

## SÍNTESE SOL-GEL DO BIOVIDRO $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ PARA POSSÍVEIS APLICAÇÕES BIOMÉDICAS ENVOLVENDO REGENERAÇÃO ÓSSEA<sup>1</sup>

### *SOL-GEL SYNTHESIS OF THE BIOGLASS $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ FOR POSSIBLE BIOMEDICAL APPLICATIONS INVOLVING BONE REGENERATION*

**Daniel Moro Druzian<sup>2</sup>, Vinicius Rodrigues Oviedo<sup>2</sup>, Michele Rorato Sagrillo<sup>3</sup>,  
Tiago Moreno Volkmer<sup>4</sup> e Luiz Fernando Rodrigues Junior<sup>5</sup>**

#### RESUMO

Este trabalho apresenta a síntese e caracterização do biovidro (BV) bioativo do sistema  $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$  com diferentes proporções de magnésio (1 e 4% molar), visando utilizar este material em implantes de estruturas ósseas envolvendo regeneração biológica. Amostras de biovidro sem e com magnésio foram obtidas pelo processo sol-gel e posteriormente foram tratadas termicamente a 600 °C pelo tempo de 120 minutos. Os BV foram caracterizados quanto as características estruturais e biológicas por ensaios de Difração de Raio-X, Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier e Ensaio de Citotoxicidade. Os resultados demonstraram que o BV sintetizado apresentou estrutura amorfa para todas as composições estudadas nos ensaios citotóxicos todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios, sendo que o BV contendo 4% Mg demonstrou um aumento de 15% na viabilidade celular, indicando que a incorporação de Mg pode melhorar a biocompatibilidade dos biovidros.

**Palavras-chave:** Osteocondutividade, biocompatibilidade, testes in vitro, regeneração óssea, sol-gel.

#### ABSTRACT

*This work presents the synthesis and characterization of the bioactive bioglass (BB) of the  $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$  system with different proportions of magnesium (1 and 4 % molar), aiming to use this material in implants of bone structures involving biological regeneration. Samples of bioglass with and without magnesium were obtained by sol-gel process and subsequently heat treated at 600 °C for 120 minutes. BB were characterized due to structural and biological characteristics by X-ray Diffraction, Infrared Spectroscopy with Fourier Transform and Cytotoxicity Assay. The results showed that synthesized bioglass presented amorphous structure in all samples. The cytotoxicity assay showed that all samples presented satisfactory results, specially the sample containing 4% Mg that demonstrated a 15% increase in the cellular proliferation, indicating that the incorporation of Mg into the bioglass structure can increase the biocompatibility.*

**Keywords:** Osteoconductivity, biocompatibility, in vitro test, bone regeneration, sol-gel.

<sup>1</sup> Trabalho de Iniciação Científica.

<sup>2</sup> Acadêmicos do Curso de Pós-Graduação em Nanociências - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: daniel.moro.druzian@hotmail.com; oviedo.vinicius@gmail.com

<sup>4</sup> Co-orientador - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: sagrillorm18@gmail.com

<sup>5</sup> Co-orientador - Universidade Federal de Pelotas - UFN. E-mail: tiagovolkmer@gmail.com

<sup>6</sup> Orientador - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: luiz.fernando@ufn.edu.br

## INTRODUÇÃO

O contínuo avanço da biotecnologia vem resultando no aumento da expectativa de vida da população, proporcionando melhorias na qualidade de vida das pessoas. Entretanto, ocorrem diversos problemas nos ossos, como: desgaste, redução das propriedades e diminuição da bioatividade (CAO; WANG, 2009). Assim, os biomateriais surgem como alternativa para substituição e regeneração da estrutura óssea, visto que são substâncias ou uma mistura de substâncias (natural ou artificial), que atuam nos sistemas biológicos parcial ou totalmente, a fim de substituir, aumentar e/ou tratar, como dispositivos biomédicos (biossensores), materiais implantáveis (suturas, placas e substitutos ósseos), órgãos artificiais (coração, rim, fígado, pâncreas, pulmões, pele) e curativos (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; RABIEE *et al.*, 2015).

Dentre os biomateriais, destacam-se os biovidros (BVs) que são materiais sintéticos, com um grande teor de sílica, cálcio e fósforo, amplamente utilizados nos campos da ortopedia e da ortodontia pelas suas características de serem reabsorvível e osteoindutor, tornando-os bioativos, estimulando uma forte resposta química (ligação tecido-biomaterial) depois de implantados no corpo humano (ABAD-JAVIER; CAJERO-JUÁREZ; CONTRERAS GARCÍA, 2016; DZIADEK *et al.*, 2016; LARRY; HENCH, 2006; PLEWINSKI *et al.*, 2013; RABIEE *et al.*, 2015).

A utilização de magnésio como dopante nos BVs tem características positivas, onde o magnésio consegue intervir na energia superficial do sistema vítreo, atuando diretamente na formação da hidroxiapatita carbonatada (LARRY; HENCH, 2006). Além disso, as sínteses de BVs dopados com magnésio demonstraram *in vitro* melhores adesões, proliferação celular e diferenciação celular (KARAKUZU-IKIZLER *et al.*, 2020; RABIEE *et al.*, 2015; WAN *et al.*, 2016). Esse aspecto da modificação da energia superficial dos BVs é relacionado à natureza do magnésio, o qual obstrui a rede covalente das cadeias de  $[\text{SiO}_4]$  e  $[\text{PO}_4]$  formadores da rede vítrea (SOUZA *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2014). Logo o aumento da energia superficial afeta a dissolução de íons de  $[\text{Ca}^{+2}]$  e  $[\text{PO}_4^{3-}]$ , liberando íons de magnésio que são normalmente identificados pelas células (WU *et al.*, 2014). Portanto, a adição de magnésio no biovidro é a “chave” para controlar a energia superficial e, por conseguinte, o comportamento celular.

Para a síntese dos BVs, destaca-se o processo sol-gel, que consiste em uma rota de síntese que proporciona a formação de uma rede polimérica inorgânica, por meio de reações de gelificação a baixas temperaturas (hidrólise e condensação) de alcóxidos, como o tetraetoxissilano (TEOS), induzindo a formação de nanopartículas coloidais (sol), e subsequentemente a formação de partículas esféricas em condições básicas (CAÑAVERAL; MORALES; VARGAS, 2019). Desse modo, a síntese de BVs via processo sol-gel vem se destacando, devido à obtenção de materiais com alta homogeneidade e elevada área superficial (CHEN; THOUAS, 2011; NAYAK; KUMAR; BERA, 2010). Os BVs apresentam

uma porosidade aparente característica, em que o aumento de poros proporciona uma diminuição da resistência mecânica e aumento da osteogênese (RABIEE *et al.*, 2015). A temperatura de sinterização também pode alterar as características desses biomateriais, pois as fases geradas em temperaturas mais elevadas apresentam menor osteogênese. Segundo Reakaseme *et al.* (2020), a temperatura ideal para um biovidro sintetizado pela rota sol-gel é de 500-600 °C, pois nessa faixa de temperatura tem-se o aumento da resistência mecânica sem afetar a bioatividade dos BVs.

Dentro dessa perspectiva, foi proposta a produção e caracterização de BVs ( $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ ) com diferentes proporções de magnésio (2 e 4% molar). Por meio de Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e Difração de raios-X, foi investigada a influência dos íons de  $[\text{Mg}^{2+}]$  nas características químicas e o efeito citotóxico por meio de células mesenquimais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados como precursores foram o Nitrato de Cálcio Tetra hidratado ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) Synth, Álcool Etilico Absoluto ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) 99,5% NEON, Tetraetoxissilano ( $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$ ) 99,9% Sigma-Aldrich, Trietil Fosfato ( $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$ ) 99,0% Sigma-Aldrich, Água Destilada ( $\text{H}_2\text{O}$ ), Ácido Nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) 54% Synth, Hidróxido de Amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 28% Synth e Nitrato de Magnésio Hexahidratado ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) NEON.

## OBTENÇÃO DOS BIOVIDROS

Para a síntese dos biovidros padrão (BV) e dos biovidros contendo magnésio (BV-Mg) foram utilizadas o processo sol-gel assistido por ultrassom, conforme adaptação de Farias (2015). A Tabela 1 apresentada as diferentes composições estudadas neste trabalho.

**Tabela 1** - Relação da composição química para os diferentes tipos de BVs estudados no trabalho.

Reagentes	58Si	58Si2Mg	58Si4Mg
TEOS (mL)	21,60	21,60	21,60
TEP (mL)	3,65	3,65	3,35
Fonte de Cálcio (g)	11,84	11,05	10,66
Fonte de Magnésio (g)	-	0,86	1,71
Etanol Absoluto (mL)	50,00	50,00	50,00
Água destilada (mL)	13,90	13,90	13,90
Ácido Nítrico (mL)	2,00~5,00	2,00~5,00	2,00~5,00
Hidróxido de Amônio (mL)	5,00~10,00	5,00~10,00	5,00~10,00

Fonte: Construção do Autor.

## Biovidro padrão

A síntese do BV ( $58\text{SiO}_2-12\text{P}_2\text{O}_5-30\text{CaO}$ ) ocorreu no ultrassom (Unique, USC-5000), na temperatura de  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . O precursor TEOS foi diluído no Álcool absoluto por 30 min, e, em seguida, os outros precursores foram adicionados em ordem: Água Destilada, Ácido Nítrico e TEP, sob agitação magnética por 20 min, e, posteriormente, adicionou-se Nitrato de Cálcio Tetrahidratado e Hidróxido de Amônio. A solução resultante foi seca em estufa (DeLeo, modelo SE), em temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  por 24h, para permitir a retirada de alguns precursores. Após a secagem, o BV foi calcinado em mufla, marca Sanches, na temperatura de  $600^\circ\text{C}$  por 2h.

## Biovidro contendo Magnésio

As sínteses dos BVs-Mg ( $58\text{SiO}_2$  contendo 2 e 4% molar de Mg) foram realizadas nas mesmas condições, porém as quantidades de nitrato de cálcio e TEP utilizadas no processo foi menor, devido à adição de nitrato de magnésio hexahidratado.

## CARACTERIZAÇÃO

A difração de raio-X (DRX) é uma técnica não destrutiva de caracterização de microestruturas que possibilita a identificação das fases cristalinas e tamanhos dos cristalitos, por meio do espalhamento elástico dos fótons de raios sobre a superfície do material analisado (CULLITY; STOCK, 2001). Assim, para as análises dos BVs e BVs-Mg foi utilizado um difratômetro da marca Bruker, modelo D2 Advance, com tubo de cobre (radiação  $K\alpha = 1,5418\text{ \AA}$ ), na faixa de  $2\theta$  de  $5^\circ$  a  $70^\circ$  (incremento de  $0,05^\circ$  por segundo) e tensão de aceleração e corrente aplicada de 30 kV e 30 mA, respectivamente.

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para avaliação dos grupos funcionais presentes, sendo essas preparadas pela mistura das amostras com sal de KBr. Desse modo, os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrofotômetro da marca PerkinElmer, modelo Spectrum One FTIR, do Laboratório de Nanotecnologia da Universidade Franciscana (UFN), no modo de transmitância na região de  $4000$  a  $450\text{ cm}^{-1}$ , com 32 varredura e resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

## ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

O ensaio de citotoxicidade ocorreu no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Franciscana aprovada pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 31211214.4.0000.5306). As amostras foram obtidas por punção venosa utilizando tubos com heparina do tipo Vacutainer<sup>®</sup>,

que foram utilizados para separar PBMCs (célula mononuclear de sangue periférico) e tratamentos subsequentes e culturas de células. O meio de cultura contendo as células foi utilizado como um controle negativo.

Separação de linfócitos: as separações de PBMC ocorreram por gradiente de densidade (Histopaque<sup>®</sup>-1077) por centrifugação, e a concentração de  $2 \times 10^5$  células  $\text{ml}^{-1}$  foi obtida pela contagem em uma câmara de Neubauer com 0,4% de azul de tripano. Os poços contendo o material com as células foram colocadas numa estufa a 37 °C por 24h, com 5% CO<sub>2</sub>. Após esse tempo, os resultados foram analisados por um espectrômetro marca VARIAN, modelo CARY 100 Scan com comprimento de onda de 540 nm, correlacionando valores de densidade óptica com viabilidade celular (ROGERO, S. O *et al.*, 2003).

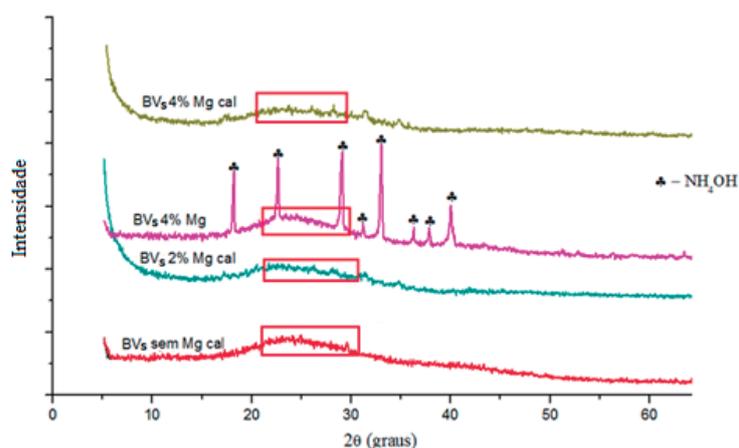
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A figura 1 apresenta o difratograma das amostras do BV-Mg sem tratamento e tratadas termicamente na temperatura de 600 °C e comparada com um BV. O DRX das amostras dos BVs calcinados e BV 2% Mg foram observadas regiões amorfas entre os valores de  $2\theta$  de 20° à 25°, características do biovidro, (RABIEE *et al.*, 2015) as áreas no qual está demarcado nos retângulos é presente em todos biovidros amorfos, indicando a sintetização do biovidro.

O difratograma do BV 4% Mg apresentou nos ângulos de  $2\theta$  de 17°, 21°, 29° e 32° a fase de hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH), ICDD 08-0452, podendo ter sido gerado por erros na síntese química ou lavagem insuficiente. Essa fase influencia na amorficidade do biovidro e propriedades mecânicas. O BV 4% Mg calcinado não apresentou a fase hidróxido de amônio, devido ao aquecimento do NH<sub>4</sub>OH e a liberação de nitrogênio e oxigênio, mas evidenciou-se a área demarcada presente nos BVs. Assim, não há picos de difração e podem ser observados halos característicos de materiais que não possuem ordem estrutural atômica de longo alcance (LARRY; HENCH, 2006).

Figura 1 - Difratogramas de raios-X das diferentes amostras de BVs sintetizados no trabalho.

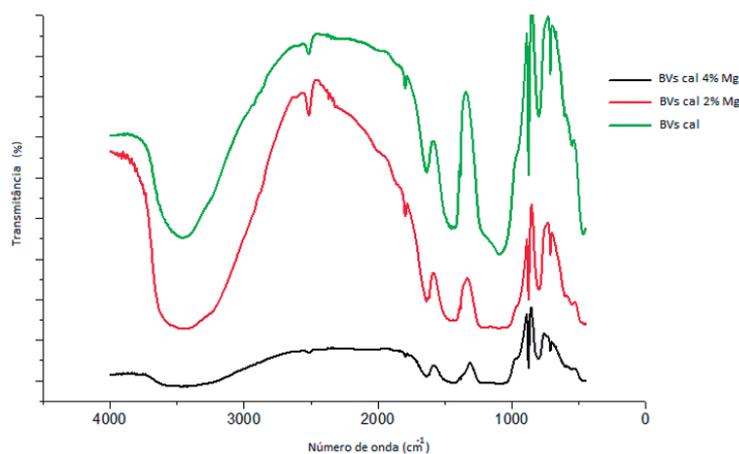


Fonte: Construção do Autor.

## ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

Os espectros de infravermelho para as três amostras de biovidro estão apresentados na figura 2. É possível observar uma banda larga na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$  que está relacionada a presença de grupos hidroxilas nas amostras, esse fato pode estar relacionado a presença de água estrutural, que também é observada no pico em  $1636\text{ cm}^{-1}$ . A banda larga na região de  $1100$  a  $900\text{ cm}^{-1}$  está relacionada ao estiramento assimétrico da sílica e o pico em  $798\text{ cm}^{-1}$  pertence ao estiramento do Si-O não ligado aos átomos de oxigênio e ao estiramento simétrico das ligações do oxigênio no tetraedro. Na região de  $520\text{ cm}^{-1}$  podem ser observados picos característicos dos grupos de fosfatos amorfos (SILVA *et al.*, 2011). Além disso, os 3 espectros apresentados mostraram-se muito semelhantes. Segundo Rabiee *et al.* (2015) e Silva (2019) para os vidros de rede de  $\text{SiO}_2\text{-RO-P}_2\text{O}_5$  (R= Mg, Ca, Ba) é característico a presença de bandas na região entre  $790\text{ cm}^{-1}$  e  $690\text{ cm}^{-1}$ , podendo essas serem indicativas da presença do magnésio e do cálcio na estrutura.

**Figura 2** - Espectroscopia no Infravermelho dos BVs calcinados



Fonte: Construção do Autor.

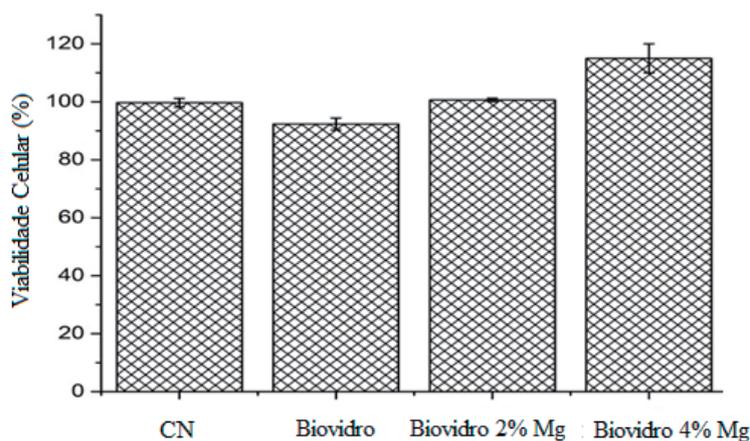
## TESTE DE CITOTOXICIDADE

Na figura 3 são apresentados os resultados do ensaio de citotoxicidade. Considerando o controle negativo (CN) como 100% das células, nenhum dos materiais analisados demonstrou serem citotóxicos em comparação a células mesenquimais, pois nenhum deles apresentaram viabilidade celular inferior a 70%, em relação ao CN (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2009).

Quando se compara os 3 BVs, pode-se perceber que a adição do elemento Mg na estrutura do biovidro aumentou a viabilidade celular das amostras, sendo que a amostra com a adição de 4% de Mg teve aumento da viabilidade celular de 15%, em relação com CN, e foi superior às demais amostras. Este resultado está em acordo com o apresentado por Jodati e colaboradores (2020) e Moghanian e colaboradores (2018), que demonstraram que uma pequena quantidade de Mg, inferior a 5%, acar-

reta um aumento da viabilidade celular, embora grandes quantidades acabam por reduzir a viabilidade celular. Esse efeito foi observado em outros estudos que adicionaram estrôncio ou prata sob a matriz química dos BVs (MOGHANIAN; FIROOZI; TAHRIRI, 2017; SHARIFIANJAZI; PARVIN; TAHRIRI, 2017; SWE *et al.*, 2020) e pode estar relacionado a modificação da energia superficial dos biovidros dopados com metais (SOUZA *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2014).

Figura 3 - Viabilidade Celular dos BVs.



Fonte: Construção do Autor.

## CONCLUSÕES

Os testes de caracterização química confirma a obtenção de biovidros comparados com o BV convencional. As propriedades gerais do BV 4%Mg podem ter sido afetadas, devido a presença do Hidróxido de Amônio, o comportamento dos íons  $Mg^{2+}$  é questionável, uma vez que eles podem agir como elementos modificadores ou intermediários, assim necessitando de testes específicos para encontrá-lo.

O ensaio de citotoxicidade apresentou resultados satisfatórios, todas as amostras testadas demonstram não serem tóxicas às células. A adição de magnésio no BV aumentou a viabilidade celular, sendo um ponto chave para biocompatibilidade do produto.

Este trabalho contribui no desenvolvimento de biomateriais, em específico de BVs, em relação a propriedades físico-químicas e biológicas. A partir destes resultados, é possível definir que os produtos obtidos são biocompatíveis e que esses apresentam a possibilidade de uso no tratamento de lesões de tecidos duros, podendo ser aplicado na regeneração dos tecidos ósseos.

## REFERÊNCIAS

ABAD-JAVIER, M.; CAJERO-JUÁREZ, M.; CONTRERAS GARCÍA, M. E. 45S5 Bioglass porous scaffolds: structure, composition and bioactivity characterization. **Epitoanyag - Journal of Silicate Based and Composite Materials**, v. 68, n. 4, p. 124-128, 2016.

CAÑAVERAL, S.; MORALES, D.; VARGAS, A. F. Synthesis and characterization of a 58S bioglass modified with manganese by a sol-gel route. **Materials Letters**, v. 255p. 126-136, 2019.

CAO, Y.; WANG, B. **Biodegradation of silk biomaterials**. **International Journal of Molecular Sciences**. Switzerland: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2009.

CHEN, Q.-Z.; THOUAS, G. A. Fabrication and characterization of sol-gel derived 45S5 Bioglass®-ceramic scaffolds. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 10, p. 3616-3626, 2011.

CULLITY, B.D.; STOCK, S. R. **Elements of X-Ray Diffraction**, 3rd ed. USA: Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 2001.

DZIADEK, M. *et al.* Structural variations of bioactive glasses obtained by different synthesis routes. **Ceramics International**, v. 42, n. 13, p. 14700-14709, 2016.

FARIA, A.C.B. **Síntese sol-gel de biomateriais à base de água de fontes hidrotermais para otimização do comportamento celular e regeneração dos tecidos ósseos**. 2015. 148 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) - Departamento de Biologia, Universidade de Açores, Ponta Delgada, 2015.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 10993-5. **Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity**, 3 ed, 2009. 24p.

JODATI, H. *et al.* Synthesis and characterization of magnesium-lanthanum dual doped bioactive glasses. **Ceramics International**, v. 46, n. 8, p. 10503-10511, 2020.

KAMATH, S. R.; PROCTOR, A. Silica gel from rice hull ash: Preparation and characterization. **Cereal Chemistry**, v. 75, n. 4, p. 484-487, 1998.

KARAKUZU-IKIZLER, B. *et al.* Role of magnesium and aluminum substitution on the structural properties and bioactivity of bioglasses synthesized from biogenic silica. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 1, p. 66-73, 2020.

LARRY, R.; HENCH, L. The story of Bioglass. **Journal Material Science: Mater Med**, v. 17, p. 967-978, 2006.

MOGHANIAN, A. *et al.* The effect of magnesium content on in vitro bioactivity, biological behavior and antibacterial activity of sol-gel derived 58S bioactive glass. **Ceramics International**, v. 44, n. 8, p. 9422-9432, 2018.

MOGHANIAN, A.; FIROOZI, S.; TAHRIRI, M. Characterization, in vitro bioactivity and biological studies of sol-gel synthesized SrO substituted 58S bioactive glass. **Ceramics International**, v. 43, n. 17, p. 14880-14890, 2017.

NAYAK, J. P.; KUMAR, S.; BERA, J. Sol-gel synthesis of bioglass-ceramics using rice husk ash as a source for silica and its characterization. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 356, n. 28-30, p. 1447-1451, 2010.

OLIVEIRA, C. S. *et al.* Avanços e aplicações da bioengenharia tecidual. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 28, 2010.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

PLEWINSKI, M. *et al.* The effect of crystallization of bioactive bioglass 45S5 on apatite formation and degradation. **Dental Materials**, v. 29, n. 12, p. 1256-1264, 2013.

RABIEE, S. M. *et al.* Effect of ion substitution on properties of bioactive glasses: A review. **Ceramics International**, v. 41, n. 6, p. 7241-7251, 2015.

REAKASAME, S. *et al.* Biofabrication and Characterization of Alginate Dialdehyde-Gelatin Microcapsules Incorporating Bioactive Glass for Cell Delivery Application. **Macromolecular Bioscience**, v. 20, p. 1-14, 2020.

ROGERO, S. O. *et al.* Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Material Research**, v. 6, p. 317-320 2003.

SHARIFIANJAZI, F.; PARVIN, N.; TAHRIRI, M. Formation of apatite nano-needles on novel gel derived SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-CaO-SrO-Ag<sub>2</sub>O bioactive glasses. **Ceramics International**, v. 43, n. 17, p. 15214-15220, 2017.

SILVA, A.C; APARECIDA, A.H; BRAGA, J.F.C. Biovidro 45S5: Modificações no arranjo estrutural visando atender às necessidades específicas na regeneração óssea. 2011. Trabalho Apresentado **55º Congresso Brasileiro de Cerâmica**, Pernambuco, 2011.

SILVA, M. D. C. R. Análise potencial bioativo de vidros à base de borofosfatos. 80 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, 2019.

SOUZA, M. T. *et al.* Effect of magnesium ion incorporation on the thermal stability, dissolution behavior and bioactivity in Bioglass-derived glasses. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 382, p. 57-65, 2013.

SWE, T. T. *et al.* Behavioural response of cells and bacteria on single and multiple doped Sr and Ag S53P4 sol-gel bioglass. **Ceramics International**, v. 46, n. 11, p. 17881-17890, 2020.

WAN, Y. *et al.* Mechanical and biological properties of bioglass/magnesium composites prepared via microwave sintering route. **Materials and Design**, v. 99, p. 521-527, 2016.

WU, Z. *et al.* In vitro degradability, bioactivity and cell responses to mesoporous magnesium silicate for the induction of bone regeneration. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 120, p. 38-46, 2014.