

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 16/04/2026.



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

MARIANA DE SÁ ALVES

**VALIDAÇÃO BIOLÓGICA DE GRÂNULOS DE VIDRO BIOATIVOS
(COMPOSTOS POR BIOVIDRO 45S5): estudo *in vitro* e *in vivo***

2024

MARIANA DE SÁ ALVES

**VALIDAÇÃO BIOLÓGICA DE GRÂNULOS DE VIDRO BIOATIVOS (COMPOSTOS
POR BIOVIDRO 45S5): estudo *in vitro* e *in vivo***

Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos do Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Patologia e Diagnóstico Bucal. Linha de pesquisa: Inflamação e Reparação Tecidual.

Orientadora: Prof^a. Assoc. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

São José dos Campos

2024

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2024]. 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).

Alves, Mariana de Sá

Validação biológica de grânulos de vidro bioativas (compostos por biovidro 45S5): estudo in vitro e in vivo / Mariana de Sá Alves. - São José dos Campos : [s.n.], 2024.

96 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, 2024.

Orientadora: Luana Marotta Reis de Vasconcellos.

1. Biomateriais. 2. Biovidro 45S5. 3. Regeneração óssea. I. Vasconcellos, Luana Marotta Reis de, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Com o aumento da expectativa de vida, crescem o número de fraturas ou doenças ósseas complexas de serem tratadas ou até com tratamentos inexistentes. Desta forma, os biomateriais vêm se tornando uma alternativa eficiente para o tratamento destas injúrias, sendo capazes de oferecer suporte estrutural, menores riscos de infecções e regeneração óssea da região impactada. Este estudo foi capaz de validar de forma *in vitro* e *in vivo* um biomaterial sintético que poderá ser utilizado como enxerto ósseo uma vez que foi capaz de promover a regeneração do tecido acometido. Esta é uma pesquisa feita em parceria entre Universidade e Empresa com o intuito de futura produção e comercialização deste biomaterial. Os resultados desta pesquisa mostraram-se satisfatórios devido a biocompatibilidade do material e potencial osteogênico semelhante aos produtos já existentes no mercado. Portanto essa pesquisa contribuiu com a produção de um biomaterial sintético inovador a ser utilizado na prática clínica visando a melhora da qualidade de vida da população.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

As life expectancy increases, the number of fractures or bone diseases that are complex to treat or even require non-existent treatments increases. In this way, biomaterials have become an efficient alternative for the treatment of these injuries, being able to offer structural support, lower risks of infections and bone regeneration in the impacted region. This study was able to validate in vitro and in vivo a biomaterial that could be used as a bone substitute as it was capable of promoting the regeneration of the affected tissue. This is research carried out in partnership between University and Company with the aim of future production and commercialization of this biomaterial. The results of this research were satisfactory due to the material's biocompatibility and osteogenic potential similar to products already on the market. Therefore, this research contributed to the production of an innovative biomaterial to be used in clinical practice aiming to improve the population's quality of life.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Assoc. Luana Marotta Reis de Vasconcellos (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Assoc. Andrea Carvalho de Marco

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Assoc. Alexandre Luiz Souto Borges

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Elis Andrade de Lima Zutin

Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

Campus de Mogi das Cruzes

Profa. Dra. Ivone Regina de Oliveira

Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP)

Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 16 de abril de 2024.

DEDICATÓRIA

*Com imensa gratidão e profundo amor, dedico este trabalho aos pilares da minha vida, minha amada família: minha mãe **Adriana**, meu pai **Carlos**, minha irmã **Ana Beatriz** e meu marido **Heitor**. A vocês, que sempre estiveram ao meu lado, que me inspiraram a persistir mesmo nos momentos de dúvida e que iluminaram o caminho com vossos exemplos de caráter e determinação, meu mais sincero agradecimento. Obrigada por serem minha família, meus incentivadores, meu lar e meu eterno porto seguro.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha gratidão a Deus, cuja presença foi meu apoio constante nesta jornada. Sem Ele e sem a intercessão de Nossa Senhora meus dias teriam sido muito diferentes. Sua mão poderosa se fez presente em meus sonhos, desafios e em cada novo amanhecer. Obrigada por tudo!

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Instituto de Ciência e Tecnologia, Campus de São José dos Campos, na pessoa do diretor Prof. Dr. Cesar Rogério Pucci e da vice-diretora Profa. Dra. Symone Cristina Teixeira.

À minha orientadora, Professora Luana, você sempre foi além do papel de orientadora. Agradeço por estar ao meu lado durante meu desenvolvimento tanto profissional quanto pessoal ao longo desses anos, e por sempre me apoiar. Obrigada por não ter deixado eu desistir e por ter me ensinado tanto.

À empresa SELAZ Indústria e Comércio de Aparelhos Biomecânicos, agradeço pela parceria nesta pesquisa, pela fabricação do biomaterial e por todo o apoio fornecido para o seu desenvolvimento deste estudo.

À Karen Julie Santos Grancianinov Costa e Rayssa do Nascimento Bezerra por todo o apoio e ajuda prestados na realização deste projeto. Sem vocês este projeto não existiria. Ao aluno de mestrado Kennedy Wallace dos Santos e ao pesquisador Tiago Moreira Bastos Campos por todo o auxílio nos testes de caracterização do biomaterial.

A Profa. Dra. Ivone Regina de Oliveira da Universidade do Vale do Paraíba (Univap) por disponibilizar seu laboratório para a realização de parte dos testes de caracterização do material e pelo aceite na banca de defesa.

A Profa. Dra. Lais Morandini Rodrigues e Profa. Dra. Andrea Carvalho de Marco pelas sugestões e ponderações realizadas no Exame Geral de Qualificação.

À minha banca de defesa de doutorado, Profa. Dra. Ivone Regina de Oliveira, Prof. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges, Profa. Dra. Andrea Carvalho de Marco e Profa. Dra. Elis Andrade de Lima Zutin pelos aceites para a participação na banca e pelas considerações realizadas. Meus sinceros agradecimentos por doaram o tempo e conhecimento de vocês para me auxiliarem nesta etapa importante de minha vida.

Aos meus amados pais, Adriana Alexandrina de Sá Alves e Carlos Alberto Alves, aos quais dedico este trabalho com todo o meu carinho. Vocês sempre me guiaram para que eu desbravasse o mundo, incentivando-me a estudar e aprender incessantemente. Nunca duvidaram das minhas capacidades; ao contrário, sempre me apoiaram e me incentivaram a alcançar grandes conquistas. Sou profundamente grata pela educação, respeito e determinação que vocês me ensinaram. Admiro-os imensamente pela família que construíram e pelos valores que nos transmitiram. Cada palavra de encorajamento e cada abraço ao longo desta jornada significaram tudo para mim. Amo vocês infinitamente!

À minha amada irmã, Ana Beatriz de Sá Alves, você é uma verdadeira inspiração para mim! Mesmo sendo mais jovem, sempre admirei sua determinação nos estudos, o que me motivava a não desistir. Nossos encontros semanais eram repletos de conversas intermináveis sobre estratégias de estudo, e hoje percebo como o amor pelos estudos nos une ainda mais. Agradeço por sempre estar ao meu lado, desbravando o mundo juntas, e por ser não apenas minha irmã, mas também minha grande amiga. Meu amor por você é imenso, e minha admiração por tudo que você é, ainda maior!

Ao meu amado marido, Heitor Miranda Moreira, cuja dedicação incansável ao meu lado durante tantas noites foi essencial para a realização deste trabalho. Você não apenas ofereceu ajuda prática, como suas planilhas de Excel e correções de texto, mas também se mostrou um companheiro constante, presente com suas palavras de afeto, encorajamento, fé e abraços reconfortantes. Talvez você não saiba, mas muitas vezes, foram suas gentilezas em casa que me deram a paz necessária para prosseguir. Agradeço por tudo; meu amor por você é imenso!

Às minhas amigas, Juliani, Elisa, Joyce, Winnie, Isabella, Lívia e Marina que se fizeram presentes desde a graduação e estiveram presentes comigo nos momentos mais importantes do meu mestrado e doutorado, muito obrigada por cada ajuda, risada e companheirismo durante essa trajetória.

Aos meus estimados colegas de laboratório, seja no LEIC, no tecido ósseo ou no biotério, sempre pude contar com o apoio de vocês para realizar experimentos ou obter auxílio. Agradeço imensamente a cada um de vocês por sua colaboração e companheirismo ao longo desta jornada. Muito obrigada, Hugo, Sarah, Marina, Juliana Lupp, Juliani, Leonardo Sobral, Vinicius Almeida, Thays, Beatriz, Júlia Andrade, Elisa Freire, Fábria, Leticia, Marilia, Luis Augusto, Brunna e Ana Maria pela excelente convivência, colaboração e comprometimento em todos os momentos, desejo o melhor para todos vocês! Vocês merecem muito sucesso!

Aos funcionários do ICT UNESP, especialmente a todos os professores que não citei aqui, mas que me auxiliaram ao longo desta jornada, meus sinceros agradecimentos. Também agradeço a todos do programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal (CASB) que me acompanharam e me auxiliaram durante todo esse período. Aos técnicos que estiveram me auxiliando em cada etapa, em especial à Carla, Carlos Guedes, Carolina, Sandra, Sérgio, Domingos e Valéria pelo suporte no desenvolvimento desta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa PIPE (Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas) – Processo 2022/11291-5.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio realizado no desenvolvido desta pesquisa.

À equipe da biblioteca, expresse minha gratidão pela assistência na realização deste projeto, fornecendo acesso ao material bibliográfico e orientando sobre as normas pertinentes.

A todos os animais utilizados nesta pesquisa, meus sinceros agradecimentos.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz e os seus planos serão bem-sucedidos”.

Provérbios 16:3

RESUMO

Alves MS. Validação biológica de grânulos de vidro bioativas (compostos por biovidro 45S5): estudo *in vitro* e *in vivo* [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2024.

O tecido ósseo, embora tenha a capacidade de regeneração, é limitado em sua eficácia diante de defeitos críticos que impedem a regeneração natural. Dessa forma, materiais como a hidroxiapatita (HA) têm sido considerados promissores na engenharia de tecido ósseo. Contudo, apesar de sua ampla utilização, a hidroxiapatita apresenta desvantagens, como a taxa de reabsorção e remodelação lenta. Em contraste, o biovidro 45S5 se destaca por sua biocompatibilidade, propriedades bioativas e degradabilidade. Este estudo objetivou avaliar o comportamento biológico *in vitro* e *in vivo* de grânulos de vidro bioativas de biovidro 45S5 fabricadas pelo método de fusão. Os biovidros foram caracterizados por meio da difração de raios X (DRX), espectroscopia de infravermelho por transformação de *Fourier* (FTIR), calorimetria diferencial de varredura (DSC) e espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplados (ICP OES). Em seguida, foi realizado o estudo *in vitro*, utilizando células osteoblásticas isoladas de fêmures de ratos, que foram submetidas a análise da morfologia celular (MEV), viabilidade celular (MTT), conteúdo de proteína total (PT), atividade de fosfatase alcalina (ALP) e formação de nódulos de mineralização. No estudo *in vivo*, foram realizados defeitos ósseos críticos de 7 mm na tíbia de coelhos da raça New Zealand, que foram divididos em dois grupos (n=6) de acordo com o material de preenchimento: hidroxiapatita comercial (HA) e biovidro 45S5 (BG45S5). Após 2, 8 e 12 semanas, os animais foram eutanasiados e as peças ósseas foram submetidas às análises histológicas e histomorfométricas. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade *Shapiro-Wilk* ($p=0,05$) e quando normais realizamos o teste *t* de *student* e quando não normais realizamos o teste de *Mann-Whitney*. Os resultados dos testes físico-químicos mostraram sucesso na produção do novo biomaterial. Nos testes *in vitro*, observou-se que o grupo BG45S5 não apresentou citotoxicidade e mostrou-se promissor com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo hidroxiapatita comercial ($p=0.0263$). Nos testes de PT, ALP e nódulos de mineralização, os grupos não apresentaram diferença estatística entre eles ($p<0,05$). Contudo, o grupo BG45S5 mostrou-se promissor em relação aos outros grupos. Na análise histológica, ambos os grupos apresentaram neoformação óssea nos defeitos após 2, 8 e 12 semanas. Na histomorfometria, observou-se que os grupos BG45S5 e HA apresentaram maior área de neoformação óssea em 12 semanas. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo de 2 semanas, com maior neoformação para o grupo BG45S5. Apesar dos resultados promissores do grupo BG45S5, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p<0,05$) nos tempos de 8 e 12 semanas. Em resumo, os resultados evidenciaram o sucesso na produção do biomaterial sintético e o potencial do biomaterial BG45S5 como um material promissor para tratamento de defeitos ósseos críticos.

Palavras-chave: biomateriais; biovidro 45S5; regeneração óssea.

ABSTRACT

Alves MS. *Biological validation of bioactive glass granules (composed of 45S5 bioglass): in vitro and in vivo study [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2024.*

Bone tissue, despite its capacity of regeneration, is limited in its effectiveness when faced with critical defects that prevent natural regeneration. Therefore, materials such as hydroxyapatite (HA) have been considered promising in bone tissue engineering. However, despite its wide use, hydroxyapatite has disadvantages, such as slow resorption and remodeling rates. In contrast, 45S5 bioglass stands out for its biocompatibility, bioactive properties and degradability. This study aimed to evaluate the *in vitro* and *in vivo* biological behavior of bioactive 45S5 bioglass beads manufactured by the melt quenched method. The bioglasses were characterized using X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC) and inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES). Following this, an *in vitro* study was conducted using osteoblastic cells isolated from rat femurs, which were subjected to analysis of cell morphology (SEM), cell viability (MTT), total protein content (TP), alkaline phosphatase activity (ALP) and mineralization nodule formation. In the *in vivo* study, critical bone defects of 7 mm were created in the tibia of New Zealand rabbits, which were divided into two groups ($n=6$) according to the filling material: commercial hydroxyapatite (HA) and bioactive glass 45S5 (BG45S5). After 2, 8, and 12 weeks, the animals were euthanized and the bone pieces were subjected to histological and histomorphometric analyses. Data were subjected to the Shapiro-Wilk normality test ($p=0.05$), and when normal, we performed the Student's *t*-test, and when non-normal, we performed the Mann-Whitney test. The results of the physicochemical tests showed success in the production of the new biomaterial. In the *in vitro* tests, it was observed that the BG45S5 group did not present cytotoxicity and showed promise with a statistically significant difference compared to the commercial hydroxyapatite group ($p=0.0263$). In the TP, ALP and mineralization nodule tests, the groups showed no statistical difference between them ($p<0.05$). However, the BG45S5 group showed promise compared to the other groups. In the histological analysis, both groups showed new bone formation in the defects after 2, 8, and 12 weeks. In the histomorphometric analysis, it was observed that the BG45S5 and HA groups presented a larger area of new bone formation at 12 weeks. There was a statistically significant difference between the groups at 2 weeks, with greater new formation for the BG45S5 group. Despite the promising results of the BG45S5 group, there was no statistically significant difference between the groups ($p<0.05$) at 8 and 12 weeks. In summary, the results evidenced the successful production of the synthetic biomaterial and the potential of the BG45S5 bioglass as a promising material for treating critical bone defect.

Keywords: biomaterials; bioactive glass 45S5; bone regeneration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
3 PROPOSIÇÃO	23
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1 Preparo e síntese do biovidro 45S5.....	24
4.2 Difractometria de raios X (DRX)	25
4.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	25
4.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e composição química avaliada por espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplado (ICP OES).....	25
4.5 Comitê de Ética.....	26
4.6 Grupos Experimentais	26
4.7 Ensaio biológicos <i>in vitro</i>	30
4.7.1 Isolamento e cultura de células mesenquimais e análise da diferenciação celular	30
4.7.2 Determinação da viabilidade celular (MTT)	35
4.7.3 Análise do conteúdo de proteína total (PT).....	36
4.7.4 Atividade da fosfatase alcalina (ALP)	37
4.7.5 Análise de formação de nódulos de mineralização e quantificação de cálcio	38
4.8 Ensaio biológicos <i>in vivo</i>	39
4.8.1 Procedimento cirúrgico	39
4.8.2 Análise histológica	41
4.8.3 Análise histomorfométrica	42
4.9 Método de análise de dados.....	43
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Caracterização físico-química do BG45S5	44
5.1.1 Difractometria de raios x.....	44
5.1.2 Espectroscopia de infravermelho por transformação de Fourier (FTIR)..	45
5.1.3 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	47

5.1.4 Composição química avaliada por espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplado (ICP OES)	48
5.2 Análise <i>in vitro</i>	48
5.2.1 Adesão celular (MEV).....	48
5.2.2 Determinação da viabilidade celular (MTT).....	49
5.2.3 Determinação do conteúdo de proteína total (PT).....	50
5.2.4 Atividade de fosfatase alcalina (ALP).....	51
5.2.5 Formação e quantificação dos nódulos de mineralização	52
5.3 Análise <i>in vivo</i>	54
5.3.1 Análise histológica	54
5.3.2 Análise histomorfométrica	64
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS.....	78
ANEXOS	94

1 INTRODUÇÃO

A incidência de defeitos ósseos como traumas, osteomielites, tumores, doenças osteoporóticas e outras doenças associadas ao osso; tem apresentado um aumento significativo nos últimos anos associado ao processo de envelhecimento populacional (Ghelich et al., 2022). Com isso, os enxertos ósseos tornam-se um dos transplantes mais realizados nos últimos tempos (Greenwald et al., 2001; Giannoudis et al., 2005; Dimitriou et al., 2011; Campanha et al., 2014 e Robbins et al., 2017, Govoni et al., 2021; Xue et al., 2022; Nashi e Kagda, 2023).

O tecido ósseo possui a capacidade da regeneração, contudo, defeitos críticos impedem que tal regeneração aconteça de forma natural (Baldwin et al., 2019). Um defeito crítico é caracterizado por uma dimensão mínima no qual o osso é incapaz de realizar o seu reparo ósseo sem que haja algum tipo de intervenção cirúrgica, são defeitos geralmente maiores de 2,5 cm de diâmetro (Butler et al., 2007; Khan et al., 2005; Baldwin et al., 2019). A fim de promover a regeneração óssea de defeitos críticos, osso autólogo ou aloenxerto ainda são considerados padrão-ouro (Sakkas et al., 2017). Contudo, problemas como morbidade de dois sítios doadores ou disponibilidade limitada de tecido doador como no caso do enxerto autólogo e risco de transmissão de patógenos como no aloenxerto, são alguns dos problemas que tornam os biomateriais ósseos como uma importante alternativa (Miron et al., 2016; Perić Kačarević et al., 2020).

Diversos biomateriais têm sido estudados, tais como metais, biocerâmicas, biopolímeros e compósitos. Sabe-se que cada biomaterial apresentará suas vantagens e desvantagens, contudo, existem alguns critérios que devem ser considerados na escolha do material ideal para cada defeito (Perić Kačarević et al., 2020; Sarkar e Lee, 2015; Yu et al., 2015). A função principal dos biomateriais ósseos é fornecer suporte mecânico para que haja a aderência e crescimento celular na região; o que chamamos comumente de osteocondução. Outra propriedade interessante é a osteoindução, no qual alguns tipos de biomateriais são capazes de induzir a diferenciação das células tronco em células osteogênicas, ocorrendo o processo da osteogênese (G. Daculsi et al., 2013; Carson e Bostrom, 2007; Roberts e Rosenbaum, 2012). Além dessas duas características consideradas ideais para um

biomaterial ósseo sintético, existem propriedades que são consideradas cruciais para um biomaterial. Assim, o biomaterial não deve ser citotóxico, ou seja, deve apresentar biocompatibilidade, pode apresentar bioatividade quando em contato com as células e pode apresentar uma propriedade desejável que é a degradabilidade, uma vez que sua função é permitir que haja a regeneração óssea concomitantemente com o processo de biodegradação do material (Scheinpflug et al., 2018).

As biocerâmicas como a hidroxiapatita (HA), fosfatos de cálcio, vidros bioativos e alguns compósitos são considerados materiais promissores para a engenharia de tecido ósseo (Guarino et al., 2007; Hutmacher et al., 2007). A hidroxiapatita (HA) é o principal sal inorgânico presente nos ossos e dentes, cerca de 70% da constituição óssea (Holmes et al., 1984), sendo um dos biomateriais ósseos mais estudados desde a década de 1970 (Hulbert et al., 1970). A hidroxiapatita é um fosfato de cálcio bioativo que tem a capacidade de interagir diretamente com o osso após a sua implantação no defeito (Gao et al., 2014; Sheikh et al., 2015), assim pode ser considerado como um material osteofílico, osteocondutor e osteointegrado, pois consegue ligar-se ao osso por meio do mecanismo natural de conversão óssea (Jarcho, 1986). A particularidade deste material é sua semelhança química com a fase mineralizada do osso, atribuindo o papel osteocondutor e biocompatível do biomaterial (Nandi et al., 2008; Ghosh et al., 2008; Erbe et al., 2001). O uso clínico da HA tem apresentado bons resultados em cirurgias odontológicas de implantes, cirurgias craniofaciais e inclusive ortopédicas (Minami et al., 2013; Yanamiya et al., 2008; Moreira-Gonzalez et al., 2003; Itokazu et al., 1996; Abdul et al., 2021). Embora a hidroxiapatita seja um dos materiais mais utilizados, algumas características deste biomaterial não são tão interessantes. Dentre elas pode-se citar, a taxa de reabsorção e remodelação muito lentas (Wolfe et al., 1999; Marković et al., 2011). A problemática da taxa de reabsorção lenta é o fato de o material permanecer no local do defeito por um longo tempo, até mais de um ano e isso implica na possibilidade de uma contaminação local e como consequência a restrição da vascularização e regeneração óssea (Ilan e Ladd, 2003; Janicki e Schmidmaier, 2011).

A composição original do vidro bioativo 45S5 foi descoberta por Larry Hench em 1969 com composições no sistema $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$ com 45% de SiO_2 ; 24,5% de Na_2O , 24,5% de CaO e 6% de P_2O_5 (Hench, 2006). Até a atualidade, o biovidro 45S5 é considerado um dos materiais mais atraentes devido a sua alta

biocompatibilidade, bioatividade, capacidade antibacteriana e boa degradabilidade (Sepulveda et al., 2002; Galarraga-Vinueza et al., 2016; Zhang et al., 2010). O biovidro 45S5 é amplamente utilizado em casos de tratamento de defeitos ósseos periodontais na odontologia (Profeta e Prucher, 2015; Jafari et al., 2022) regenerações ósseas na medicina (Hench, 2002; Sergi et al., 2020a; Sergi et al., 2020b), próteses de orelha média (Hench et al., 2006) e até na engenharia tecidual (Boccaccini e Blaker, 2005). Durante a dissolução do biovidro 45S5, os íons de cálcio, sílica, sódio e fosfato são liberados no ambiente e estes interagem com os íons presentes no ambiente, desenvolvendo uma camada de hidroxiapatita carbonatada (HCA). Finalmente, esta camada de HCA consegue estabelecer ligações com o osso circundante assim estimula a proliferação de células osteogênicas neste osso ao redor do defeito (Cannio et al., 2021).

Os vidros bioativos podem ser produzidos por diferentes métodos de fabricação, sendo os dois métodos mais comuns a síntese por fusão convencional e método sol-gel (Boccaccini et al., 2021). O método de síntese por fusão foi o utilizado por L. Hench em 1969 e tem sido amplamente utilizado até os dias atuais em composições comerciais o que comprova sua capacidade de regeneração óssea e biocompatibilidade (Hench, 2006). Basicamente o método inclui a fusão de diferentes óxidos, como SiO_2 , Na_2O , CaO e P_2O_5 ; além disso, óxidos de zinco, magnésio, titânio, boro, prata e outros materiais em altas temperaturas entre 1300°C e 1450°C em cadinhos de platina para evitar a contaminação. A segunda etapa do método é o recozimento, ou seja, consiste em aquecer o biovidro com a finalidade de reduzir as tensões internas devido a expansão térmica do material ao mesmo tempo que reduz as tensões, um outro objetivo é reduzir a quantidade de óxidos metálicos voláteis para que favoreçam a precipitação de apatita no vidro ativo (Cannio et al., 2021).

Assim, a formulação do biovidro pela técnica de fusão é considerada padrão ouro na composição comercial desde 1971 sendo comprovada a capacidade de regeneração óssea desta técnica (Hench, 1971), por conseguinte esta foi a técnica adotada para a confecção do biovidro deste trabalho. O objetivo deste trabalho foi a validação do biomaterial ósseo sintético através de testes laboratoriais *in vitro* e *in vivo* do biovidro 45S5 que foi confeccionado por uma empresa parceira da Unesp.

Sabemos que o biovidro 45S5 já é um produto comercializado no mercado internacional, contudo também sabemos da importância de termos mais empresas

nacionais desenvolvendo o mesmo produto, dentre as principais razões podemos citar: a concorrência saudável, ou seja, quanto mais empresas competem para oferecer o mesmo produto, mais inovação e aprimoramento contínuo há de ter o produto, melhorando para que atenda as demandas do mercado (Zelga, 2017). Com o aumento do biovidro 45S5 para o consumidor, novas regulamentações podem ser criadas e melhores padrões de qualidade e segurança podem ser desenvolvidos, ou seja, a possibilidade de novas empresas desenvolverem o produto possibilita vantagens para os consumidores e para as empresas. Outro ponto importante é a parceria que existiu entre Empresa e Universidade, possibilitando a criação de pesquisas científicas que contribuíram para o desenvolvimento de um produto que estará futuramente no mercado, algo que sempre foi incentivado e enfatizado, devido a importância da pesquisa acadêmica aplicada as necessidades do mercado (D'Este e Lammarino. 2010; Mihaela et al., 2015).

Portanto, os resultados obtidos neste estudo fornecem uma perspectiva promissora quanto à capacidade de regeneração óssea dos biomateriais testados, tanto em testes *in vitro* quanto *in vivo*. A observação do início de formação de ponte óssea, a presença de tecido conjuntivo adjacente aos grânulos, a formação de tecido ósseo neoformado nos indicam uma resposta positiva à presença dos biomateriais, sugerindo potencial indução de osteogênese e osteoindução. Esses achados são significativos, pois destacam o potencial terapêutico dos biomateriais em questão e sua relevância para aplicações clínicas futuras. Dessa forma, este estudo contribuiu para o avanço contínuo no desenvolvimento de produtos biomédicos com potencial impacto na regeneração óssea, oferecendo uma base sólida para aprimoramentos futuros e atendendo às demandas do mercado por soluções eficazes e inovadoras em saúde.

7 CONCLUSÃO

Diante da metodologia realizada e dos testes elaborados nesta tese, podemos afirmar que a metodologia de produção deste biovidro 45S5 obteve sucesso na sua produção, na medida em que foi comprovado eficiência e qualidade do biomaterial ósseo sintético nos testes físico-químicos realizados.

Em relação aos testes *in vitro*, podemos afirmar que o biovidro 45S5 não apresentou citotoxicidade, permitiu a adesão celular, mostrou satisfatórios indicadores de neoformação óssea e diferenciação celular. Nos testes *in vivo*, mostrou ser um material promissor com apropriada formação óssea qualitativamente e quantitativamente, resultados acima da média ou semelhantes aos da hidroxiapatita.

Portanto, os resultados deste estudo mostraram-se promissores para o aprimoramento e estudo contínuo deste biomaterial com o intuito de comercialização para a melhoria dos problemas de regeneração óssea.

REFERÊNCIAS

Abdul Halim NA, Hussein MZ, Kandar MK. Nanomaterials-Upconverted Hydroxyapatite for Bone Tissue Engineering and a Platform for Drug Delivery. *Int J Nanomedicine*. 2021 Sep 21;16:6477-6496. doi: 10.2147/IJN.S298936. PMID: 34584412; PMCID: PMC8464594.

Almeida RDS. Avaliação da implantação de grânulos de β -tcp associado ou não à biovidro fosfatado para regeneração de defeito ósseo [dissertação de mestrado]. Salvador (Bahia); 2013.

Anderson AB, Dallmier AW, Chudzik SJ, Duran LW, Guire PE, Hergenrother RW, et al. Technologies for the surface modification of biomaterials. In: Yaszemski MJ, Trantolo DJ, Lewandrowski KU, Hasirci V, Altobelli DE. *Biomaterials in orthopedics*. Wise DL, editors. 2004. p. 123. ISBN:9780824756864.

Anesi A, Ferretti M, Salvatori R, Bellucci D, Cavani F, Di Bartolomeo M, Palumbo C, Cannillo V. In-vivo evaluations of bone regenerative potential of two novel bioactive glasses. *J Biomed Mater Res A*. 2023 Aug;111(8):1264-1278. doi: 10.1002/jbm.a.37526. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36876550.

Anindyajati A, Boughton P, Ruys AJ. Mechanical and Cytocompatibility Evaluation of UHMWPE/PCL/Bioglass® Fibrous Composite for Acetabular Labrum Implant. *Materials (Basel)*. 2019 Mar 19;12(6):916. doi: 10.3390/ma12060916. PMID: 30893909; PMCID: PMC6470684.

Avelino SOM, Alvares Sobral-Silva L, Thim GP, de Almeida-Silva LA, Dos Santos Lupp J, Campos TMB, de Vasconcellos LMR. Development, characterization, and biological study of bioglass coatings 45S5 and BioK on zirconia implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2024 Feb;112(2):e35380. doi: 10.1002/jbm.b.35380. PMID: 38348496.

Baino F, Fiorilli S, Vitale-Brovarone C. Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. *Acta Biomater*. 2016 Sep 15;42:18-32. doi: 10.1016/j.actbio.2016.06.033. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27370907.

Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma*. 2019 Apr;33(4):203-213. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420. PMID: 30633080.

Bellucci D, Anesi A, Salvatori R, Chiarini L, Cannillo V. A comparative in vivo evaluation of bioactive glasses and bioactive glass-based composites for bone tissue repair. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Oct 1;79:286-295. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.062. Epub 2017 May 11. PMID: 28629020.

Bhattacharjee P, Kundu B, Naskar D, Maiti TK, Bhattacharya D, Kundu SC. Nanofibrous nonmulberry silk/PVA scaffold for osteoinduction and osseointegration. *Biopolymers*. 2015 May;103(5):271-84. doi: 10.1002/bip.22594. PMID: 25418966.

Bingel L, Groh D, Karpukhina N, Brauer DS. Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of bioglass® 45S5. 2015. *Mat Lett* (143) 279–282, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.12.124>.

Boccaccini AR, Blaker JJ. Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices*. 2005 May;2(3):303-17. doi: 10.1586/17434440.2.3.303. PMID: 16288594.

Boccaccini AR, Brauer DS. *Bioactive Glasses: Fundamentals, Technology and Applications*. London, UK: Royal Society of Chemistry, 2016; ISBN 9781782629764.

Boccaccini, D.; Cannio, M.; Bernardo, E.; Boccaccini, A.R. Glass and Glass-Ceramic Matrix Composites for Advanced Applications: Part I: Properties and Manufacturing Technologies. In *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021.

Bohner M, Galea L, Doebelin N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. *Journal of the European Ceramic Society*. 2012 (32), 2663–2671.

Bosetti M, Cannas M. The effect of bioactive glasses on bone marrow stromal cells differentiation. *Biomaterials*. 2005 Jun;26(18):3873-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.059. PMID: 15626435.

Boulila S, Oudadesse H, Kallel R et al. The performance of a scaffold bioglass–chitosan in the treatment of bone defect. *Polym. Bull*. 2018. 75, 5567–5586. <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2342-x>

Bretcanu O, Chatzistavrou X, Paraskevopoulos K, Conradt R, Thompson I, Boccaccini AR. 2009. Sintering and crystallisation of 45S5 Bioglass® powder. *Journal of the European Ceramic Society*, v. 29, n. 16, p. 3299–3306.

Butler RJ, Marchesi S, Royer T, Davis IS. The effect of a subject-specific amount of lateral wedge on knee mechanics in patients with medial knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2007 Sep;25(9):1121-7. doi: 10.1002/jor.20423. PMID: 17469197.

Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014 Oct;25(10):2445-61. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2. Epub 2014 May 28. PMID: 24865980; PMCID: PMC4169585.

Cannio M, Bellucci D, Roether JA, Boccaccini DN, Cannillo V. Bioactive Glass Applications: A Literature Review of Human Clinical Trials. *Materials (Basel)*. 2021 Sep 20;14(18):5440. doi: 10.3390/ma14185440. PMID: 34576662; PMCID: PMC8470635.

Cao D, Ding J. Recent advances in regenerative biomaterials. *Regen Biomater*. 2022 Dec 5;9:rbac098. doi: 10.1093/rb/rbac098. PMID: 36518879; PMCID: PMC9745784.

Carlo, EC. et al. Avaliação do efeito osteoindutor da hidroxiapatita e do biovidro implantados em tecido subcutâneo de cão. *Revista Ceres*. Viçosa. v. 54, n. 316, p. 492-500, 2007.

Carson JS, Bostrom MP. Synthetic bone scaffolds and fracture repair. *Injury*. 2007 Mar;38 Suppl 1:S33-7. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.008. PMID: 17383484.

Cerruti M, Greenspan D, Powers K. Effect of pH and ionic strength on the reactivity of Bioglass 45S5. *Biomaterials*. 2005 May; 26(14):1665-1674. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.07.009

Chen Q, Roether JA, Boccaccini AR. Tissue engineering scaffolds from bioactive glass and composite materials. 2008. *Topics in Tissue Eng*. 4 (6)1-27.

Chen QZ, Thompson ID, Boccaccini AR. 45S5 Bioglass-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2006 Apr;27(11):2414-25. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.025. Epub 2005 Dec 5. PMID: 16336997

Cichos S, Schätzlein E, Wiesmann-Imilowski N, Blaeser A, Henrich D, Frank J, Drees P, Gercek E, Ritz U. A new 3D-printed polylactic acid-bioglass composite for bone tissue engineering induces angiogenesis in vitro and in ovo. *Int J Bioprint*. 2023 May 11;9(5):751. doi: 10.18063/ijb.751. PMID: 37457934; PMCID: PMC10339458.

Crane GM, Ishaug SL, Mikos AG. Bone tissue engineering. *Nat Med*. 1995 Dec;1(12):1322-4. doi: 10.1038/nm1295-1322. PMID: 7489417.

Daculsi G, Fellah B, Miramond T, Durand M. Osteoconduction, Osteogenicity, Osteoinduction, what are the fundamental properties for a smart bone substitutes. *IRBM*, Volume 34, Issues 4–5, 2013, Pages 346-348, ISSN 1959-0318 <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2013.07.001>.

Daculsi G, LeGeros RZ, Mitre D. Crystal dissolution of biological and ceramic apatites. *Calcif Tissue Int*. 1989 Aug;45(2):95-103. doi: 10.1007/BF02561408. PMID: 2505900.

Dechandt ICJ. Fadiga e viscosidade de vitrocerâmicas de dissilicato de lítio e propriedades mecânicas de vitrocerâmicas do sistema MgO-Al₂O₃-SiO₂/ZnO [tese de doutorado]. Ponta Grossa (Paraná): Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2021.

Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 May;89(5):574-9. doi: 10.1302/0301-620X.89B5.19039. PMID: 17540738.

De Mori A, Karali A, Daskalakis E, Hing R, Da Silva Bartolo PJ, Cooper G, Blunn G. Poly-ε-Caprolactone 3D-Printed Porous Scaffold in a Femoral Condyle Defect Model

Induces Early Osteo-Regeneration. *Polymers (Basel)*. 2023 Dec 24;16(1):66. doi: 10.3390/polym16010066. PMID: 38201731; PMCID: PMC10780383.

Dimitriou, R., Jones, E., McGonagle, D. et al. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med* 9, 66 (2011). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-66>

D'Este, P e Iammarino, S. (2010), The spatial profile of university-business research partnerships. *Papers in Regional Science*, 89: 335-350. <https://doi.org/10.1111/j.1435-5957.2010.00292.x>

Dhowre HS, Rajput S, Russell NA, Zelzer M. Responsive cell-material interfaces. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(5):849-71. doi: 10.2217/nnm.14.222. PMID: 25816884.

Effah Kaufmann EA, Ducheyne P, Shapiro IM. Evaluation of osteoblast response to porous bioactive glass (45S5) substrates by RT-PCR analysis. *Tissue Eng*. 2000 Feb;6(1):19-28. doi: 10.1089/107632700320856. PMID: 10941197.

Eliaz N, Metoki N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. *Materials (Basel)*. 2017 Mar 24;10(4):334. doi: 10.3390/ma10040334. PMID: 28772697; PMCID: PMC5506916.

Erbe EM, Marx JG, Clineff TD, Bellincampi LD. Potential of an ultraporous beta-tricalcium phosphate synthetic cancellous bone void filler and bone marrow aspirate composite graft. *Eur Spine J*. 2001 Oct;10 Suppl 2(Suppl 2):S141-6. doi: 10.1007/s005860100287. PMID: 11716011; PMCID: PMC3611552.

Farmani AR, Nekoofar MH, Ebrahimi-Barough S, Azami M, Najafipour S, Moradpanah S, Ai J. Preparation and *In Vitro* Osteogenic Evaluation of Biomimetic Hybrid Nanocomposite Scaffolds Based on Gelatin/Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) and Lithium-Doped 45s5 Bioactive Glass Nanoparticles. *J Polym Environ*. 2023;31(3):870-885. doi: 10.1007/s10924-022-02615-x. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36373108; PMCID: PMC9638231

Fernandes MS. Análise comparativa de novos compósitos a base de polímero associado a diferentes vidros bioativos: estudo in vitro e in vivo [dissertação de mestrado]. São José dos Campos (São Paulo); 2023.

Fiume E, Barberi J, Verné E, Bairo F. Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. *J Funct Biomater*. 2018 Mar 16;9(1):24. doi: 10.3390/jfb9010024. PMID: 29547544; PMCID: PMC5872110.

Fischer B. Reduction of platinum corrosion in molten glass, *Platin. Met. Rev.* 36 (1). 1992. 14-25.

Fu Q, Saiz E, Tomsia AP. Direct ink writing of highly porous and strong glass scaffolds for load-bearing bone defects repair and regeneration. *Acta Biomater*. 2011. 7, 3547–3554. doi:10.1016/j.actbio.2011.06.030

Fulmer MT, Ison IC, Hankermayer CR, Constantz BR, Ross J. Measurements of the solubilities and dissolution rates of several hydroxyapatites. *Biomaterials*. 2002 Feb;23(3):751-5. doi: 10.1016/s0142-9612(01)00180-6. PMID: 11771695.

Furusawa T, Mizunuma K, Yamashita S, Takahashi T. Investigation of early bone formation using resorbable bioactive glass in the rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998 Sep-Oct;13(5):672-6. PMID: 9796151.

Galarraga-Vinueza ME, Mesquita-Guimarães J, Magini RS, Souza JC, Fredel MC, Boccaccini AR. Anti-biofilm properties of bioactive glasses embedding organic active compounds. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Feb;105(2):672-679. doi: 10.1002/jbm.a.35934. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27750384.

Gao C, Deng Y, Feng P, Mao Z, Li P, Yang B, Deng J, Cao Y, Shuai C, Peng S. Current progress in bioactive ceramic scaffolds for bone repair and regeneration. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 18;15(3):4714-32. doi: 10.3390/ijms15034714. PMID: 24646912; PMCID: PMC3975421.

Gao J, Yu X, Wang X, He Y, Ding J. Biomaterial–Related Cell Microenvironment in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Engineering*. Volume 13. 2022. Pages 31-45. ISSN 2095-8099. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.11.025>.

Gerhardt LC, Boccaccini AR. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2010 Jul 6;3(7):3867-3910. doi: 10.3390/ma3073867. PMID: 28883315; PMCID: PMC5445790.

Ghelich P, Kazemzadeh-Narbat M, Najafabadi AH, Samandari M, Memic A, Tamayol A. (Bio)manufactured Solutions for Treatment of Bone Defects with Emphasis on US-FDA Regulatory Science Perspective. *Adv Nanobiomed Res*. 2022 Apr;2(4):2100073. doi: 10.1002/anbr.202100073. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35935166; PMCID: PMC9355310.

Ghosh SK, Nandi SK, Kundu B, Datta S, De DK, Roy SK, Basu D. In vivo response of porous hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate prepared by aqueous solution combustion method and comparison with bioglass scaffolds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008 Jul;86(1):217-27. doi: 10.1002/jbm.b.31009. PMID: 18161811.

Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005 Nov;36 Suppl 3:S20-7. doi: 10.1016/j.injury.2005.07.029. PMID: 16188545.

Gillam DG, Tang JY, Mordan NJ, Newman HN. The effects of a novel Bioglass dentifrice on dentine sensitivity: a scanning electron microscopy investigation. *J Oral Rehabil*. 2002 Apr;29(4):305-13. doi: 10.1046/j.1365-2842.2002.00824.x. Erratum in: *J Oral Rehabil*. 2003 Apr;30(4):446. PMID: 11966962.

Godoi TPM. Efeito de biovidros na adesão, viabilidade e diferenciação osteogênica de células-tronco humanas. [dissertação de mestrado]. Porto Alegre (Rio Grande do Sul): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2022.

Govoni M, Vivarelli L, Mazzotta A, Stagni C, Maso A, Dallari D. Commercial Bone Grafts Claimed as an Alternative to Autografts: Current Trends for Clinical Applications in Orthopaedics. *Materials (Basel)*. 2021 Jun 14;14(12):3290. doi: 10.3390/ma14123290. PMID: 34198691; PMCID: PMC8232314.

Granito RN, Rennó AC, Ravagnani C, Bossini PS, Mochiuti D, Jorgetti V, Driusso P, Peitl O, Zanotto ED, Parizotto NA, Oishi J. In vivo biological performance of a novel highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate®): A biomechanical and histomorphometric study in rat tibial defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011 Apr;97(1):139-47. doi: 10.1002/jbm.b.31795. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21290592.

Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN; American Academy of Orthopaedic Surgeons. The Committee on Biological Implants. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 2 Pt 2:98-103. doi: 10.2106/00004623-200100022-00007. PMID: 11712842.

Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun;46 Suppl 21:52-69. doi: 10.1111/jcpe.13056. PMID: 30623453.

Guarino V, Causa F, Ambrosio L. Bioactive scaffolds for bone and ligament tissue. *Expert Rev Med Devices*. 2007 May;4(3):405-18. doi: 10.1586/17434440.4.3.405. PMID: 17488233.

Habibovic P, de Groot K. Osteoinductive biomaterials--properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med*. 2007 Jan-Feb;1(1):25-32. doi: 10.1002/term.5. PMID: 18038389.

Habraken W, Habibovic P, Epple M, Bohner M. Alcium phosphates in biomedical applications: materials for the future?. *Materials Today*. 2016;19(2):69-87.

Heide SK. Autonomy, identity and health: defining quality of life in older age. *J Med Ethics*. 2022 May;48(5):353-356. doi: 10.1136/medethics-2020-107185. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33741678.

Hench LL, Best SM. Chapter I.2.4 - Ceramics, Glasses, and Glass-Ceramics: Basic Principles. Editor(s): Buddy D. Ratner, Allan S. Hoffman, Frederick J. Schoen, Jack E. Lemons. *Biomaterials Science (Third Edition)*. Academic Press. 2013. Pages 128-151, ISBN 9780123746269. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00016-4>.

Hench LL, Jones JR. Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Nov 30;3:194. doi: 10.3389/fbioe.2015.00194. PMID: 26649290; PMCID: PMC4663244.

Hench, L.L. Genetic design of bioactive glass. *J. Eur. Ceram. Soc*. 2009, 29, 1257–1265.

Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1014-7. doi: 10.1126/science.1067404. PMID: 11834817.

Hench LL, Splinter RJ, Allen WC and Greenlee TK. "Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials," *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 2, No. 1, 1971, pp. 117-141. doi:10.1002/jbm.820050611

Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006 Nov;17(11):967-78. doi: 10.1007/s10856-006-0432-z. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17122907.

Hench LL, Wilson J. *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, 1993, 41-75.

Holmes R, Mooney V, Bucholz R, Tencer A. A coralline hydroxyapatite bone graft substitute. Preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Sep;(188):252-62. PMID: 6147218.

Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011 Apr;32(11):2757-74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.004. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21292319.

Hulbert SF, Young FA, Mathews RS, Klawitter JJ, Talbert CD, Stelling FH. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. *J Biomed Mater Res*. 1970 Sep;4(3):433-56. doi: 10.1002/jbm.820040309. PMID: 5469185.

Hutmacher DW, Schantz JT, Lam CX, Tan KC, Lim TC. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *J Tissue Eng Regen Med*. 2007 Jul-Aug;1(4):245-60. doi: 10.1002/term.24. PMID: 18038415.

Ilan DI, Ladd AL. 2003. Bone graft substitutes. *Oper Tech Plast Reconstr Surg* 9:151–160.

Itokazu M, Matsunaga T, Ishii M, Kusakabe H, Wyni Y. Use of arthroscopy and interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1996;115(1):45-8. doi: 10.1007/BF00453217. PMID: 8775710.

Jafari N, Habashi MS, Hashemi A, Shirazi R, Tanideh N, Tamadon A. Application of bioactive glasses in various dental fields. *Biomater Res*. 2022 Jul 6;26(1):31. doi: 10.1186/s40824-022-00274-6. PMID: 35794665; PMCID: PMC9258189

Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 2:S77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724186.

Jarcho M. Biomaterial aspects of calcium phosphates. Properties and applications. *Dent Clin North Am*. 1986 Jan;30(1):25-47. PMID: 3514291.

Jell G, Notingher I, Tsigkou O, Notingher P, Polak JM, Hench LL, Stevens MM. Bioactive glass-induced osteoblast differentiation: a noninvasive spectroscopic study. *J Biomed Mater Res A*. 2008 Jul;86(1):31-40. doi: 10.1002/jbm.a.31542. PMID: 17941016.

Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC. Bioglass and Bioactive Glasses and Their Impact on Healthcare. *Int J Appl Glas Sci*. 2016;7(4):423–34. doi: 10.1111/ijag.12252

Jones JR, Ehrenfried LM, Hench LL. Optimising bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2006 Mar;27(7):964-73. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.017. Epub 2005 Aug 18. PMID: 16102812.

Jones JR, Sepulveda P, Hench LL. Dose-dependent behavior of bioactive glass dissolution. *J Biomed Mater Res*. 2001;58(6):720-6. doi: 10.1002/jbm.10053. PMID: 11745526.

Jones JR. Reprint of: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2015 Sep;23 Suppl:S53-82. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.019. PMID: 26235346.

Junior CMS. Síntese simplificada da matriz vítrea LBS (Li₂O - B₂O₃ - SiO₂) [dissertação de mestrado]. Juazeiro (Bahia): Universidade Federal do Vale do São Francisco; 2017

Kalampounias AG. IR and Raman spectroscopic studies of sol–gel derived alkaline-earth silicate glasses. *B. of Mater. Sci*. 2011. 34 (2) 299-303.

Kaur G, Kumar V, Pickrell GR, Mauro JC, Lin Y, Arya SK. Bioactive glasses in gene regulation and proliferation. In *Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses*. 2019. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. pp. 175–200.

Kaur G, Pandey OP, Singh K, Homa D, Scott B, Pickrell G. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication and apatite formation. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Jan;102(1):254-74. doi: 10.1002/jbm.a.34690. Epub 2013 May 7. PMID: 23468256.

Khademhosseini A, Langer R. A decade of progress in tissue engineering. *Nat Protoc*. 2016 Oct;11(10):1775-81. doi: 10.1038/nprot.2016.123. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27583639.

Khalil AS, Xie AW, Murphy WL. Context clues: the importance of stem cell-material interactions. *ACS Chem Biol*. 2014 Jan 17;9(1):45-56. doi: 10.1021/cb400801m. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24369691; PMCID: PMC3970235.

Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005 Jan-Feb;13(1):77-86. PMID: 15712985.

Koons GL, Diba M, Miko AG.. Materials design for bone-tissue engineering. *Nat Rev. Mater.* 2020. 5, 584–603. doi: 10.1038/s41578-020-0204-2.

Krishnan V, Lakshmi T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013 Apr;4(2):78-83. doi: 10.4103/2231-4040.111523. PMID: 23833747; PMCID: PMC3696226.

Kukulka EC. Nanofibras de PCL associadas ao biovidro dopado: um novo biomaterial para engenharia tecidual. [dissertação de mestrado]. São José dos Campos (São Paulo); 2023.

Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993 May 14;260(5110):920-6. doi: 10.1126/science.8493529. PMID: 8493529

Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front Immunol.* 2021 Jun 9;12:691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013. PMID: 34177950; PMCID: PMC8221428.

Lopes JH. Modificação da superfície de vidros bioativos com íons cálcio e tratamento térmico [Dissertação de Mestrado]. Campinas (São Paulo): Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química – UNICAMP; 2010.

Maazouz Y, Rentsch I, Lu B, Santoni BLG, Doebelin N, Bohner M. In vitro measurement of the chemical changes occurring within β -tricalcium phosphate bone graft substitutes. *Acta Biomater.* 2020 Jan 15;102:440-457. doi: 10.1016/j.actbio.2019.11.035. Epub 2019 Nov 20. Erratum in: *Acta Biomater.* 2021 Oct 15;134:818. PMID: 31756552.

Maçon AL, Lee S, Poologasundarampillai G, Kasuga T, Jones JR. Synthesis and dissolution behaviour of CaO/SrO-containing sol-gel-derived 58S glasses, *J. Mater. Sci.* 2017. 52. (15) 8858-8870.

Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol.* 2018 Apr;233(4):2937-2948. doi: 10.1002/jcp.26042. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28590066.

Marković S, Veselinović L, Lukić MJ, Karanović L, Bračko I, Ignjatović N, Uskoković D. Synthetical bone-like and biological hydroxyapatites: a comparative study of crystal structure and morphology. *Biomed Mater.* 2011 Aug;6(4):045005. doi: 10.1088/1748-6041/6/4/045005. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21659698.

Matos RC. Estudo da viabilidade de emprego de rota industrial de fusão de vidros para cerâmica tradicional na síntese de biovidro 45S5 [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis (Santa Catarina): Universidade Federal de Santa Catarina; 2023.

Mendoza-Cerezo L, Rodríguez-Rego JM, Soriano-Carrera A, Marcos-Romero AC, Macías-García A. Fabrication and characterisation of bioglass and hydroxyapatite-filled scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023 Aug;144:105937. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.105937. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37307642.

Mihaela D, Amalia D, Bogdan G. (2015). The Partnership between Academic and Business Environment. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 180. 298-304. 10.1016/j.sbspro.2015.02.120.

Minami M, Takechi M, Ohta K, Ohta A, Ninomiya Y, Takamoto M, Fukui A, Tada M, Kamata N. Bone formation and osseointegration with titanium implant using granular- and block-type porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA). *Dent Mater J*. 2013;32(5):753-60. doi: 10.4012/dmj.2012-169. PMID: 24088830.

Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, Chandad F, Zhang Y. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Jun;27(6):668-75. doi: 10.1111/clr.12647. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26227281.

Mohamed, K. *Bioceramics for medical applications: a computational view*. Medical Bioceamic Materials. 2017.

Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001 Jun;71(6):354-61. PMID: 11409021.

Moreira-Gonzalez A, Jackson IT, Miyawaki T, DiNick V, Yavuzer R. Augmentation of the craniomaxillofacial region using porous hydroxyapatite granules. *Plast Reconstr Surg*. 2003 May;111(6):1808-17. doi: 10.1097/01.PRS.0000055432.20074.93. PMID: 12711940.

Moritz N, Vedel E, Ylänen H, Jokinen M, Hupa M, Yli-Urpo A. Characterisation of bioactive glass coatings on titanium substrates produced using a CO₂ laser. *J Mater Sci Mater Med*. 2004 Jul;15(7):787-94. doi: 10.1023/b:jmsm.0000032819.64994.42. PMID: 15387414.

Nandi SK, Kundu B, Ghosh SK, De DK, Basu D. Efficacy of nano-hydroxyapatite prepared by an aqueous solution combustion technique in healing bone defects of goat. *J Vet Sci*. 2008 Jun;9(2):183-91. doi: 10.4142/jvs.2008.9.2.183. PMID: 18487940; PMCID: PMC2839096.

Nariyal RK, Kothari P, Bisht B. FTIR measurements of SiO₂ glass prepared by sol-gel technique, *Chem. Sci. Trans*. 2014. 3 (3) 1064-1066.

Nashi N, Kagda FH. Current concepts of bone grafting in trauma surgery. *J Clin Orthop Trauma*. 2023 Aug 5;43:102231. doi: 10.1016/j.jcot.2023.102231. PMID: 37636005; PMCID: PMC10448478.

Nie H, Wang CH. Fabrication and characterization of PLGA/HAp composite scaffolds for delivery of BMP-2 plasmid DNA. *J Control Release*. 2007 Jul 16;120(1-2):111-21. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.03.018. Epub 2007 Apr 1. PMID: 17512077.

Oonishi H, Hench LL, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Matsuura M, Kin S, Yamamoto T, Mizokawa S. Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass,

A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res.* 2000 Jul;51(1):37-46. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(200007)51:1<37::aid-jbm6>3.0.co;2-t. PMID: 10813743.

Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, et al. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jan;(334):316-25. PMID: 9005929.

Park SS, Farwa U, Kim HD, Kim YS, Lee BT. Bone formation by Irisin-Poly vinyl alcohol modified bioglass ceramic beads in the rabbit model. *J Mater Sci Mater Med.* 2024 Mar 25;35(1):23. doi: 10.1007/s10856-024-06788-w. PMID: 38526676; PMCID: PMC10963563.

Peitl O, Zanotto ED, Serbena FC, Hench LL. Compositional and microstructural design of highly bioactive P2O5-Na2O-CaO-SiO2 glass-ceramics. *Acta Biomater.* 2012 Jan;8(1):321-32. doi: 10.1016/j.actbio.2011.10.014. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22032913.

Perić Kačarević Ž, Rider P, Alkildani S, Retnasingh S, Pejakić M, Schnettler R, Gosau M, Smeets R, Jung O, Barbeck M. An introduction to bone tissue engineering. *Int J Artif Organs.* 2020 Feb;43(2):69-86. doi: 10.1177/0391398819876286. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31544576.

Poddar D, Singh A, Rao P, Mohanty S, Jain P. Modified-Hydroxyapatite-Chitosan Hybrid Composite Interfacial Coating on 3D Polymeric Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Macromol Biosci.* 2023 Dec;23(12):e2300243. doi: 10.1002/mabi.202300243. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37586699.

Profeta AC, Prucher GM. Bioactive-glass in periodontal surgery and implant dentistry. *Dent Mater J.* 2015;34(5):559-71. doi: 10.4012/dmj.2014-233. PMID: 26438980.

Ran L, Liu L, Gao J, Pan Y, Ramalingam M, Du X, Liu Y, Cheng L, Shi Z. Strontium-doped hydroxyapatite and its role in osteogenesis and angiogenesis. *Int J Dev Biol.* 2023;67(4):137-146. doi: 10.1387/ijdb.2300911c. PMID: 37975329.

Reible B, Schmidmaier G, Prokscha M, Moghaddam A, Westhauser F. Continuous stimulation with differentiation factors is necessary to enhance osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in-vitro. *Growth Factors.* 2017; 35(04–06):179–88. <https://doi.org/10.1080/08977194.2017.1401618> PMID: 29228886

Ren J, Blackwood KA, Doustgani A, Poh PP, Steck R, Stevens MM et al. Meltelectrospun polycaprolactone strontium-substituted bioactive glass scaffolds for bone regeneration [published correction appears in *J Biomed Mater Res A.* 2016 Aug;104(8):2109]. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(9):3140-3153. doi:10.1002/jbm.a.34985

Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006

Jun;27(18):3413-31. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.039. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16504284.

Robbins S, Laurysen C, Songer MN. Use of Nanocrystalline Hydroxyapatite With Autologous BMA and Local Bone in the Lumbar Spine: A Retrospective CT Analysis of Posterolateral Fusion Results. *Clin Spine Surg.* 2017 Apr;30(3):E192-E197. doi: 10.1097/BSD.0000000000000091. PMID: 28323699; PMCID: PMC5367494.

Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012 Oct-Dec;8(4):114-24. doi: 10.4161/org.23306. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23247591; PMCID: PMC3562252.

Rodrigues C, Naasani LIS, Zanatelli C, et al. Bioglass 45S5: Structural characterization of short range order and analysis of biocompatibility with adiposederived mesenchymal stromal cells in vitro and in vivo. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019 Oct; 103:109781. doi:10.1016/j.msec.2019.109781

Rogero SO, Lugão AB, Ikeda TI, Cruz, AS. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. *Materials Research.* 2003; 6(3): 317-320

Rust KR, Singleton GT, Wilson J, Antonelli PJ. Bioglass middle ear prosthesis: long-term results. *Am J Otol.* 1996 May;17(3):371-4. PMID: 8817012.

Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent.* 2017 Dec;3(1):23. doi: 10.1186/s40729-017-0084-4. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573552; PMCID: PMC5453915.

Sarkar SK, Lee BT. Hard tissue regeneration using bone substitutes: an update on innovations in materials. *Korean J Intern Med.* 2015 May;30(3):279-93. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.279. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25995658; PMCID: PMC4438282

Scheinpflug J, Pfeiffenberger M, Damerau A, Schwarz F, Textor M, Lang A, Schulze F. Journey into Bone Models: A Review. *Genes (Basel).* 2018 May 10;9(5):247. doi: 10.3390/genes9050247. PMID: 29748516; PMCID: PMC5977187.

Schepers E, de Clercq M, Ducheyne P, Kempeneers R. Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions. *J Oral Rehabil.* 1991 Sep;18(5):439-52. doi: 10.1111/j.1365-2842.1991.tb01689.x. PMID: 1666125.

Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Bioactive sol-gel foams for tissue repair. *J Biomed Mater Res.* 2002 Feb;59(2):340-8. doi: 10.1002/jbm.1250. PMID: 11745571.

Sergi R, Bellucci D, Cannillo V. A Comprehensive Review of Bioactive Glass Coatings: State of the Art, Challenges and Future Perspectives. *Coatings.* 2020a; 10(8):757. <https://doi.org/10.3390/coatings10080757>

Sergi R, Bellucci D, Cannillo V. A Review of Bioactive Glass/Natural Polymer Composites: State of the Art. *Materials (Basel)*. 2020b Dec 6;13(23):5560. doi: 10.3390/ma13235560. PMID: 33291305; PMCID: PMC7730917.

Shahin-Shamsabadi A, Hashemi A, Tahriri M, Bastami F, Salehi M, Mashhadi Abbas F. Mechanical, material, and biological study of a PCL/bioactive glass bone scaffold: Importance of viscoelasticity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018 Sep 1;90:280-288. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.080. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29853093.

Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials (Basel)*. 2015 Aug 31;8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273. PMID: 28793533; PMCID: PMC5512653.

Shelby, JE. *Introduction to Glass Science and Technology*. 2ª Edição. Royal Society of Chemistry, 2005.

Slosarczyk A, Paszkiewicz Z, Paluszkiwicz C. FTIR and XRD evaluation of carbonated hydroxyapatite powders synthesized by wet methods. *J Mol Struct*. 2005; 744–747:657–61

Söhling N, Al Zoghool S, Schätzlein E, Neijhoft J, Oliveira KMC, Leppik L, Ritz U, Dörsam E, Frank J, Marzi I, Blaeser A, Henrich D. In vitro Evaluation of a 20% Bioglass-Containing 3D printable PLA Composite for Bone Tissue Engineering. *Int J Bioprint*. 2022 Aug 17;8(4):602. doi: 10.18063/ijb.v8i4.602. PMID: 36404794; PMCID: PMC9668481.

Souto JCRA. Influência da funcionalização do biovidro, preparado pela rota sonoquímica, com fármaco teriparatida 10% na resposta celular in vitro e in vivo. [Dissertação de Mestrado]. São José dos Campos (SP):Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2021.

Standring S, Borley NR e Gray H. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. 2008.

Stanley HR, Hall MB, Clark AE, King CJ 3rd, Hench LL, Berte JJ. Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: a 5-year evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Jan-Feb;12(1):95-105. PMID: 9048461.

Suryanarayana C, Norton MG. *X-Ray Diffraction: A Practical Approach*. 1ª Edição. Springer Science & Business, 1998.

Tilocca, A. Structural models of bioactive glasses from molecular dynamics simulations. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 465, 1003-1021.

Touri R, Moztafzadeh F, Sadeghian Z, Bizari D, Tahriri M, Mozafari M. The use of carbon nanotubes to reinforce 45S5 bioglass-based scaffolds for tissue engineering

applications. *Biomed Res Int.* 2013;2013:465086. doi: 10.1155/2013/465086. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24294609; PMCID: PMC3835357

Trivedi S, Srivastava K, Gupta A, Saluja TS, Kumar S, Mehrotra D, Singh SK. A quantitative method to determine osteogenic differentiation aptness of scaffold. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020 Apr-Jun;10(2):158-160. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.04.006. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32489814; PMCID: PMC7254472.

Tsigkou O, Jones JR, Polak JM, Stevens MM. Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass conditioned medium in the absence of osteogenic supplements. *Biomaterials.* 2009 Jul; 30(21):3542-50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.03.019

Tsigkou O, Labbaf S, Stevens MM, Porter AE, Jones JR. Monodispersed bioactive glass submicron particles and their effect on bone marrow and adipose tissue-derived stem cells. *Adv Healthc Mater.* 2014 Jan;3(1):115-25. doi: 10.1002/adhm.201300126. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23832877.

Turunen T, Peltola J, Yli-Urpo A, Happonen RP. Bioactive glass granules as a bone adjunctive material in maxillary sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Apr;15(2):135-41. doi: 10.1111/j.1600-0501.2004.00989.x. PMID: 15008925.

Vishwakarma A, Bhise NS, Evangelista MB, Rouwkema J, Dokmeci MR, Ghaemmaghami AM, Vrana NE, Khademhosseini A. Engineering Immunomodulatory Biomaterials To Tune the Inflammatory Response. *Trends Biotechnol.* 2016 Jun;34(6):470-482. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.009. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27138899.

Vogel M, Voigt C, Gross UM, Müller-Mai CM. In vivo comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials.* 2001 Feb;22(4):357-62. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00191-5. PMID: 11205439.

Wheeler DL, Montfort MJ, McLoughlin SW. Differential healing response of bone adjacent to porous implants coated with hydroxyapatite and 45S5 bioactive glass. *J Biomed Mater Res.* 2001 Jun 15;55(4):603-12. doi: 10.1002/1097-4636(20010615)55:4<603::aid-jbm1054>3.0.co;2-n. PMID: 11288089

Wilson J, Low SB. Bioactive ceramics for periodontal treatment: comparative studies in the Patus monkey. *J Appl Biomater.* 1992 Summer;3(2):123-9. doi: 10.1002/jab.770030208. PMID: 10147709.

Wilson J, Pigott GH, Schoen FJ, Hench LL. Toxicology and biocompatibility of bioglasses. *J Biomed Mater Res.* 1981 Nov;15(6):805-17. doi: 10.1002/jbm.820150605. PMID: 7309763.

Wilson J, Clark AE, Hall M, Hench LL. Tissue response to Bioglass endosseous ridge maintenance implants. *J Oral Implantol.* 1993;19(4):295-302. PMID: 8007022.

Wolfe SW, Pike L, Slade JF 3rd, Katz LD. Augmentation of distal radius fracture fixation with coralline hydroxyapatite bone graft substitute. *J Hand Surg Am.* 1999 Jul;24(4):816-27. doi: 10.1053/jhsu.1999.0816. PMID: 10447175.

Wu C, Zhang Y, Ke X, Xie Y, Zhu H, Crawford R, Xiao Y. Bioactive mesopore-glass microspheres with controllable protein-delivery properties by biomimetic surface modification. *J Biomed Mater Res A.* 2010 Nov;95(2):476-85. doi: 10.1002/jbm.a.32873. PMID: 20648544.

Wu Z, Bai J, Ge G, Wang T, Feng S, Ma Q, Liang X, Li W, Zhang W, Xu Y, Guo K, Cui W, Zha G, Geng D. Regulating Macrophage Polarization in High Glucose Microenvironment Using Lithium-Modified Bioglass-Hydrogel for Diabetic Bone Regeneration. *Adv Healthc Mater.* 2022 Jul;11(13):e2200298. doi: 10.1002/adhm.202200298. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35388979.

Xynos ID, Edgar AJ, Buttery LD, Hench LL, Polak JM. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res.* 2001 May;55(2):151-7. doi: 10.1002/1097-4636(200105)55:2<151::aid-jbm1001>3.0.co;2-d. PMID: 11255166.

Xynos ID, Edgar AJ, Buttery LD, Hench LL, Polak JM. Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Sep 24;276(2):461-5. doi: 10.1006/bbrc.2000.3503. PMID: 11027497.

Xue N, Ding X, Huang R, Jiang R, Huang H, Pan X, Min W, Chen J, Duan JA, Liu P, Wang Y. Bone Tissue Engineering in the Treatment of Bone Defects. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Jul 17;15(7):879. doi: 10.3390/ph15070879. PMID: 35890177; PMCID: PMC9324138.

Yamamiya K, Okuda K, Kawase T, Hata K, Wolff LF, Yoshie H. Tissue-engineered cultured periosteum used with platelet-rich plasma and hydroxyapatite in treating human osseous defects. *J Periodontol.* 2008 May;79(5):811-8. doi: 10.1902/jop.2008.070518. PMID: 18454659

Yuan H, de Bruijn JD, Zhang X, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone induction by porous glass ceramic made from Bioglass (45S5). *J Biomed Mater Res.* 2001 May 1;58(3):270-6. doi: 10.1002/1097-4636(2001)58:33.0.co;2-2. PMID: 11319740.

Yu X, Tang X, Gohil SV, Laurencin CT. Biomaterials for Bone Regenerative Engineering. *Adv Healthc Mater.* 2015 Jun 24;4(9):1268-85. doi: 10.1002/adhm.201400760. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25846250; PMCID: PMC4507442.

Zelga, K. "The importance of competition and enterprise competitiveness." *World Scientific News* 72 (2017): 301-306.

Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, Hupa M, Hupa L. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *J Biomed Mater Res A*. 2010 May;93(2):475-83. doi: 10.1002/jbm.a.32564. PMID: 19582832.