as an in vitro model to study tumorigenicity, cell migration and drug resistance. *Acta Biomater.* 2022;142:208–20. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2022.02.010.

Falchete do Prado R, Esteves GC, De EL, Santos S, Gritti Bueno DA, Alves Cairo CA, et al. In vitro and in vivo biological performance of porous Ti alloys prepared by powder metallurgy. *PLoS One.* 2018;13(5). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0196169.

Gentile P, Chiono V, Boccafroschi F, Bairo F, Vitale-Brovarone C, Vernè E, et al. Composite Films of Gelatin and Hydroxyapatite/Bioactive Glass for Tissue-Engineering Applications. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2010;21(8–9):1207–26. doi: 10.1163/092050609X12481751806213.

Gomaa M, Aldaby ESE. Macroalgal-derived alginate/wastepaper hydrogel to alleviate sunflower drought stress. *Planta.* 2023;257(6). doi: 10.1007/S00425-023-04152-W.

Guo H, Qin Q, Chang JS, Lee DJ. Modified alginate materials for wastewater treatment: Application prospects. *Bioresour Technol.* 2023;387:129639. doi: 10.1016/J.BIORTECH.2023.129639.

Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med.* 2006;17(11):967–78. doi: 10.1007/S10856-006-0432-Z.

Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials.* 1998;19(16):1419–23. doi: 10.1016/S0142-9612(98)00133-1.

Hench LL, Jones JR. Bioactive glasses: Frontiers and Challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015;3(NOV). doi: 10.3389/fbioe.2015.00194.

Holmström A, Meriläinen A, Hyvönen J, Nölvi A, Ylitalo T, Steffen K, et al. Evaluation of bone growth around bioactive glass S53P4 by scanning acoustic microscopy co-registered with optical interferometry and elemental analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-33454-y.

Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011a;32(11):2757–74. doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2011.01.004.

Hoveidaei AH, Sadat-Shojai M, Mosalamiaghili S, Salarikia SR, Roghani-shahraki H, Ghaderpanah R, et al. Nano-hydroxyapatite structures for bone regenerative medicine: Cell-material interaction. *Bone*. 2024;179:116956. doi: 10.1016/J.BONE.2023.116956.

Hu Y, Jiang K, Wang D, Yao S, Lu L, Wang H, et al. Core-shell lipoplexes inducing active macropinocytosis promote intranasal delivery of c-Myc siRNA for treatment of glioblastoma. *Acta Biomater*. 2022;138:478–90. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2021.10.042

Ingber DE. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *The FASEB Journal*. 2006;20(7):811–27. doi: 10.1096/FJ.05-5424REV;JOURNAL:JOURNAL:15306860;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15306860;WGROU:STRING:PUBLICATION.

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.

Ji Z, Yu L, Duan Q, Miao S, Liu H, Shen W, et al. Morphology and Rheology of a Cool-Gel (Protein) Blended with a Thermo-Gel (Hydroxypropyl Methylcellulose). *Foods*. 2022;11(1):128. doi: 10.3390/FOODS11010128/S1.

Kargozar S, Kermani F, Beidokhti SM, Hamzehlou S, Verné E, Ferraris S, et al. Functionalization and Surface Modifications of Bioactive Glasses (BGs): Tailoring of the Biological Response Working on the Outermost Surface Layer. *Materials* 2019, Vol 12, Page 3696. 2019;12(22):3696. doi: 10.3390/MA12223696.

Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *J Adv Pharm Technol Res*, vol. 4. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2013. p. 78–83. doi: 10.4103/2231-4040.111523.

Knoll P, Le NMN, Wibel R, Baus RA, Kali G, Asim MH, et al. Thiolated pectins: In vitro and ex vivo evaluation of three generations of thiomers. *Acta Biomater*. 2021;135:139–49. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2021.08.016.

Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci.* 2012;37(1):106–26. doi: 10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2011.06.003.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265–75. doi: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6.

Linderman SW, Golman M, Gardner TR, Birman V, Levine WN, Genin GM, et al. Enhanced tendon-to-bone repair through adhesive films. *Acta Biomater.* 2018;70:165–76. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2018.01.032.

Malektaj H, Drozdov AD, deClaville Christiansen J. Mechanical Properties of Alginate Hydrogels Cross-Linked with Multivalent Cations. *Polymers* 2023, Vol 15, Page 3012. 2023;15(14):3012. doi: 10.3390/POLYM15143012.

McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, Bhadriraju K, Chen CS. Cell Shape, Cytoskeletal Tension, and RhoA Regulate Stem Cell Lineage Commitment. *Dev Cell.* 2004;6(4):483–95. doi: 10.1016/S1534-5807(04)00075-9.

Müller N, Kollert M, Trampuz A, Gonzalez Moreno M. Efficacy of different bioactive glass S53P4 formulations in biofilm eradication and the impact of pH and osmotic pressure. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2024;239. doi: 10.1016/J.COLSURFB.2024.113940.

Murphy S, Wren AW, Towler MR, Boyd D. The effect of ionic dissolution products of Ca-Sr-Na-Zn-Si bioactive glass on in vitro cytocompatibility. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(10):2827–34. doi: 10.1007/S10856-010-4139-9.

O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9). doi: 10.1002/14651858.CD003826.PUB3.

Oliveira RLMS, Alves APN, Barbosa L, Silva AP, de Cena GL, Conceição K, et al. 3D printing of bioactive glass S53P4/sodium alginate sintering-free scaffolds. *Bioprinting.* 2022;27:e00226. doi: 10.1016/J.BPRINT.2022.E00226.

Padrines M, Rohanizadeh R, Damiens C, Heymann D, Fortun Y. Inhibition of Apatite Formation by Vitronectin. *Connect Tissue Res*. 2000;41(2):101–8. doi: 10.3109/03008200009067662.

Pereira DR, Silva-Correia J, Caridade SG, Oliveira JT, Sousa RA, Salgado AJ, et al. Development of gellan gum-based microparticles/hydrogel matrices for application in the intervertebral disc regeneration. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011;17(10):961–72. doi: 10.1089/TEN.TEC.2011.0115.

Pina S, Oliveira JM, Reis RL. Natural-based nanocomposites for bone tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Advanced Materials*. 2015;27(7):1143–69. doi: 10.1002/ADMA.201403354;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15214095;WGROU P:STRING:PUBLICATION.

Pina S, Ribeiro VP, Marques CF, Maia FR, Silva TH, Reis RL, et al. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials* 2019, Vol 12, Page 1824. 2019;12(11):1824. doi: 10.3390/MA12111824.

Presbítero-Espinosa G, Peña-Parás L, Sánchez-Fernández JA, Pizaña EIR, Galván KPV, Vopálenský M, et al. Characterization of sodium alginate hydrogels reinforced with nanoparticles of hydroxyapatite for biomedical applications. *Polymers (Basel)*. 2021;13(17). doi: 10.3390/POLYM13172927.

Raees S, Ullah F, Javed F, Akil HM, Jadoon Khan M, Safdar M, et al. Classification, processing, and applications of bioink and 3D bioprinting: A detailed review. *Int J Biol Macromol*. 2023;232:123476. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2023.123476.

Rahaman MN, Day DE, Sonny Bal B, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater*. 2011;7(6):2355–73. doi: 10.1016/j.actbio.2011.03.016.

Ren L, Li W, Zhang D, Fang W, Yan D, Wang Q, et al. Silica modified copper-based alginate/chitosan hybrid hydrogel to control soil fumigant release, reduce emission and enhance bioactivity. *Int J Biol Macromol*. 2023;244:125132. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2023.125132.

Rezania A, Healy KE. Biomimetic peptide surfaces that regulate adhesion, spreading, cytoskeletal organization, and mineralization of the matrix deposited by osteoblast-like cells. *Biotechnol Prog*. 1999;15(1):19–32. doi: 10.1021/BP980083B.

Saghati S, Avci ÇB, Hassani A, Nazifkardar S, Amini H, Saghebasl S, et al. Phenolated alginate hydrogel induced osteogenic properties of mesenchymal stem cells via Wnt signaling pathway. *Int J Biol Macromol*. 2023;253(Pt 5). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127209.

Sarin N, Singh KJ, Singh D, Arora S, Singh AP, Mahajan H. Preliminary studies of strontium and selenium binary doped CaO–SiO₂–P₂O₅–MgO bioceramics for faster growth of hydroxyapatite and bone regeneration applications. *Mater Chem Phys*. 2020;253:123329. doi: 10.1016/J.MATCHEMPHYS.2020.123329.

Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Bioactive sol-gel foams for tissue repair. *J Biomed Mater Res*. 2002;59(2):340–8. doi: 10.1002/JBM.1250.

Shuai Q, Liang Y, Xu X, Halbiyat Z, Wang X, Cheng J, et al. Sodium alginate hydrogel integrated with type III collagen and mesenchymal stem cell to promote endometrium regeneration and fertility restoration. *Int J Biol Macromol*. 2023;253(Pt 6). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127314.

Sirkiä S V., Nakamura M, Qudsia S, Siekkinen M, Smått JH, Peltonen J, et al. Structural and elemental characterization of glass and ceramic particles for bone surgery. *Dental Materials*. 2021;37(9):1350–7. doi: 10.1016/J.DENTAL.2021.06.004.

Stein GS, Lian JB. Molecular Mechanisms Mediating Proliferation/Differentiation Interrelationships During Progressive Development of the Osteoblast Phenotype. *Endocr Rev*. 1993;14(4):424–42. doi: 10.1210/EDRV-14-4-424.

Stoor P, Soderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontol Scand*. 1998;56(3):161–5. doi: 10.1080/000163598422901.

Suominen E, Kinnunen J. Bioactive glass granules and plates in the reconstruction of defects of the facial bones. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1996;30(4):281–9. doi: 10.3109/02844319609056406.

Van Gestel NAP, Geurts J, Hulsen DJW, Van Rietbergen B, Hofmann S, Arts JJ. Clinical Applications of S53P4 Bioactive Glass in Bone Healing and Osteomyelitic Treatment: A Literature Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015(1):684826. doi: 10.1155/2015/684826.

Wang J, Liu S, Huang J, Ren K, Zhu Y, Yang S. Alginate: Microbial production, functionalization, and biomedical applications. *Int J Biol Macromol*. 2023;242:125048. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2023.125048.

Wang T, Yi W, Zhang Y, Wu H, Fan H, Zhao J, et al. Sodium alginate hydrogel containing platelet-rich plasma for wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2023;222:113096. doi: 10.1016/J.COLSURFB.2022.113096.

Xynos ID, Hukkanen MVJ, Batten JJ, Buttery LD, Hench LL, Polak JM. Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):321–9. doi: 10.1007/S002230001134.

Yuan N, Shao K, Huang S, Chen C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;240. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2023.124321.

Wang T, Yi W, Zhang Y, Wu H, Fan H, Zhao J, et al. Sodium alginate hydrogel containing platelet-rich plasma for wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2023;222:113096. doi: 10.1016/J.COLSURFB.2022.113096.

Wu ZY, Hill RG, Yue S, Nightingale D, Lee PD, Jones JR. Melt-derived bioactive glass scaffolds produced by a gel-cast foaming technique. *Acta Biomater*. 2011;7(4):1807–16. doi: 10.1016/J.ACTBIO.2010.11.041.

Xynos ID, Hukkanen MVJ, Batten JJ, Buttery LD, Hench LL, Polak JM. Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):321–9. doi: 10.1007/S002230001134.

Zheng J, Pilsworth H, Hanna J V., Jones JR. Sol-gel derived S53P4 bioactive glass. *Journal of the American Ceramic Society*. 2025;108(11):e70090. doi: 10.1111/JACE.70090.