

*Use of mesoporous bioactive glass in bone tissue regeneration***Zastosowanie mezoporowatego bioaktywnego szkła w procesie regeneracji tkanki kostnej**

DOI: 10.15199/62.2024.10.17

A review, with 21 refs., of use of mesoporous SiO₂-CaO-P₂O₅ glasses as the biomaterials for bone tissue regeneration. They not only play a skeletal and supporting role for tissues but also are as carriers for drugs and metal ions as well as growth factors in the process for tissue regeneration. Unique phys., chem. and biol. properties (large surface and biocompatibility) make the materials useful in tissue engineering.

Keywords: drug delivery, bone tissue, nanocomposite, tissue engineering

Dokonano literaturowego przeglądu dotyczącego zastosowania mezoporowatego szkła krzemionkowo-wapniowo-fosforanowego jako biomateriału stosowanego w leczeniu chorób tkanki kostnej. Mezoporowate bioaktywne szkła mogą pełnić funkcję szkieletową i podporową dla powstających tkanek oraz służyć jako nośniki substancji leczniczych, jonów metali czy czynników wzrostu stosowanych w regeneracji tkanki kostnej. Unikatowe właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne, takie jak rozwinięta powierzchnia oraz biokompatybilność sprawiają, że materiały te stosowane są w inżynierii tkankowej.

Słowa kluczowe: dostarczanie leków, tkanka kostna, nanokompozyt, inżynieria tkankowa

Ubytki kostne spowodowane urazami, chorobami metabolicznymi kości, nowotworami, infekcjami i wrodzonymi wadami genetycznymi stanowią poważny problem medyczny dla lekarzy ortopedów¹. Wrodzone mechanizmy gojenia organizmu są niewystarczające, aby spontanicznie naprawić uszkodzenia kostne². W celu naprawy uszkodzonych tkanek szkieletowych wymagana jest interwencja kliniczna i użycie sztucznych materiałów kostnych. Zasadniczym problemem medycznym w naprawie dużych ubytków kostnych jest ich wypełnienie i stworzenie możliwości unaczynienia tkanki w celu dostarczenia tlenu, składników odżywczych oraz komórek³. Tkanka kostna jest drugą najczęściej przeszczepianą tkanką⁴. Konwencjonalne metody przeszczepów kostnych (autoprzeszczepy i alloprzeszczepy) często dają korzystne efekty terapeutyczne, ale mają ograniczenia, takie jak niewystarczająca ilość

tkanki dawcy, zachorowalność, powikłania chirurgiczne czy odrzucenie immunologiczne¹. Częstą chorobą tkanki kostnej jest również zapalenie przyzębia. Jest to chroniczna, destrukcyjna choroba zapalna wpływająca na tkanki podporowe przyzębia. Charakterystyczną cechą tej choroby, prowadzącą ostatecznie do utraty zęba, jest ubytek kości wyrostka zębodołowego⁵. Podczas przeprowadzonych badań mechanizmów zmian patologicznych w obrębie kości wykazano, że ich upośledzona zdolność naprawcza oraz niezrównoważone mikrośrodowisko w obrębie zmian patologicznych są głównymi przeszkodami w regeneracji uszkodzonej kości wyrostka zębodołowego. W związku z tym potrzebna jest nowatorska strategia terapeutyczna, która pobudzi regenerację kości wyrostka zębodołowego i jednocześnie będzie regulować mikrośrodowisko w obrębie tkanki objętej chorobą⁵.



Dr hab. n. farm. Michał MORITZ (ORCID: 0000-0003-1784-4325) w roku 2007 ukończył studia biotechnologiczne na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2008 r. studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2018 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości materiałów mezoporowatych, modelowanie procesów adsorpcji, systemy dostarczania substancji leczniczych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, adsorpcja substancji biologicznie czynnych.



Dr hab. n. farm. Małgorzata GESZKE-MORITZ (ORCID: 0000-0001-5643-0040) w roku 2008 ukończyła studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych, a w 2019 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na tym samym wydziale. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości kropek kwantowych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, zastosowania materiałów mezoporowatych w systemach dostarczania substancji leczniczych, adsorpcja związków biologicznie czynnych pochodzenia roślinnego.

*** Adres do korespondencji:**

Zakład Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych, Wydział Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, pl. Polskiego Czerwonego Krzyża 1, 71-251 Szczecin, tel.: (91) 815-10-12, e-mail: malgorzata.geszke.moritz@pum.edu.pl

Inżynieria tkankowa wzbudza duże zainteresowanie badaczy jako alternatywna metoda przeszczepiania kości. Celem inżynierii tkankowej jest tworzenie nowej tkanki kostnej o normalnej funkcji przy użyciu kombinacji biomateriałów, substancji biologicznie czynnych i komórek¹. Sztuczne biomateriały stosowane w procesie regeneracji kości powinny charakteryzować się biokompatybilnością, osteoprzewodnictwem (zdolnością materiału do zapewnienia dogodnego środowiska w celu tworzenia nowej kości), biodegradowalnością i wytrzymałością mechaniczną⁴. Ponadto biomateriały stosowane w inżynierii tkanki kostnej muszą posiadać właściwości angiogenne, sprzyjające tworzeniu nowych naczyń krwionośnych w obrębie chorej tkanki. Powoduje to, że zregenerowana tkanka uzyskuje wystarczającą ilość tlenu i składników odżywczych do swojego wzrostu². Regeneracja kości jest procesem złożonym. Pomimo znacznego postępu medycyny w dziedzinie bioinżynierii tkankowej, obecnie stosowane biomateriały wykazują niesatysfakcjonujące parametry biologiczne¹. W ciągu ostatnich dziesięcioleci opracowano różne materiały do przeszczepów kostnych lub naprawy kości, takie jak cementy kostne, hydrożele do wstrzykiwania lub bioaktywne rusztowania³. Spośród wszystkich materiałów stosowanych w medycynie regeneracyjnej kości szczególne zainteresowanie badaczy wzbudzają materiały oparte na fosforanach wapnia. Charakteryzują się one biokompatybilnością i bioaktywnością. Przykładem takiej substancji jest hydroksyapatyt, który odznacza się jednak słabymi właściwościami mechanicznymi (kruchość), znaczną gęstością oraz powolną biodegradacją⁴. Powoduje to istotne ograniczenia jego stosowania w ortopedii i chirurgii szczękowo-twarzowej. Obecnie przedmiotem badań jest opracowanie kompozytów łączących w sobie korzystne właściwości co najmniej dwóch rodzajów materiałów⁴.

Bioaktywne szkła (*bioactive glasses*) to substancje krzemionkowe o usieciowanej strukturze zawierające tlenek wapnia i fosforany (skład chemiczny $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ w zmiennych proporcjach), które charakteryzują się osteoprzewodnictwem, biodegradowalnością, właściwościami mineralizacji i wiązania międzycząsteczkowego. Dzięki wspomnianym właściwościom stosowane były do naprawy złamań kości i regeneracji tkanki kostnej¹. Substancje te mogą tworzyć warstwę apatytu przypominającego składem kość. Oprócz jonów wapnia i ortofosforanów, które są uwalniane z warstwy hydroksyapatytu, bioaktywne szkła uwalniają również krzemiany biorące udział we wczesnych etapach tworzenia i mineralizacji tkanki kostnej⁶. Materiały wypełniające oparte na bioaktywnych szklach stosowane są w stomatologii, ponieważ umożliwiają tworzenie wiązań chemicznych bezpośrednio z sąsiednimi tkankami oraz zapewniają odpowiedni odczyn środowiska w miejscu stosowania (pH ponad 5,5)². Ponadto właściwości bioaktywnego szkła można modyfikować poprzez wprowadzanie do jego struktury substancji domieszkujących. Proces domieszkowania ma na celu poprawę jego właściwości mechanicznych

i biologicznych, takich jak promowanie procesu angiogenezy, zapewnienie aktywności przeciwbakteryjnej, migracji komórek kostnych, proliferacji i różnicowania, a także zmniejszenia reakcji zapalnej. Możliwe jest domieszkowanie bioaktywnego szkła związkami nieorganicznymi (np. jonami srebra, magnezu czy cynku), jak i substancjami organicznymi, takimi jak białka, morfogenetyczne składniki kości, leki przeciwzapalne czy antybiotyki².

Nieco odmienną grupę substancji stosowanych w medycynie regeneracyjnej stanowią mezoporowate bioaktywne szkła (*mesoporous bioactive glass*). Łączą one w sobie właściwości konwencjonalnego bioaktywnego szkła oraz cechy materiałów mezoporowatych, wykazując zróżnicowaną, zazwyczaj dobrze rozwiniętą powierzchnię właściwą. Ponadto cechują się one biodegradowalnością i zdolnością do mineralizacji, co czyni je idealnymi nośnikami leków lub czynników wzrostu tkanek. Możliwe jest również otrzymanie mezoporowatych nanocząstek bioaktywnego szkła, co dodatkowo zwiększa ich powierzchnię właściwą i czyni je odpowiednimi wypełniaczami dla biomateriałów kompozytowych¹. Warto zaznaczyć, że substancje mezoporowate stanowią obszerną kategorię materiałów porowatych, reprezentowanych przez różne substancje chemiczne, takie jak tlenki metali⁷, węgiel⁸, krzemionka⁹, substancje organiczne¹⁰ oraz inne¹¹, których średnica porów mieści się z w przedziale¹² 2–50 nm. Jednak z medycznego punktu widzenia to właśnie mezoporowate bioaktywne szkła wapniowo-fosforanowe znajdują największe zastosowanie w medycynie regeneracyjnej¹³.

Przykłady zastosowań mezoporowatego bioaktywnego szkła i układów kompozytowych

Liu i współpr.¹⁴ opracowali typ rusztowania służącego regeneracji tkanki kostnej, który był aktywowany promieniowaniem z zakresu bliskiej podczerwieni (NIR). Układ terapeutyczny składał się z mezoporowatego bioaktywnego szkła zawierającego pochodną parathormonu oraz termoczułego hydrożelu modyfikowanego *N*-hydroksymetyloakrylamidem oraz pochodną poli(*N*-izopropylakryloamidu) jako substancją o właściwościach fototermicznych. Ekspozycja otrzymanego materiału na promieniowanie z zakresu bliskiej podczerwieni spowodowała przejście fazowe warstwy polimerowej, umożliwiając uwalnianie parathormonu z porów mezoporowatego bioaktywnego szkła. Opracowany układ dostarczania leku aktywowany promieniowaniem elektromagnetycznym zapewniał (model zwierzęcy-szczury) utrzymanie pożądanego stężenia substancji leczniczej w miejscach ubytków kostnych, przyczyniając się do stymulacji angiogenezy i aktywowania osteoblastów w celu ułatwienia i przyspieszenia przebudowy kości¹⁴. Inny układ dostarczania substancji czynnej do tkanki chorobowo zmienionej przedstawiła grupa badawcza Xu⁵. Autorzy opracowali system ciągłego uwalniania kwercetyny oparty na mezoporowatym bioaktywnym szkle.

Otrzymany układ dostarczania kwercetyny miał promować (w odróżnieniu od samej mineralnej matrycy) regenerację kości i stwarzać właściwe mikrośrodowisko immunologiczne w przypadku ubytku kości wyrostka zębodołowego przebiegającego ze stanem zapalnym przyzębia. Opracowany układ terapeutyczny ograniczał częstość wstrzykiwania kwercetyny, zapewniając jednocześnie korzystne efekty terapeutyczne. Ustawiczne dostarczenie substancji aktywnej do mikrośrodowiska przyzębia ogarniętego stanem zapalnym przywróciło zdolność osteo- i angiogeniczną komórek macierzystych więzadła przyzębia, indukowało regulację immunologiczną makrofagów i wywierało efekt osteoimmunomodulujący⁵.

Richter i współpracownicy¹⁵ zastosowali połączenie cementów fosforanowo-wapniowych z cząstkami mezoporowatego bioaktywnego szkła w terapii rozszczepu zębodołu. Wykazano, że obecność mezoporowatego bioaktywnego szkła w sporządzonej paście przyczyniła się do zwiększonej degradacji rusztowania kostnego (model zwierzęcy-szczur), niezbędnego w procesie przyjęcia autologicznego przeszczepu kości. Dodatkowo, aby wspomóc tworzenie nowej tkanki kostnej, mezoporowate szkło zmodyfikowano pożywką otrzymaną w warunkach hipoksji, pochodzącą z komórek zrębu szpiku kostnego szczura. Otrzymane rusztowania zapewniły lepszą proliferację komórek, przyczyniając się do wzrostu objętości kości¹⁵.

Chen i współpracownicy³ opisali nowatorską metodę otrzymywania w technologii druku 3D rusztowania opartego na mezoporowatym bioaktywnym szkle zawierającym tetrametylopirazynę i ikarynę w celu zwiększenia unaczynienia i regeneracji tkanki kostnej. Wyniki badań *in vitro* przeprowadzone przez autorów potwierdziły, że system może znacznie zwiększyć wydzielanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ułatwiając w ten sposób inicjowanie procesu angiogenezy w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej. Potwierdzono również, że opracowane rusztowanie tkanek może promować osteogeniczne różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego szczura. Ponadto wykazano w warunkach *in vivo*, że opracowany układ zwiększał unaczynienie i przyspieszał gojenie się ubytków kości czaszki (model zwierzęcy-myszy)³.

Warto zaznaczyć, że poważnym problemem podczas zabiegów chirurgicznych są zakażenia kości, które w ostateczności mogą prowadzić nawet do amputacji kończyny. Aby zapobiec tym powikłaniom, opracowuje się rusztowania tkanek o właściwościach przeciwbakteryjnych i wspomagających osteointegrację. Zastosowanie implantów ortopedycznych umożliwiających równoczesne dostarczenie antybiotyku pozwala zwiększyć skuteczność terapii, przyspieszyć gojenie się ran, zapewnić odpowiedni zrost kostny, zmniejszyć dawkę i ograniczyć częstość podania leku¹⁶.

Skwira i współpracownicy⁶ opracowali system dostarczania leków przeznaczony do implantacji, będący formą rusztowania celem miejscowego leczenia zapalenia kości i szpiku. W ukła-

dzie tym zastosowano połączenie kolagenu typu I, mezoporowatej krzemionki zawierającej zaadsorbowaną cyprofloksacynę (antybiotyk) oraz bioaktywne szkło. Mezoporowatą krzemionkę zawierającą antybiotyk zmodyfikowano poli-dimetylosiloksanem w celu przedłużenia uwalniania leku, zaś bioaktywne szkło pełniło funkcję środka o działaniu remineralizującym. Zaobserwowano, że opracowany system terapeutyczny zapewniał uwalnianie cyprofloksacyny przez 80 dni, zapobiegał rozwojowi biofilmu bakteryjnego oraz indukował tworzenie hydroksyapatytu. Wykazano również, że mezoporowata struktura rusztowań sprzyjała adhezji osteoblastów, infiltracji i proliferacji komórek⁶.

Sanchez-Salcedo i współpracownicy¹⁷ również opracowali materiał wykazujący właściwości przeciwbakteryjne. Autorzy ocenili skuteczność regeneracji tkanki kostnej oraz właściwości przeciwbakteryjne nanocząstek składających się z mezoporowatego bioaktywnego szkła krzemionkowo-wapniowo-fosforanowego zawierającego kurkuminę oraz dodatek 2,5 lub 4% tlenku cynku. Wykazano aktywność przeciwbakteryjną otrzymanego nośnika wobec *S. aureus*. Ograniczenie wzrostu mikroorganizmów tłumaczono synergicznym działaniem jonów cynku oraz kurkuminy. Opracowany układ terapeutyczny poza działaniem przeciwbakteryjnym zapewniał również proces regeneracji tkanki kostnej¹⁷. Przeciwbakteryjne właściwości mezoporowatego bioaktywnego szkła były także przedmiotem prac Ananda i współpracownicy¹⁸. Autorzy zbadali wpływ domieszkowania szkła krzemionkowo-wapniowo-fosforanowego jonami magnezu oraz miedzi na jego właściwości przeciwbakteryjne (*E. coli*, *S. aureus*). Wykazano tutaj, że domieszkowanie mezoporowatego szkła jonami metali do granicy zawartości 2% molowych zapewnia właściwości przeciwbakteryjne przy jednoczesnym skutecznym procesie regeneracji tkanek, co przejawiało się zadowalającą proliferacją komórek¹⁸. Z kolei Zhang i współpracownicy¹ zbadali wpływ domieszek jonów litu i kobaltu na właściwości regeneracyjne nanocząstek mezoporowatego bioaktywnego szkła. Autorzy pracy wykazali, że mezoporowata struktura nośnika sprzyjała powstawaniu hydroksyapatytu i zapewniała spowolnione uwalnianie jonów metali. Podczas przeprowadzonych badań *in vitro* wykazano, że badany materiał promował proces angiogenezy z zastosowaniem ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej HUVEC (*human umbilical vein endothelial cells*) i proosteogeniczne właściwości komórek zrębu szpiku kostnego szczura BMSC (*bone marrow stromal cells*). Ponadto stwierdzono, że otrzymane nanocząstki odznaczały się właściwościami przeciwbakteryjnymi wobec bakterii *S. aureus* i *E. coli*¹.

Znane są również połączenia mezoporowatego aktywnego szkła z substancjami o charakterze polimerowym, które stanowią podłoże oraz środek wiążący, umożliwiający niekiedy otrzymanie danego preparatu. Wu i współpracownicy¹⁹ opracowali kompozytowy hydrożel przeznaczony do wstrzykiwań, który imitować miał naturalny krążek międzykręgowy. W opracowanym układzie porowate bioaktywne szkło pełniło nie

tylko funkcję wzmacniającą hydrożel (składnik konsystencjotwórczy), ale także posłużyło jako nośnik dla melatoniny w celu złagodzenia stresu oksydacyjnego wywołanego przez interleukinę IL-1 β . Opracowany system zapewniał przedłużone uwalnianie melatoniny i powodował złagodzenie stanu zapalnego związanego z patologią zwyrodnienia krążka międzykręgowego¹⁹). Matos i współpr.²) wyprodukowali nanowłókna poliwinylolopirolidonu zawierające nanocząstki mezoporowatego bioaktywnego szkła krzemionkowo-wapniowo-fosforanowego (zawierającego 80% Si, 15% Ca i 5% P). Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wskazywały, że otrzymane nanowłókniste maty mogą stanowić cenny materiał do potencjalnego zastosowania w bioinżynierii tkankowej. Otrzymany preparat charakteryzował się znikomą cytotoksycznością, szybką degradacją i odpowiednią zdolnością pęcznienia²). Z kolei inny zespół badaczy²⁰) opracował rusztowanie do regeneracji tkanki kostnej oparte na mezoporowatych mikrosferach forsterytowych (ortokrzemian magnezu) powleczonych otoczką żelatynową. Autorzy wskazali, że mezoporowate mikrosfery krzemianu magnezu po 21-dniowej inkubacji w sztucznym płynie ustrojowym (*simulated body fluid*) skutecznie promowały w warunkach *in vitro* tworzenie się warstwy apatytu przypominającego składem tkankę kostną. Ponadto otrzymany materiał wykazywał zgodność (cytocompatybilność) z linią komórkową MG63, zaś żelatynowa powłoka zwiększała osteogeniczne różnicowanie komórek²⁰). Trzaskowska i współpr.⁴) otrzymali mezoporowate nanokompozytowe granulki polimerowo-ceramiczne w celu wypełniania drobnych ubytków kostnych oraz stymulowania procesu regeneracji tkanek. Granulki te zostały przygotowane przy użyciu nanohydroksyapatytu oraz organicznej matrycy stanowiącej mieszaninę agarozy z chitozaniem lub kurdlanu z chitozaniem stanowiącej spoiwo dla ceramicznej (hydroksyapatyt) części kompozytu. Podczas przeprowadzonych badań z zastosowaniem linii komórkowych wykazano, że wszystkie warianty kompozytów były nietoksyczne wobec linii mysich komórek preosteoblastów. Materiały o największym „potencjale” biomedycznym uzyskano, stosując 5% w/v agarozy, 2% w/v chitozanu oraz 50% lub 70% w/v nanohydroksyapatytu. Otrzymany materiał ma znaleźć zastosowanie w ortopedii i chirurgii szczękowo-twarzowej⁴). Zespół badaczy Borges²¹) przeprowadził optymalizację składu rusztowań kostnych składających się z mezoporowatego bioaktywnego szkła, mezoporowatego hydroksyapatytu lub mieszaniny obu tych materiałów oraz chitozanu jako środka wiążącego. Przeprowadzone studia wykazały wysoce porowatą strukturę otrzymanych matryc. Uwzględniając morfologię i właściwości mechaniczne przygotowanych formułek, stwierdzono, że preparaty zawierające 75% mezoporowatego bioaktywnego szkła lub 50% równowagowej mieszaniny bioaktywnego szkła i hydroksyapatytu charakteryzowały się najlepszymi właściwościami mechanicznymi. Ponadto wszystkie otrzymane formuły nie wykazywały cytotoksyczności wobec linii komórkowej Saos-2. Autorzy zapewniają o potencjalne skuteczności otrzymanego kompozytu w inżynierii tkankowej²¹).

Podsumowanie

Mezoporowate bioaktywne szkła to substancje łączące w sobie unikatowe właściwości bioaktywnego szkła (biokompatybilność) oraz cech materiałów mezoporowatych (rozwinęta powierzchnia). Największe znaczenie mają mezoporowate szkła krzemionkowo-wapniowo-fosforanowe ze względu na tworzenie na swojej powierzchni hydroksyapatytu, co czyni je materiałem mającym zastosowanie w procesie leczenia złamań i regeneracji tkanki kostnej. Porowatość tych substancji sprawia, że mogą one także pełnić funkcję nośników substancji leczniczych, czynników wzrostu tkanek, jonów metali czy innych substancji wspomagających gojenie ubytków kostnych. Mezoporowate bioaktywne szkła stosowane są także w formie połączeń z substancjami o charakterze polimerowym, co znacznie zwiększa zakres ich zastosowań.

Publikację sfinansowano ze środków MEiN (w 2024 r.) w ramach projektu nr WFB-406/S/2024 realizowanego na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Otrzymano: 15-09-2024

Zrecenzowano: 16-09-2024

Zaakceptowano: 17-09-2024

Opublikowano: 21-10-2024

LITERATURA

- [1] X. Zhang, K. Nan, Y. Zhang, K. Song, Z. Geng, D. Shang, L. Fan, *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2024, **11**, 1288393.
- [2] R.J.R. Matos, J.C. Silva, P.I.P. Soares, J.P. Borges, *Biomimetics* 2023, **8**, 206.
- [3] J. Chen, S. Liao, Y. Kong, B. Xu, J. Xuan, Y. Zhang, *Mater. Design* 2023, **232**, 112089.
- [4] M. Trzaskowska, V. Vivcharenko, W. Franus, T. Goryczka, A. Barylski, A. Przekora, *Molecules* 2023, **28**, 5238.
- [5] S.-Y. Yang, Y. Hu, R. Zhao, Y.-N. Zhou, Y. Zhuang, Y. Zhu, X.-L. Ge, T.-W. Lu, K.-L. Lin, Y.-J. Xu, *J. Nanobiotechnol.* 2024, **22**, 94.
- [6] A. Skwira, A. Szewczyk, J. Barros, M. Laranjeira, F.J. Monteiro, R. Sądej, M. Prokopowicz, *Int. J. Pharm.* 2023, **645**, 123408.
- [7] X. Yang, Y. Deng, H. Yang, Y. Liao, X. Cheng, Y. Zou, L. Wu, Y. Deng, *Adv. Sci.* 2023, **10**, 2204810.
- [8] Y. Zhang, Z. Li, Z. Zhao, Y. Li, Z. Liu, S. Sun, *Carbon* 2023, **212**, 118121.
- [9] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 1542.
- [10] M. Hefayathullah, S. Singh, V. Ganesan, G. Maduraiveeran, *Adv. Colloid Interface Sci.* 2024, **331**, 103210.
- [11] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mater. Sci. Eng. C* 2015, **49**, 114.
- [12] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouqu erol, T. Siemieni ska, *Pure Appl. Chem.* 1985, **57**, 603.
- [13] Y. Cui, S. Hong, W. Jiang, X. Li, X. Z. X. He, J. Liu, K. Lin, L. Mao, *Bioactive Materials* 2024, **34**, 436.
- [14] S. Liu, Z. Han, J.-N. Hao, D. Zhang, X. Li, Y. Cao, J. Huang, Y. Li, *Bioactive Mater.* 2023, **26**, 1.
- [15] R.F. Richter, C. Vater, M. Korn, T. Ahlfeld, M. Rauner, W. Pradel, B. Stadlinger, M. Gelinsky, A. Lode, P. Korn, *Bioactive Mater.* 2023, **28**, 402.
- [16] J. Sui, Y. Ding, M. Chen, G. Wang, C. Ding, S. Liu, H. Tang, S. Xu, H. Zhang, *Mater. Design* 2023, **231**, 112066.
- [17] S. S anchez-Salcedo, C. Heras, D. Lozano, M. Vallet-Reg , *Acta Biomater.* 2023, **166**, 655.
- [18] A. Anand, H. Ka nkov , Z. H ajovsk , D. Galusek, A.R. Boccaccini, D. Galuskov , *J. Mater. Chem. B* 2024, **12**, 1875.
- [19] R. Wu, L. Huang, Q. Xia, Z. Liu, Y. Huang, Y. Jing, J. Wang, H. Ding, C. Zhu, Y. Song, L. Liu, L. Zhang, G. Feng, *Mater. Today Bio* 2023, **22**, 100731.
- [20] K. Mohagheghiyani, H. Mokhtari, M. Kharaziha, *Ceram. Int.* 2024, **50**, 13526.
- [21] A.S. P dua, L. Figueiredo, J.C. Silva, J.P. Borges, *Progress Biomater.* 2023, **12**, 137.