

Estudo da cristalização e bioatividade de uma vitrocerâmica derivada do biovidro 45S5 sintetizada via *sol gel* a partir de precursores alternativos

Bruno R. Spirandeli¹, Tiago M. B. Campos², Gilmar P. Thim², Eliandra S. Trichês¹

¹ Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de São Paulo (ICT-UNIFESP), São José dos Campos (SP), Brasil

² Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA), São José dos Campos (SP), Brasil

E-mail: bruno.spirandeli@usp.br

Resumo.

O biovidro 45S5, bem como vitrocerâmicas derivadas dele, são materiais altamente bioativos do sistema SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅ e atualmente são obtidos pelos processos de fusão e sol gel. Apresentam além da elevada bioatividade, alta dissolução em meio corporal, liberação de íons terapêuticos e propriedades osteogênicas e antimicrobianas, mas na síntese sol gel são obtidos quase que exclusivamente a partir de precursores caros e de elevada toxicidade. Neste trabalho substituímos o NaNO₃ e trietil fosfato (TEP, (C₂H₅O)₃PO) por Na₂CO₃ e P₂O₅ na síntese da composição 45S5. Os pós obtidos foram calcinados, as fases formadas determinadas por difração de raios-X (DRX) e a bioatividade por ensaios in vitro. Após a síntese o pó apresentou-se parcialmente cristalino, com picos da fase NaNO₃, e após calcinações as fases hidroxiapatita (HA), silicato e fosfato de sódio-cálcio foram formadas. O ensaio SBF comprovou a elevada bioatividade do material, determinada como a capacidade de mineralização da HA. Em todas as temperaturas de calcinação empregadas verificou-se mineralização in vitro, com o recobrimento completo da superfície pela camada mineralizada.

Palavras-chave: Biovidro 45S5, vitrocerâmica bioativa, *sol gel*, cristalização, bioatividade.

1. INTRODUÇÃO

O biovidro 45S5 foi o primeiro vidro bioativo, desenvolvido no início da década de 1970 por Larry Hench. É um vidro do sistema quaternário SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅ com composição em peso de 45% SiO₂, 24,5% Na₂O, 24,5% CaO e 6% P₂O₅ e é até hoje considerado o padrão ouro dentre as composições bioativas devido à sua elevada bioatividade (Jones, 2015). Os biovidros bem como as cerâmicas bioativas derivadas dele apresentam propriedades interessantes, tais como: capacidade de se ligar a tecidos vivos, permitir a regeneração e crescimento ósseo, elevada dissolução em fluidos corporais, indução da diferenciação e da proliferação de osteoblastos e propriedades antimicrobianas. Em quase 50 anos de história, o biovidro foi empregado em diversos dispositivos médicos para confecção de peças monolíticas como prótese de orelha média (MEP[®] e Douek-MED[™]) ('Bioglass_Middle_Ear_Prosthesis_Long_Term_Results.3.pdf', no date) e implantes de raiz dentária (Endosseous Ridge - ERMI[®]) (Stanley *et al.*, 1997) e também na produção de partículas ou grânulos, que podem ser facilmente moldados sobre um defeito ósseo, como por exemplo o Perioglass[®], o primeiro material particulado comercial em biovidro lançado em 1993 como um enxerto ósseo sintético para reparo de mandíbula, NovaBone[®], evolução do Perioglass[®], que consiste em um material particulado para enxerto ósseo ortopédico aplicado em locais sem carga, lançado em 1999, NovaMin[®] (Hench, Roki and Fenn, 2014), particulado muito fino de biovidro 45S5 derivado do Perioglass[®], comercializado desde 2004 e adicionado como agente de reparo ativo em creme dental, Biomet 3i, um enxerto ósseo

sintético usado na regeneração de defeitos de mandíbula e BonAlive®, enxerto ósseo de biovidro S53P4 que foi autorizado para comercialização em 2006(Jones, 2015).

Os biovidros e vitrocerâmicas tem sido fabricados usando basicamente dois métodos de síntese, o método tradicional de têmpera por fusão e o método *sol gel*. No primeiro uma mistura dos óxidos de partida é fundida em um cadinho de platina em temperaturas acima de 1350°C e temperada em água fria para formação das fritas de vidro. Já a rota *sol gel* é uma rota química onde os precursores da composição são homogeneizados em uma solução (*sol*) sofrendo reações de polimerização à temperatura ambiente para formação de um *gel*(Jones, 2015)(Hench and West, 1990).

O processo *sol gel* apresenta uma série de vantagens em relação ao de fusão. Pós obtidos via *sol gel* apresentam mesoporosidade inerente (o que aumenta a reatividade devido ao aumento da área superficial da partícula), enquanto os de fusão apresentam partículas densas(Sepulveda, Jones and Hench, 2001); ele permite melhor controle da composição e grande homogeneidade estrutural, já o de fusão invariavelmente apresenta perdas estequiométricas devido a volatilização parcial dos precursores; apresenta uma versatilidade superior ao de fusão, permitindo a obtenção direta de pós, monólitos porosos e nanopartículas, simplesmente por meio de alterações no pH do *sol*(Jones, 2015). Além disso, enquanto os vidros derivados de fusão perdem sua bioatividade para um teor de sílica superior a 60%, nos de *sol gel* isso ocorre apenas em teores acima de 90%. Apesar das vantagens, o método *sol gel* apresenta alguns inconvenientes, como o alto tempo de hidrólise e geleificação necessários na síntese, que pode levar vários dias, o alto custo e toxicidade dos alcóxidos metálicos empregados, pouco adequados para a produção em larga escala(Adams *et al.*, 2013) e a necessidade de calcinação a temperaturas acima da temperatura de cristalização (em composições contendo sódio como é o caso do 45S5) para a remoção do nitrato, o que leva a cristalização.

Buscando minimizar ou eliminar os inconvenientes mencionados é de interesse a busca por precursores alternativos aos tradicionais alcóxidos metálicos e sais a base de nitrato de sódio. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar via *sol gel* uma vitrocerâmica bioativa com a composição do biovidro 45S5 substituindo o NaNO₃ e TEP (precursores do Na₂O e P₂O₅) por Na₂CO₃ e P₂O₅ na síntese, e através de ensaios de bioatividade *in vitro* verificar a capacidade de formação de HA do pó sintetizado e calcinado, buscando assim contribuir com a redução de custos e apresentar alternativas à utilização de produtos químicos de alta toxicidade.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para síntese *sol gel* de 25g da vitrocerâmica com a composição 45S5, 12,4ml de uma solução de ácido nítrico (HNO₃ 2M) foram adicionados a 74.2ml de água deionizada (proporção de 10:1 da água para os demais precursores) em um béquer sob agitação constante. Em seguida foram adicionados, a intervalos de 45 minutos: TEOS (38,6g), P₂O₅ (2,9g), Ca(NO₃)₂.4H₂O (25,5g) e por fim Na₂CO₃ (10,4g). Após a última adição o *sol* foi mantido por dez dias à temperatura ambiente para gelificação, em seguida o *gel* formado foi envelhecido a 70°C por 48 horas e seco a 120°C por 24 horas para obtenção de um pó do *gel*. O procedimento completo de síntese totalizou 13 dias. Após secagem, o pó do *gel* foi moído a seco em moinho de bolas por 72 horas e a úmido (com álcool isopropílico) por 24 horas, sendo em seguida macerado e desaglomerado em peneira 200 Mesh. Por fim, alíquotas do pó sintetizado foram separadas e calcinadas nas temperaturas de 600°C, 700°C, 850°C, 900°C e 1000°C, com uma taxa de aquecimento de 5°C/minuto, sendo empregadas duas condições de calcinação: sem permanência e com 2 horas à temperatura máxima de calcinação.

Caracterizações.

Após síntese e calcinações foram realizadas análises por microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos pós para verificação da morfologia das partículas e difração de raios-X (DRX) para verificação das fases formadas. A bioatividade dos pós calcinados nas diferentes temperaturas foi avaliada por testes de imersão *in vitro* em fluido corporal simulado (SBF), de acordo com o método desenvolvido por Kokubo et. al. (Kokubo and Takadama, 2006), permanecendo por 24, 48, 360 e 504 horas imersos em condições dinâmicas. A variação do pH do SBF foi monitorada ao longo das primeiras 24 horas de teste e a mineralização de hidroxiapatita foi verificada por análises de DRX e MEV.

3. RESULTADOS

Difração de Raios-X.

A Fig. 1 apresenta os padrões de DRX dos pós após síntese e calcinação nas temperaturas de 600°C, 700°C, 850°C, 900°C e 1000°C. No difratograma da figura (a) apresentamos os pós calcinados sem permanência e na Fig. (b) os que permaneceram por 2 horas na temperatura de calcinação.

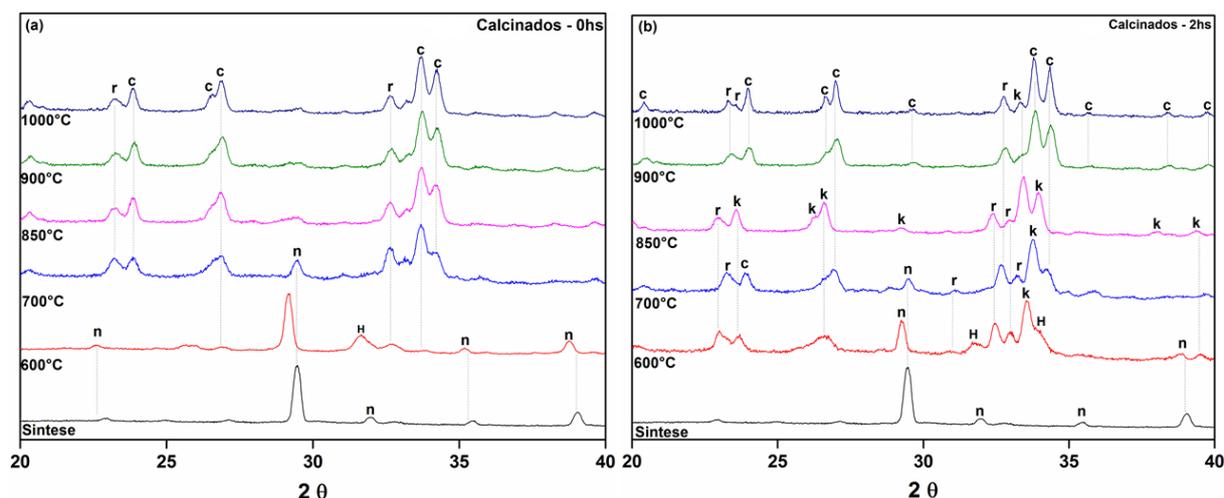


Figura 1 – Difratogramas dos pós após síntese e calcinações (a) pós calcinados sem permanência; (b) pós calcinados com 2 horas de permanência. H: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$; n: NaNO_3 ; r: NaCaPO_4 ; k: $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$; c: $\text{Na}_{15.78}\text{Ca}_3(\text{Si}_6\text{O}_{12})$.

Após a síntese o material apresentou alta cristalinidade, com a presença apenas da fase nitrato de sódio (NaNO_3 – JCPDS 36-1474). Após calcinação a 600°C o nitrato ainda esteve presente (Fig. a e b) e ocorreu cristalização da fase hidroxiapatita (HA - $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ - JCPDS 09-0432) no pó sem permanência e HA e silicato de sódio-cálcio (combeita - $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ – JCPDS 22-1455) no pó com duas horas de permanência. Além delas, em ambas as condições de calcinação apareceu também uma fase fosfato de sódio-cálcio, rhenanite (NaCaPO_4 – JCPDS 76-1456). Os difratogramas dos pós calcinados a 700°C por duas horas e aqueles sem permanência não apresentaram diferenças significativas, a HA formada a 600°C desapareceu e o nitrato de sódio, bem como a rhenanite, continuaram presentes nas duas condições de calcinação; contudo o principal silicato de sódio-cálcio cristalizado na condição com 2 horas de permanência foi a combeita, enquanto na condição sem permanência a melhor correspondência foi para a alta-combeita ($\text{Na}_{15.78}\text{Ca}_3(\text{Si}_6\text{O}_{12})$ – JCPDS 78-1650). Nos pós calcinados a 850°C todo o nitrato desapareceu nas duas condições de calcinação, o que já era esperado uma vez que acima de 700°C todos os subprodutos da

síntese, água, etanol e nitratos são eliminados (Santos, Barreto and dos Santos, 2016). Por fim, nos difratogramas das amostras calcinadas a 900°C e 1000°C verificou-se a formação de alta-combeita, rhenanite e combeita na condição com duas horas de permanência, e apenas alta-combeita e rhenanite na condição sem permanência.

A cristalinidade observada logo após a síntese (abaixo da temperatura de cristalização do biovidro 45S5 (Chen *et al.*, 2010)) já era esperada, visto que a síntese *sol gel* de composições contendo sódio pode levar a cristalização de determinadas fases no interior da estrutura vítrea dos biovidros mesmo na temperatura ambiente, pois a cinética descontrolada das reações de hidrólise e gelificação dificulta a incorporação do sódio na rede vítrea da sílica sem destruí-la, resultando em pó de *gel* com estrutura parcialmente cristalina (Shankhwar and Srinivasan, 2016). A cristalização da HA nas amostras calcinadas a 600°C já foi descrita em outros trabalhos, Santos *et. al* demonstraram que a HA pode nuclear já durante a formação do material e sem contato prévio com um fluido biológico (Santos, Barreto and dos Santos, 2016). Eles atribuíram este fato à segregação inicial de nitrato de cálcio e TEP dos aglomerados de silicato amorfo durante o processo de secagem, após calcinação posterior o nitrato de cálcio se decompõe e o cálcio reage com os grupos fosfatos, aumentando a quantidade de domínios de apatita no vidro. Verificou-se aqui que a substituição pelo novos precursores empregados não alterou essa tendência de cristalização da HA. Como relatado na maioria dos trabalhos relacionados a cristalização do 45S5 (Cacciotti *et al.*, 2012) (Kocak and Kaya, no date) (Pirayesh and Nychka, 2013) (Chen and Thouas, 2011) (Boccaccini *et al.*, 2007), verificou-se também aqui a formação de silicatos e fosfatos de sódio-cálcio cristalinos, combeita e rhenanite. Em relação aos silicatos, observou-se a cristalização tanto de combeita quanto de alta-combeita, duas fases cristalinas similares com pequenas diferenças nos parâmetros de rede. Bellucci *et. al.* (Bellucci, Cannillo and Sola, 2010) estudando a cristalização do 45S5 afirmou que análises de DRX mostram de maneira inequívoca a presença de silicatos e fosfatos de sódio-cálcio, mas que a fase cristalina exata é difícil de ser determinada com exatidão, pois os silicatos de sódio-cálcio exibem padrões de difração muito semelhantes e muitas vezes formam soluções sólidas. Alguns autores relatam a fase $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ como a principal formada (Clupper and Hench, 2003) (Rizkalla, Hall and Table, 1996) (Chen, Thompson and Boccaccini, 2006) (El-Ghannam, Hamazawy and Yehia, 2001) (Gomez-Vega *et al.*, 2000) enquanto outros citam a fase $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ (Lin, Huang and Shen, 2005) (Lefebvre *et al.*, 2007) (Siqueira *et al.*, 2017). Mas, como relatado por Lefebvre *et. al.*, devemos nos atentar ao fato de que a fase $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ é isoestrutural para a $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$, onde dois íons sódio substituem um íon cálcio, confirmando assim a dificuldade em distinguir os vários silicatos de sódio-cálcio passíveis de cristalização. Apesar dessa indefinição, todas estas fases mencionadas mostram altas bioatividades em ensaios *in vitro* e *in vivo*, permitindo uma rápida mineralização na superfície (Peitl, Dutra and Hench, 2001) (Peitl O, LaTorre GP, 1996) (Clupper *et al.*, 2002) (Chen, Thompson and Boccaccini, 2006) (Esteban-Tejeda *et al.*, 2016) (Pirayesh and Nychka, 2013) (Cacciotti *et al.*, 2012). A combeita é referida como sendo altamente biocompatível (Kokubo *et al.*, 1986) enquanto a rhenanite não apenas é biocompatível (Suchanek *et al.*, 1998), como também pode se transformar em HA após reações em meio aquoso, sendo portanto considerada um precursor da nucleação da HA (Jalota, Bhaduri and Tas, 2007).

Microscopia Eletrônica de Varredura e Difração Laser.

A Fig. 2 apresenta as análises de MEV dos pós após a síntese (Fig. a) e após calcinações a 600°C (Fig. b), 850°C (Fig. c) e 1000°C (Fig. d), a distribuição de tamanhos das partículas do pó após moagem (Fig. e) e os valores médios obtidos após síntese e moagem (Fig. f). Após síntese as partículas apresentaram morfologias características de pós produzidos

por *sol gel*, mesoporosas com formatos irregulares. O pó calcinado a 600°C apresentou morfologia semelhante aquela após a síntese, enquanto os pós calcinados a 850°C e 1000°C apresentaram aspecto semelhante entre si, com a formação de estruturas no formato de agulhas, provavelmente da fase silicato de sódio-cálcio verificada nas análises de DRX.

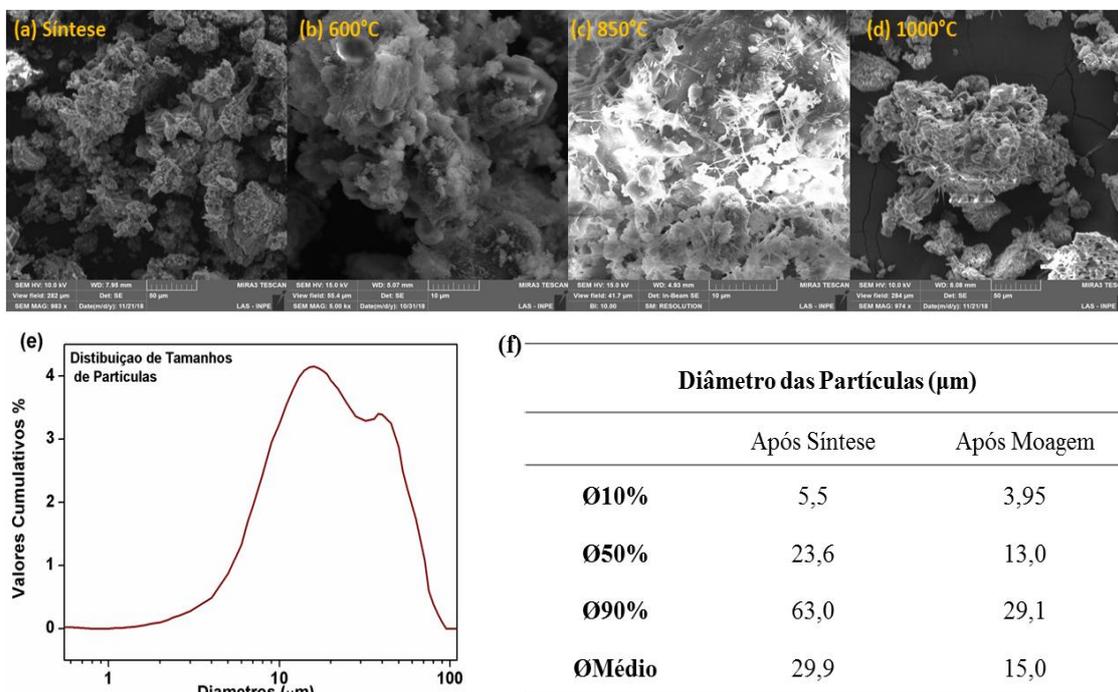


Figura 2 – MEV dos pós (a) após a síntese; (b) calcinação a 600°C; (c) calcinação a 850°C; (d) calcinação a 1000°C. (e) Distribuição de tamanhos de partículas. (f) Diâmetros médios após síntese e moagem.

A distribuição de tamanhos de partículas após moagem está representada na curva granulométrica da Fig. 2(e) e os valores obtidos após síntese e moagem na Fig. 2(f). Após a moagem, o pó apresentou curva de distribuição de tamanhos larga, monomodal mas tendendo a bimodal. Após a síntese 90% das partículas se encontraram na faixa de 5-63 μm com um diâmetro médio de 29,9 μm e d0.1, d0.5 e d0.9 iguais a 5,5 μm , 23,6 μm e 63,0 μm , respectivamente, enquanto após moagem 90% delas estavam na faixa de 3-29 μm , com um diâmetro médio de 15 μm e d0.1, d0.5 e d0.9 iguais a 3,95 μm , 13,0 μm e 29,1 μm , respectivamente.

Ensaio de Bioatividade.

No gráfico da Fig. 3 apresentamos a variação do pH com o tempo de imersão em SBF durante as primeiras 24 horas de ensaio. Verificou-se um aumento significativo do pH da solução após as primeiras 12 horas, seguido de um aumento mais suave e estabilização do pH entre 12 e 24 horas de teste. Os pós calcinados em temperaturas maiores (850°C, 900°C e 1000°C) apresentaram uma maior elevação do pH em comparação com aqueles calcinados a 600°C e 700°C após as primeiras 24 horas de teste, indicando uma maior dissolução no SBF.

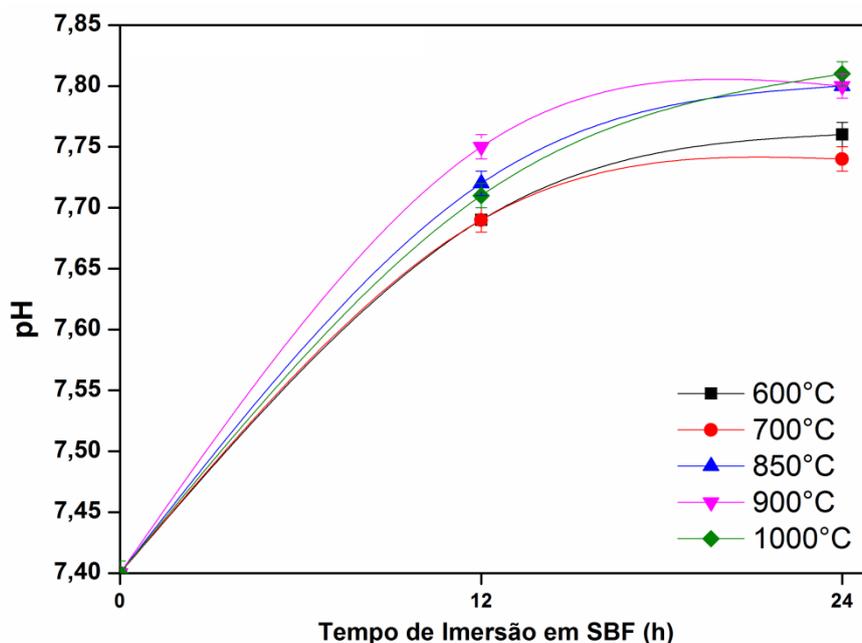


Figura 3 – Variação do pH em função do tempo de permanência no fluido corporal simulado.

O aumento do pH da solução ocorre devido a dissolução e liberação de cátions do material na solução, o que promove não só o aumento do pH como alterações da composição do meio. Essa liberação dá início a um mecanismo de troca iônica entre os cátions modificadores de rede Na^+ e Ca^{2+} liberados e íons H^+ e H_3O^+ da solução. A troca iônica compreende o primeiro estágio na formação da camada de hidroxiapatita nos biovidros e vitrocerâmicas bioativas implantados *in vivo* ou *in vitro*, sendo responsável pela elevação do pH do meio e pela criação de uma região rica em sílica próxima à superfície do implante, com a quebra de ligações Si-O-Si e criação de grupos silanóis (Si-OH). Estes grupos condensam e re-polimerizam em uma camada rica em sílica ocorrendo então a migração de íons Ca^{2+} e grupos PO do meio, que são ancorados na camada rica em sílica, formando uma camada de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ amorfa sobre ela. Finalmente, ocorre a incorporação de hidroxilas e carbonato do meio e cristalização da hidroxiapatita sobre o filme de $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ amorfo.

Os difratogramas da Fig. 4 apresentam as análises de DRX dos pós calcinados nas diferentes temperaturas e mantidos por 24, 48, 360 e 504 horas imersos no fluido corporal simulado. A HA nucleou com maior rapidez no pó calcinado a 600°C, após apenas 24 horas as fases precedentes desapareceram e toda a superfície foi mineralizada, só se identificando picos referentes a HA cristalina. Com o aumento da temperatura de calcinação a mineralização também ocorreu mas de forma mais lenta. Nos pós calcinados a 700°C, 850°C e 900°C a HA nucleou após apenas 24 horas de imersão, contudo picos das fases originais continuaram presentes só desaparecendo por completo após 360 horas, quando toda a superfície dos pós foi então recoberta pela HA. Já o pó calcinado a 1000°C apenas apresentou mineralização completa após 504 horas de imersão no SBF, com a formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada (HCA). Estes resultados indicam que o pó sintetizado via *sol gel* manteve sua bioatividade mesmo após a cristalização, e que a substituição dos precursores TEP e NaNO_3 pelo P_2O_5 e Na_2CO_3 não afetaram essa propriedade, permitindo a síntese de um material vitrocerâmico altamente bioativo.

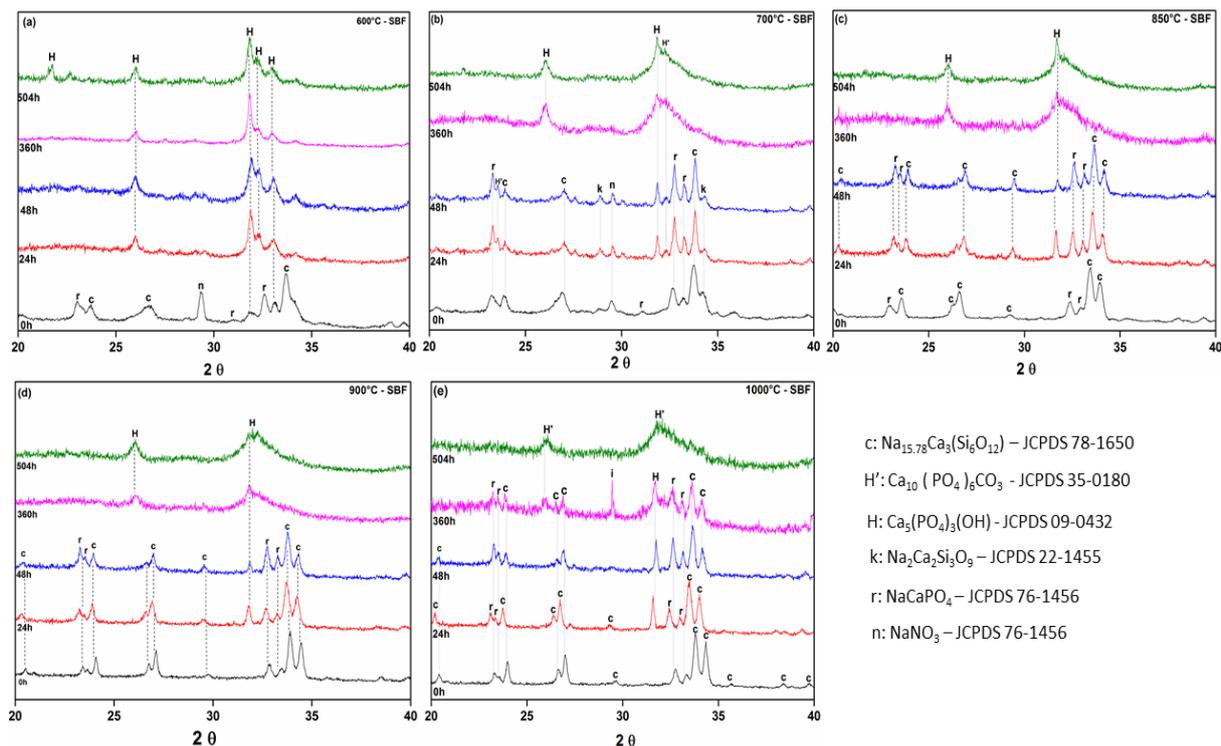


Figura 4 – DRX dos pós calcinados nas temperaturas de (a) 600°C; (b) 700°C; (c) 850°C, ; (d) 900°C; (e) 1000°C, após ensaios de bioatividade por 24, 48, 360 e 504 horas.

A figura Fig. 5 apresenta análises de MEV das partículas do pó calcinado a 850°C após 24, 48 e 504 horas de imersão em SBF.

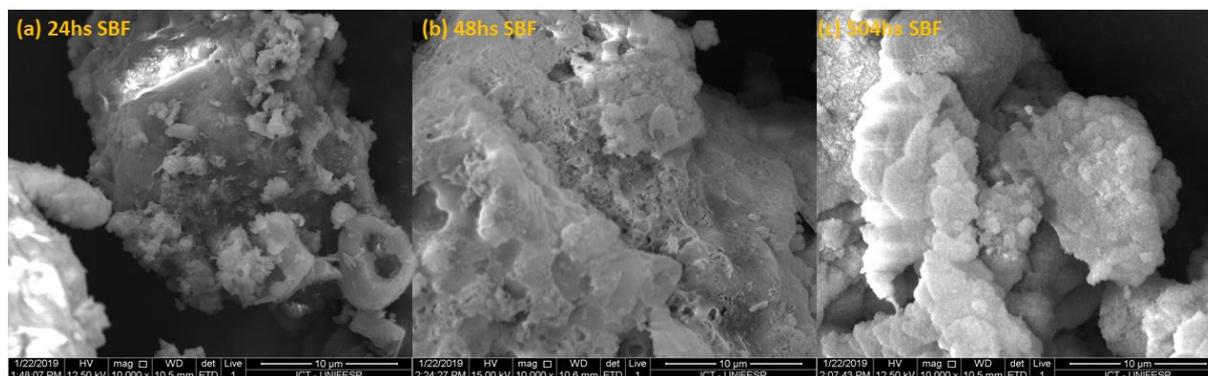


Figura 5 – Microscopia eletrônica de varredura do pó calcinado a 850°C após (a) 24 horas, (b) 48 horas e (c) 504 horas de imersão em SBF.

Após apenas 24 horas de imersão verificou-se a nucleação da HA em algumas regiões da superfície da partícula, o que é confirmado pelo pico agudo em aproximadamente 31,8° verificado na análise de DRX do pó (Fig. 4(c)). Após 48 horas as regiões mineralizadas apareceram em maior quantidade e foram visíveis também regiões ainda não mineralizadas mas com aspecto característico da dissolução promovida pelo meio. Após 504 horas de permanência toda a superfície da partícula aparece recoberta pela HA mineralizada em SBF, que cobriu totalmente as agulhas observadas na Fig. 2(c).

4. Conclusão

Neste trabalho sintetizamos com sucesso um pó vitrocerâmico bioativo com a composição 45S5 pelo processo *sol gel*, empregando precursores alternativos aos tradicionais TEP e NaNO_3 tradicionalmente empregados como precursores do P_2O_5 e do Na_2O , respectivamente, e após calcinações em diferentes temperaturas verificamos a cristalização de fases bioativas, combeitas, rhenanite e hidroxiapatita. Os pós obtidos apresentaram alta bioatividade nos testes de imersão *in vitro*, representada pela rápida formação de HA na superfície das partículas quando imerso em fluido corporal simulado.

REFERÊNCIAS

- Adams, L. A. *et al.* (2013) ‘Sol-Gel Synthesis of $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ Bioactive Glass Ceramic from Sodium Metasilicate’, *New Journal of Glass and Ceramics*, 03(01), pp. 11–15. doi: 10.4236/njgc.2013.31003.
- Bellucci, D., Cannillo, V. and Sola, A. (2010) ‘An overview of the effects of thermal processing on bioactive glasses’, *Science of Sintering*, 42(3), pp. 307–320. doi: 10.2298/SOS1003307B.
- ‘Bioglass_Middle_Ear_Prosthesis__Long_Term_Results.3.pdf’ (no date).
- Boccaccini, A. R. *et al.* (2007) ‘Sintering, crystallisation and biodegradation behaviour of Bioglass®-derived glass–ceramics’, *Faraday Discussions*, 136, p. 27. doi: 10.1039/b616539g.
- Cacciotti, I. *et al.* (2012) ‘Sol-gel derived 45S5 bioglass: Synthesis, microstructural evolution and thermal behaviour’, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(8), pp. 1849–1866. doi: 10.1007/s10856-012-4667-6.
- Chen, Q.-Z. *et al.* (2010) ‘A new sol–gel process for producing Na_2O -containing bioactive glass ceramics’, *Acta Biomaterialia*. doi: 10.1016/j.actbio.2010.04.022.
- Chen, Q. Z., Thompson, I. D. and Boccaccini, A. R. (2006) ‘45S5 Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering’, *Biomaterials*, 27(11), pp. 2414–2425. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.025.
- Chen, Q. Z. and Thouas, G. A. (2011) ‘Fabrication and characterization of sol-gel derived 45S5 Bioglass®-ceramic scaffolds’, *Acta Biomaterialia*. doi: 10.1016/j.actbio.2011.06.005.
- Clupper, D. C. *et al.* (2002) ‘Bioactivity of tape cast and sintered bioactive glass-ceramic in simulated body fluid’, *Biomaterials*, 23(12), pp. 2599–2606. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00398-2.
- Clupper, D. C. and Hench, L. L. (2003) ‘Crystallization kinetics of tape cast bioactive glass 45S5’, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 318(1–2), pp. 43–48. doi: 10.1016/S0022-3093(02)01857-4.
- El-Ghannam, A., Hamazawy, E. and Yehia, A. (2001) ‘Effect of thermal treatment on bioactive glass microstructure, corrosion behavior ζ potential, and protein adsorption’, *Journal of Biomedical Materials Research*, 55(3), pp. 387–395. doi: 10.1002/1097-4636(20010605)55:3<387::AID-JBM1027>3.0.CO;2-V.
- Esteban-Tejeda, L. *et al.* (2016) ‘Bone tissue scaffolds based on antimicrobial $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3\text{-CaO-B}_2\text{O}_3$ glass’, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 432, pp. 73–80. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2015.05.040.
- Gomez-Vega, J. M. *et al.* (2000) ‘Bioactive glass coatings with hydroxyapatite and Bioglass® particles on Ti-based implants. 1. Processing’, *Biomaterials*, 21(2), pp. 105–111. doi: 10.1016/S0142-9612(99)00131-3.
- Hench, L. L., Roki, N. and Fenn, M. B. (2014) ‘Bioactive glasses: Importance of structure and properties in bone regeneration’, *Journal of Molecular Structure*. Elsevier B.V., 1073(C), pp. 24–30. doi: 10.1016/j.molstruc.2014.03.066.
- Hench, L. L. and West, J. K. (1990) ‘The Sol-Gel Process’, *Chemical Reviews*, 90(1), pp. 33–72. doi: 10.1021/cr00099a003.
- Jalota, S., Bhaduri, S. B. and Tas, A. C. (2007) ‘A new rhenanite (NaCaPO_4) and hydroxyapatite biphasic biomaterial for skeletal repair’, *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*. doi:

10.1002/jbm.b.30598.

Jones, J. R. (2015) 'Reprint of: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids', *Acta Biomaterialia*. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.019.

Kocak, I. and Kaya, S. (no date) 'Sol-Gel Derived Bioactive Glass (Bg) in Bone Tissue Engineering', pp. 11–16.

Kokubo, T. *et al.* (1986) 'Formation of a high-strength bioactive glass-ceramic in the system MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅', *Journal of Materials Science*, 21(2), pp. 536–540. doi: 10.1007/BF01145520.

Kokubo, T. and Takadama, H. (2006) 'How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?', *Biomaterials*, 27(15), pp. 2907–2915. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.017.

Lefebvre, L. *et al.* (2007) 'Structural transformations of bioactive glass 45S5 with thermal treatments', *Acta Materialia*, 55(10), pp. 3305–3313. doi: 10.1016/j.actamat.2007.01.029.

Lin, C. C., Huang, L. C. and Shen, P. (2005) 'Na₂CaSi₂O₆-P₂O₅ based bioactive glasses. Part 1: Elasticity and structure', *Journal of Non-Crystalline Solids*, 351(40–42), pp. 3195–3203. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2005.08.020.

Peitl O, LaTorre GP, H. L. (1996) 'Effect of crystallization on apatite layer formation of bioactive glass 45S5', *J Biomed Mater Res*, 30, pp. 509–514. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199604)30.

Peitl, O., Dutra, E. and Hench, L. L. (2001) 'Highly bioactive P₂O₅ ± Na₂O ± CaO ± SiO₂ glass-ceramics', 292.

Pirayesh, H. and Nychka, J. a. (2013) 'Sol-gel synthesis of bioactive glass-ceramic 45S5 and its in vitro dissolution and mineralization behavior', *Journal of the American Ceramic Society*, 96(5), pp. 1643–1650. doi: 10.1111/jace.12190.

Rizkalla, A. S., Hall, C. and Table, I. (1996) 'Crystallization of experimental bioactive glass composition', 32, pp. 119–124.

Santos, S. C., Barreto, L. S. and dos Santos, E. A. (2016) 'Nanocrystalline apatite formation on bioactive glass in a sol-gel synthesis', *Journal of Non-Crystalline Solids*. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2016.02.013.

Sepulveda, P., Jones, J. R. and Hench, L. L. (2001) 'Characterization of Melt-Derived 45S5 and sol-gel-derived 58S Bioactive Glasses', *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 58, pp. 734–740. doi: 10.1002/jbm.0000.

Shankhwar, N. and Srinivasan, A. (2016) 'Evaluation of sol-gel based magnetic 45S5 bioglass and bioglass-ceramics containing iron oxide', *Materials Science and Engineering C*. Elsevier B.V., 62, pp. 190–196. doi: 10.1016/j.msec.2016.01.054.

Siqueira, R. L. *et al.* (2017) 'Bioglass® and resulting crystalline materials synthesized via an acetic acid-assisted sol-gel route', *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. Springer US, 83(1), pp. 165–173. doi: 10.1007/s10971-017-4402-3.

Stanley, H. R. *et al.* (1997) 'Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: a 5-year evaluation.', *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 12(1), pp. 95–105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048461>.

Suchanek, W. *et al.* (1998) 'β-Rhenanite (β -NaCaPO₄) as Weak Interphase for Hydroxyapatite Ceramics', *Journal of the European Ceramic Society*, 18(13), pp. 1923–1929. doi: 10.1016/S0955-2219(98)00131-9.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Crystallization and bioactivity study of a 45S5 glass-ceramic composition synthesized via *sol gel* from new precursors

Bruno R. Spirandeli¹, Tiago M. B. Campos², Gilmar P. Thim², Eliandra S. Trichês¹

¹ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

² Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA)

E-mail: bruno.spirandeli@usp.br

Abstract

Synthesized 45S5 (as well as vitroceraamics derived from it) synthesized by sol gel is a highly bioactive material of the SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅ system. In addition to its high bioactivity, high dissolution, release of therapeutic ions, osteogenic and antimicrobial properties, they are synthesized from expensive and highly toxic precursors. In this work we replace NaNO₃ and triethyl phosphate (TEP, (C₂H₅O)₃PO) with Na₂CO₃ and P₂O₅ in the synthesis of composition 45S5. The obtained powders were calcined, the formed phases determined by X-ray diffraction (XRD) and bioactivity by in vitro assays. After synthesis the powder was partially crystalline, with peaks of NaNO₃ phase, and after calcinations the hydroxyapatite (HA), silicate and sodium-calcium phosphate phases were formed. The SBF test proved the high bioactivity of the material, determined as the mineralization capacity of HA. At all calcination temperatures employed, in vitro mineralization was verified, with the complete surface covering by the mineralized layer.

Keywords: 45S5 Bioglass, bioactive glass ceramic, *sol gel*, crystallization, bioactivity.