



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Les traductions des **Comptes Rendus**

Géoscience

Sciences de la Planète

Le verre comme biomatériau : stratégies d'optimisation des verres bioactifs pour les applications cliniques

Article traduit par Romain Dziegielinski

Date de publication : 2023-12-11

<https://doi.org/10.5802/crgeos.134-fr>

Résumé : Les verres bioactifs ont été les premiers matériaux synthétiques à se lier aux tissus du corps humain, ce qui les rend idéaux pour remplacer et régénérer les os. Depuis leur premier développement il y a plus d'un demi-siècle, beaucoup de nouvelles compositions de verre bioactif ont été mises au point pour la médecine et la dentisterie. Cet article examine les différentes stratégies de conception employées au fil des ans ainsi que les aspects de la structure du verre pertinents pour l'optimisation des performances des verres bioactifs. Les séries statistiques de composition ont permis d'obtenir une vue d'ensemble des différentes compositions et de leurs propriétés. Depuis l'amélioration des techniques d'analyse structurale, en particulier la RMN à l'état solide, nous pouvons directement relier plusieurs propriétés des verres bioactifs à la structure atomique, c'est-à-dire à l'arrangement spatial des atomes. Cette compréhension détaillée de l'impact de la composition et de la structure sur les propriétés des verres bioactifs nous permet de minimiser le nombre de compositions dans les tests précliniques et cliniques nécessaires pour confirmer des réponses tissulaires positives.

Mots-clés : Verres bioactifs, Structure du verre, Développement de biomatériaux, Verre, Optimisation de propriété, Analyse de la régression


Article original :

Delia S. Brauer;

Leena Hupa, "Glass as a biomaterial: strategies for optimising bioactive glasses for clinical applications".

Comptes Rendus Géoscience, vol. 354, Special Issue S1 (2022), p. 185-197. <https://doi.org/10.5802/crgeos.134>

Les traductions des *Comptes Rendus* sont mises à disposition du public dans un but d'accessibilité mais n'ont pas reçu de validation scientifique avant leur publication, seule la publication initiale engage la responsabilité de l'Académie des sciences. Le projet Traduction des *Comptes Rendus* est soutenu par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et par la délégation à la langue française et aux langues de France du ministère de la Culture.

 This translation is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

1. Introduction

Il y a plus d'un demi-siècle, Hench et al. [1971] ont développé la première composition de verre bioactif, appelée plus tard Bioglass 45S5. Ce matériau est généralement considéré comme le point de départ de l'ensemble du domaine des matériaux bioactifs [Jones 2013], qui comprend, outre les verres, d'autres matériaux tels que la vitrocéramique [Vogel et Höland 1987], la céramique et même certains métaux tels que le titane prétraité [Kim et al. 1997]. Bioglass 45S5 se compose de 46,1 SiO₂, 2,6 P₂O₅, 26,9 CaO et 24,4 Na₂O (en pourcentages molaires; composition souvent citée en pourcentages pondéraux : 45 SiO₂, 6 P₂O₅, 24,5 CaO et 24,5 Na₂O). Larry Hench a sélectionné les composants pour de bonnes raisons : Na, Ca et P sont tous des éléments physiologiques naturellement présents dans le corps humain, et Si est un élément essentiel présent dans le corps à de faibles concentrations. Son raisonnement était qu'un matériau composé de ces éléments s'intégrerait bien au corps et ne serait pas encapsulé dans du tissu fibreux interfacial [Hench 2006]. C'était le point de départ naturel, et les résultats ultérieurs lui ont prouvé qu'il avait raison : Bioglass 45S5 est devenu le premier matériau synthétique à former une liaison intégrée avec les tissus du corps humain, y compris non seulement les os [Hench et Paschall 1973], mais aussi les tissus mous [Hench 1991]. Il a en outre été montré que les ions, en particulier les espèces de silice solubles, libérés du verre stimulaient la prolifération des ostéoblastes [Xynos et al. 2000] et régulé à la hausse divers gènes ostéoblastiques, y compris certains impliqués dans le métabolisme et l'homéostasie osseuse [Xynos et al. 2001]. L'intégration avec les tissus corporels est possible grâce à une couche de surface d'apatite biomimétique qui se forme lorsque Bioglass 45S5 est en contact avec des solutions physiologiques, et à laquelle les cellules corporelles, telles que les ostéoblastes, adhèrent et prolifèrent [Hench et Paschall 1973].

Malgré le raisonnement compositionnel de Hench, le développement du Bioglass 45S5 peut être décrit, dans une certaine mesure, comme une supposition éclairée. Larry Hench lui-même a souvent raconté comment ses recherches sur la recherche de compositions de verre adaptées aux matériaux d'implants ont été déclenchées par une rencontre fortuite avec un colonel de l'armée américaine [Hench 2006]. Ce colonel savait par expérience pendant la guerre du Vietnam que de nombreux soldats blessés perdaient leurs membres simplement parce que leur corps rejetait les matériaux d'implants disponibles à l'époque, et il a mis au défi Larry Hench d'utiliser ses connaissances en science du verre pour développer un matériau qui serait accepté par le corps humain. Larry Hench a relevé ce défi et, après avoir assuré la liaison avec des collègues du domaine médical, a demandé avec succès un financement de l'armée américaine et s'est lancé dans un projet de recherche qui aboutirait au Bioglass 45S5. Il n'y avait cependant aucun travail antérieur sur lequel s'appuyer, aucun autre matériau synthétique connu, inorganique ou organique, connu pour se lier chimiquement aux tissus corporels. Aujourd'hui, des chercheurs de nombreux domaines, notamment la biologie cellulaire, la médecine, la biomédecine ou la dentisterie, recherchent activement des verres bioactifs. Néanmoins, ce sont des scientifiques et des ingénieurs en matériaux tels que Larry Hench lui-même, un ingénieur en céramique, que nous devons remercier pour avoir développé les premiers verres bioactifs [Hench 2006].

L'optimisation du verre bioactif reste un sujet d'actualité, même cinquante ans après les premières études réussies. La raison du succès du développement des compositions de verre bioactif est enracinée dans leur nature vitreuse, car les verres sont d'excellents solvants pour presque tous les éléments. Les propriétés du verre dépendent des éléments inclus, de leurs concentrations et de la structure atomique résultante. Aujourd'hui, le développement de nouveaux implants bioactifs à base de verre est hautement interdisciplinaire et en partie guidé par notre meilleure compréhension des rôles de divers éléments dans les processus cellulaires. Les premiers verres bioactifs étaient constitués de cinq éléments Na, Ca, Si, P et O; aujourd'hui, plus de 30 éléments ont été étudiés pour leurs effets thérapeutiques potentiels dans les verres destinés aux implants [Hoppe et al. 2011; Hupa et Karlsson 2017].

Les verres bioactifs de type Hench sont des verres de silicate contenant souvent de plus petites quantités d'un deuxième formateur de verre, de phosphate ou de borate. Essentiellement, le choix des principaux composants vitrifiants dans les verres bioactifs repose sur notre compréhension de la chimie et de la technologie des verres silicate sodocalcique conventionnels. En outre, les progrès récents de la biologie moléculaire ont en-

couragé les chercheurs à explorer si les dopants peuvent apporter des avantages supplémentaires pour la régénération tissulaire. Cependant, l'augmentation du nombre d'éléments dans les verres bioactifs nécessite une compréhension détaillée de la structure du verre et de son impact sur les propriétés pour trouver et optimiser la composition la plus appropriée pour une application clinique spécifique.

Les compositions de verre bioactif sélectionnées doivent non seulement fournir les propriétés souhaitées pour le dispositif lorsqu'elles sont en contact avec le corps humain, mais le choix de la composition doit également permettre une production économique et fiable du matériau. Cette revue discute des différentes approches adoptées lors du développement et de l'optimisation des compositions de verre bioactif. L'accent est mis sur l'impact des techniques d'analyse structurale pour fournir une compréhension de la structure du verre bioactif au niveau atomique et de la modélisation de la composition en tant qu'outil puissant pour adapter de nouvelles compositions de verre bioactif.

2. Développement du verre basé sur des séries statistiques

Lors de l'optimisation des compositions de verre bioactif pour une application particulière, des études expérimentales approfondies sont nécessaires pour confirmer que les compositions, qui sont généralement multicomposantes, sont adaptées à l'usage, en particulier en ce qui concerne les interactions matériau/tissu. Cela comprend des études telles que la dégradation *in vitro*, la minéralisation et la libération d'ions [Nommeots-Nomm et al. 2020], diverses études sur la culture cellulaire [Jablonská et al. 2020] et, in fine, des expérimentations animales et des études cliniques. Outre ces propriétés chimiques et biomédicales, les propriétés physiques du verre doivent également être prises en compte, et le traitement à haute température du verre dans la forme de produit souhaitée est un défi supplémentaire. Par exemple, les verres bioactifs dérivés de la fusion utilisés cliniquement sont sujets à la dévitrification en raison de leur faible teneur en formateurs de réseau de verre. Ici, l'intérêt actuel pour le développement de constructions poreuses tridimensionnelles (généralement appelées « échafaudages ») et de produits à base de fibres qui imitent la structure des tissus tels que la matrice extracellulaire a appelé à des compositions de verre bioactif qui permettent un traitement flexible à haute température sans compromettre les propriétés de bioactivité. Une fois que les expériences ont été effectuées sur un ensemble suffisamment grand d'échantillons, les routines d'optimisation informatisées offrent un moyen de trouver des compositions qui satisfont un ensemble de propriétés prédéterminées [Vedel et al. 2009; Westerlund et al. 1983], et des modèles statistiques ou autres décrivant les relations propriété/composition sont des outils utiles pour l'optimisation de la composition.

Les propriétés des verres bioactifs ont été caractérisées dans de nombreuses études. Les études systématiques *in vivo* de Hench et de ses collègues ont identifié des plages de composition dans le système $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ qui se sont chimiquement liées aux os et aux tissus mous [Hench et Wilson 1984]. En outre, plusieurs études systématiques discutent de l'impact de la substitution progressive d'un élément à un autre sur les propriétés des verres bioactifs commerciaux bien connus tels que le Bioglass 45S5 [Blochberger et al. 2015; O'Donnell et al. 2010; Tylkowski et Brauer 2013] ou BonAlive S53P4 [Massera et al. 2012; Massera et Hupa 2014; Wang et al. 2017]. Ces études avec des analyses structurales (discutées plus loin ci-dessous) visent à identifier l'effet d'un composant en verre particulier sur les propriétés du verre bioactif. L'effet des substitutions ioniques est discuté en détail dans la section 4.

Pour l'optimisation du verre par analyse de régression, aucun changement systématique (tel que le remplacement d'un élément par un autre) n'est nécessaire. Au lieu de cela, un ensemble suffisamment grand de compositions est nécessaire pour décrire mathématiquement la relation composition/propriété. Ici, ces séries compositionnelles sont décrites comme « statistiques », car elles comprennent la variation de plusieurs composants ou potentiellement de tous les composants. Dans cette approche, l'impact de chaque composant sur les propriétés du verre a été estimé en utilisant des fonctions linéaires de la composition molaire dans certaines limites de composition. Étant donné que chaque constituant a un effet spécifique sur chaque propriété,

la prédiction des performances globales du verre exige que toutes les propriétés pertinentes puissent être exprimées en fonction de la composition. Au fil des ans, plusieurs relations composition/propriétés ont été développées pour diverses propriétés des verres sodocalciques conventionnels, comme décrit dans divers manuels [Musgraves et al. 2019; Scholze 1991].

Dans le groupe de Kaj Karlsson à l'Université Abo Akademi de Turku, en Finlande, cette approche de régression a été utilisée avec succès dans la conception de verres bioactifs. Andersson et al. [1990] ont utilisé 16 compositions statistiquement sélectionnées dans le système 46-65,5 SiO₂, 15-30 Na₂O, 11-25 CaO, 0-8 P₂O₅, 0-3 Al₂O₃ et 0-3 B₂O₃ (en % en poids) pour étudier l'impact de la composition de verre sur la liaison osseuse lorsqu'elle est implantée dans le tibia de rat pendant huit semaines. De plus, le type de contact osseux a été évalué pour chaque composition. De plus, ils ont mesuré la perte de poids *in vitro* et analysé la qualité des couches superficielles riches en silice et en hydroxyapatite formées lors de l'immersion *in vitro*. Sur la base de ces caractéristiques, les verres ont été divisés en groupes de capacité de liaison osseuse comparable, qui a été évalué par une valeur numérique (allant de 1 à 6) et appelé le nombre de réaction (RN). Cette approche a permis de quantifier les combinaisons de propriétés pour réaliser un modèle de dépendance à la composition pour la bioactivité. Andersson et al. ont utilisé l'analyse de régression des observations pour décrire RN en fonction de la composition du verre donnée en pourcentages pondéraux (1). L'idée était d'utiliser ce calcul pour sélectionner des compositions prometteuses supplémentaires sans avoir à passer par l'ensemble complet des caractérisations expérimentales pour de grands ensembles de compositions de verre. Au lieu de cela, seules les compositions donnant des valeurs RN de 5 ou plus ont été supposées répondre aux critères de bioactivité et de liaison osseuse et seraient testées expérimentalement.

$$\begin{aligned} \text{RN} = & 88.3875 - 0.0116272 \text{SiO}_2 - 0.980188 \text{Na}_2\text{O} \\ & - 1.12306 \text{CaO} - 1.20556 \text{P}_2\text{O}_5 \\ & - 0.0560527 (\text{B}_2\text{O}_3)^2 - 2.08689 \text{Al}_2\text{O}_3. \end{aligned} \quad (1)$$

Ici, SiO₂, Na₂O, etc. se réfèrent aux pourcentages en poids de l'oxyde dans la composition de verre. Ceci et d'autres modèles de propriété similaires [Andersson et al. 1988] visaient à trouver et à sélectionner de nouvelles compositions de verre bioactif ayant les propriétés souhaitées. Fait intéressant, une composition de cette série statistique s'est avérée avoir des propriétés *in vivo* très prometteuses, et elle a ensuite été testée avec grand succès dans plusieurs études cliniques. Aujourd'hui, nous connaissons cette composition sous le nom de S53P4, un verre disponible dans le commerce sous le nom de BonAlive et approuvé pour plusieurs applications cliniques [Jones et al. 2016; Lindfors 2009; Lindfors et al. 2010; Lindfors 2011].

Brink et ses co-auteurs ont utilisé une approche similaire d'une série statistique de 26 compositions dans le système Na₂O-K₂O-MgO-CaO-B₂O₃-P₂O₅-SiO₂ pour établir l'impact de la composition du verre sur le traitement à haute température [Brink 1997b] et les propriétés *in vivo* [Brink et al. 1997] de verres bioactifs. Les premiers verres bioactifs ont spontanément cristallisé lors d'un traitement à haute température, ce qui a rendu difficile le frittage des verres en échafaudages poreux ou l'étirage de fibres continues. On a supposé que K₂O et MgO amélioreraient les propriétés de travail à chaud de ces verres de silicate bioactif (39-70 % en poids de SiO₂), similaires à ce qui est connu pour les verres silico-sodo-calciques conventionnels. Al₂O₃ n'a pas été inclus dans cette série car il avait été démontré que des teneurs d'environ 2 % en poids dans le verre induisaient des effets indésirables sur la liaison osseuse [Andersson et al. 1993]. Les verres ont été étudiés dans le tibia de lapin pendant 8 semaines, après quoi la liaison osseuse a été évaluée et la présence de couches de surface riches en silice et en hydroxyapatite a été étudiée. Ces observations *in vivo* ont été notées par des valeurs numériques de 1 à 4, appelées indice d'activité de surface (ISA) et incluses par la suite dans une analyse de régression en fonction de la composition du verre en pourcentages pondéraux (2) [Brink et al. 1997].

$$\begin{aligned}
\text{ISA} = & -8.4 + 79.0 \frac{\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}}{\text{SiO}_2} - 1.8 \frac{(\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O})^2}{\text{SiO}_2} \\
& - 11.6 \frac{\text{MgO}}{\text{SiO}_2} - 9.2 \frac{\text{CaO}}{\text{SiO}_2} - 84.8 \frac{\text{B}_2\text{O}_3}{\text{SiO}_2} \\
& + 24.1 \frac{(\text{B}_2\text{O}_3)^2}{\text{SiO}_2} + 21.9 \frac{\text{P}_2\text{O}_5}{\text{SiO}_2} - 4.5 \frac{(\text{P}_2\text{O}_5)^2}{\text{SiO}_2}. \tag{2}
\end{aligned}$$

Les études *in vivo* des verres par Brink et al. [1997] comprenaient une composition combinant un très bon traitement à haute température avec une bioactivité *in vivo* similaire à celle de S53P4. Cette composition, connue sous le nom de 13–93, a depuis été utilisée pour de nombreuses études sur des échafaudages en verre bioactif 3D ou des fibres de verre [Fagerlund et al. 2012; Fu et al. 2008; Liu et al. 2011; Modglin et al. 2012; Niiranen et al. 2001; Paatola et al. 2001]. De plus, des verres bioactifs à base de borate ont été développés à partir de cette composition en remplaçant partiellement ou totalement SiO_2 par B_2O_3 [Brown et al. 2009], qui ont depuis été utilisés dans diverses études [Fu et al. 2010; George et Brow 2015; Lin et al. 2014] et ont obtenu avec succès l’approbation pour les demandes de soins des plaies [Buck 2020].

Plus tard, plusieurs autres modèles de régression de propriétés/composition ont été publiés pour décrire les propriétés physiques et *in vitro* de verres bioactifs supplémentaires [Arstila et al. 2008; Vedel et al. 2008; Zhang et al. 2009]. Vedel et al. [2009] ont utilisé ces modèles pour optimiser de nouveaux verres bioactifs aux propriétés prédéfinies. Ici, des verres bioactifs 45S5, S53P4 et 13–93 et certains des nouveaux verres optimisés ont été implantés dans le fémur de rat jusqu’à 8 semaines. Certains résultats de ces études *in vivo* ont ensuite été discutés par Fagerlund et al. [2013] et ont montré qu’en général, la libération d’ions *in vitro* à partir des verres et les valeurs calculées d’ARN et d’AIS étaient corrélées avec la formation de la couche réactionnelle observée *in vivo*. Ces résultats suggèrent que les modèles de régression fournissent des informations précieuses pour l’optimisation de la composition.

Une critique des modèles RN et ISA décrits ci-dessus est qu’ils sont basés sur la composition en pourcentages pondéraux. Si nous voulons relier les résultats de ces études à la structure du verre atomique, l’utilisation de modèles basés sur la composition molaire du verre (c’est-à-dire les pourcentages molaires) serait beaucoup plus perspicace. Cela pourrait même nous permettre de comprendre pourquoi les différents composants du verre affectent l’équation de régression comme ils le font. Cependant, l’idée de ces modèles de régression était de les utiliser dans une routine informatisée pour l’optimisation de la composition, où l’utilisation de modèles basés sur le poids ne présentait aucun inconvénient par rapport aux modèles basés sur les pourcentages molaires. Un point supplémentaire à considérer est que ces modèles ne sont valables que pour la gamme de composition couverte par les composants inclus dans l’élaboration du modèle de régression. Cela soulève la question de savoir si de tels modèles sont vraiment prédictifs ou seulement descriptifs : s’ils semblent bien fonctionner pour décrire la relation composition/propriété des verres inclus, il reste à confirmer dans chaque cas s’ils sont également utiles pour nous aider à concevoir et sélectionner de nouvelles compositions bioactives. Un autre inconvénient de ces approches de régression relativement simples est qu’elles se concentrent sur une seule propriété du verre par équation. Si nous voulons combiner plusieurs propriétés à la fois, par exemple la bioactivité avec un bon traitement à haute température, des approches de régression plus sophistiquées peuvent offrir des avantages. À notre connaissance, cependant, aucune étude de ce type n’a été réalisée sur les verres bioactifs.

L’augmentation des quantités de données disponibles pour décrire les propriétés du verre affectant la fabrication du verre ainsi que les performances du verre dans l’application finale ouvre la voie à une optimisation améliorée de la composition. Des approches plus modernes pour optimiser les compositions de verre utilisent l’apprentissage automatique et l’intelligence artificielle pour concevoir de nouvelles compositions de verre et même des produits [Mauro 2018; Venugopal et al. 2021]. Jusqu’à présent, cette approche n’a pas été beaucoup utilisée dans le domaine des verres bioactifs. Dans une étude, le comportement de dissolution des verres phosphatés pour des applications biomédicales a été décrit à l’aide de réseaux de neurones artificiels, ANN [Brauer et al. 2007] 2007 Comme ANN génère uniquement des modèles de boîtes noires, l’interprétation

d'une ANN n'est pas nécessairement facile. Pour cette raison, Echezarreta-Lopez et Landin [2013] ont utilisé une approche de logique neurofluzzy, qui combine les capacités d'apprentissage adaptatif ANN avec la représentation de logique floue à travers des règles simples telles que IF... PUIS les règles. Leur étude, qui constitue à notre connaissance la seule étude portant sur les verres bioactifs à base de silicate, a étudié les facteurs affectant l'activité antibactérienne du verre bioactif. Les auteurs ont collecté des données de la littérature, les combinant dans une grande base de données qu'ils ont ensuite analysée en utilisant la logique neurofuzzy. Leurs résultats montrent que, sur la base des données disponibles, l'activité antibactérienne du verre bioactif est principalement déterminée par la libération de cations de métaux alcalins du verre dans le milieu de culture et l'augmentation concomitante du pH. Les conditions microbiologiques telles que les milieux de culture et le temps n'ont pas eu d'impact significatif sur les résultats, à condition qu'elles soient adaptées à la culture des espèces bactériennes étudiées.

L'apprentissage automatique est un outil prometteur pour comprendre, concevoir et optimiser les verres bioactifs. L'une des raisons pour lesquelles il est utilisé avec parcimonie réside probablement dans le fait que de grands ensembles de données sont nécessaires. Dans les études sur les verres bioactifs, des ensembles relativement petits de différentes compositions sont généralement étudiés. Cela signifie que pour des analyses significatives utilisant des outils d'apprentissage automatique, les résultats de nombreuses études différentes doivent être combinés. Malheureusement, les conditions expérimentales lors de l'étude des verres bioactifs, *en particulier pour les expériences d'immersion in vitro* et de culture cellulaire, varient considérablement, ce qui soulève des doutes quant à la comparabilité réelle des résultats. Pour cette raison, les membres du comité technique 04—Bioglasses de la Commission internationale du verre ont récemment présenté une méthode unifiée pour effectuer des expériences d'immersion acellulaire sur des verres bioactifs [Maçon et al. 2015]. Idéalement, des approches plus standardisées pour caractériser d'autres propriétés du verre seront adoptées par la communauté du verre bioactif dans un proche avenir.

3. Les analyses structurales comme fondement de nouvelles stratégies de conception

Pendant longtemps, les analyses structurales détaillées ont été contraintes par le manque d'ordre périodique, c'est-à-dire cristallin, des verres dans leur structure. De nos jours, cependant, nous disposons de plusieurs outils analytiques pour étudier la configuration atomique des verres. En particulier, les progrès de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'état solide ont permis d'obtenir un aperçu détaillé de la structure du verre à courte portée et, dans une certaine mesure, à moyenne portée. Un avantage clé de la spectroscopie RMN à l'état solide est que le procédé examine un noyau spécifique à la fois (des exemples typiques dans la recherche sur le verre étant ^{29}Si , ^{31}P ou ^{11}B pour analyser les réseaux de verre mais aussi ^{19}F ou ^{23}Na), ce qui signifie que même dans les compositions à plusieurs composants, telles que celles de nombreux verres bioactifs, l'interprétation des données peut être beaucoup plus facile que, par exemple, pour la spectroscopie vibrationnelle. Combiné avec d'autres outils d'analyse structurale, y compris les spectroscopies Raman et infrarouge (IR) [Sawangboon et al. 2020] ainsi que des expériences de diffraction des rayons X et des neutrons [Martin et al. 2012] mais aussi la simulation informatique [Christie et al. 2011], nous pouvons maintenant avoir un aperçu de la façon dont les atomes de nombreux systèmes de verre bioactif sont organisés. Cela nous permet d'établir des relations structure/propriété en plus des relations composition/propriété discutées ci-dessus.

L'une des premières études structurales sur les compositions de verre bioactif par spectroscopie RMN à l'état solide a été réalisée par Lockyer et al. 1995 Leur principale conclusion était que le phosphate ne faisait pas partie d'un réseau de phosphosilicate (ou « squelette ») du verre mais était présent sous forme de groupes orthophosphates isolés. Cela a ensuite été confirmé par des études de spectroscopie RMN à l'état solide très détaillées utilisant du Bioglass 45S5 enrichi en ^{17}O et ^{29}Si [Pedone et al. 2010], bien que peu de spectroscopie RMN [Fayon et al. 2013] et des études de simulation informatique [Tilocca et Cormack 2007] ont trouvé de petites quantités de liaisons Si-O-P.

À peu près au même moment, Hill [1996], un scientifique des polymères de formation, visait à trouver un moyen de prédire si une composition de verre particulière serait bioactive ou non, et il a publié son point de vue sur la façon dont la bioactivité était liée non seulement à la composition du verre, mais aussi à la structure. Il a noté que le degré de polymérisation du réseau de silicate, qu'il a appelé « connectivité réseau » (NC), était particulièrement utile pour prédire la bioactivité d'un silicate ou d'un verre de phosphosilicate donné. Il convient de noter que dans la publication de Hill, les valeurs calculées de la NC sont incorrectes, très probablement parce que, au moment de la rédaction, Hill n'était pas au courant de l'étude de spectroscopie RMN à l'état solide de Lockyer et al. [1995] montrant que le phosphate présent dans les verres bioactifs était principalement de l'orthophosphate. Hill a donc supposé que tout le phosphate faisait partie du réseau de silicate connecté *via* des liaisons Si-O-P. Depuis lors, les calculs de NC en tenant compte ont été décrits à plusieurs reprises dans la littérature [Brauer et al. 2009; Brauer 2015; Hill et Brauer 2011].

Le raisonnement derrière l'approche de connectivité réseau est que les verres de silicate peuvent être décrits comme des polymères inorganiques, et que leurs propriétés, par exemple, leurs propriétés thermiques ou leur tendance à la cristallisation, sont déterminées dans une large mesure par le degré de polymérisation du réseau ou NC. Un réseau de silicate plus perturbé avec de fortes concentrations d'atomes d'oxygène non pontants (NBO) causées par de fortes concentrations de modificateurs facilite également l'intrusion d'eau, permettant ainsi le processus initial d'échange d'ions qui est une exigence pour la libération d'ions et la formation d'une couche superficielle d'apatite des verres bioactifs. L'importance de la NBO dans ce processus a été visualisée de manière impressionnante par des simulations informatiques [Tilocca et Cormack 2011]. Expériences de libération dynamique d'ions [Fagerlund et al. 2013] a mis en évidence des différences prononcées entre les verres bioactifs et les compositions de silicate conventionnelles et a illustré comment les verres à NC plus élevé (en raison de la teneur plus élevée en silice) libèrent moins d'ions mais les libèrent également plus lentement. Bien qu'il ne soit pas possible de définir une valeur seuil claire dans la NC au-dessus de laquelle la libération d'ions et la bioactivité sont entièrement entravées, les deux diminuent considérablement à mesure que la NC augmente [Brauer 2015].

Lors de la réalisation de substitutions ioniques dans un verre bioactif, le maintien d'une connectivité réseau constante permet de maintenir la bioactivité. Il permet également d'étudier l'impact des substitutions sur la bioactivité sans que cela ne soit affecté par les modifications de la NC. Ceci est plus facilement réalisé en effectuant des substitutions sur une base atomique (ou molaire) [O'Donnell et Hill 2010]. Sur la base de ce principe, une version partiellement substituée au strontium de Bioglass 45S5 a été développée, qui a ensuite été commercialisée sous le nom de StronBone™ [Jones et al. 2016; O'Donnell et al. 2010]. La nécessité de maintenir une NC constante a également été illustrée dans des études sur l'augmentation des teneurs en phosphate dans les verres bioactifs afin d'augmenter le taux de formation de couche superficielle d'apatite *in vitro* [Hill et Brauer 2011; O'Donnell et al. 2008, 2009] et sur l'incorporation de fluorure afin d'optimiser les verres bioactifs pour les applications de santé dentaire et bucco-dentaire [Brauer et al. 2009; Gentleman et al. 2013]. En combinaison [Mneimne et al. 2011], ces études ont abouti au développement d'un verre bioactif (BioMin®) pour application dans les dentifrices [Jones et al. 2016].

La figure 1 montre la dépendance compositionnelle et structurale du contact osseux *in vivo* des verres bioactifs dans le système $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ à 8 semaines d'implantation dans le tibia de lapin [Brink et al. 1997]. Si nous regardons l'ensemble des données (Figure 1 a), nous observons une tendance à la diminution du contact osseux avec l'augmentation de la fraction molaire de silice et la diminution de la fraction molaire de modificateur. Un certain écart par rapport à cette tendance est susceptible d'être causé par les effets structurels du bore présent dans certains verres, qui peuvent être présents dans une coordination triple et quadruple et, par conséquent, affectent le degré global de polymérisation du réseau. Si nous ne regardons que les compositions sans borate (Figure 1b), la tendance est plus claire. La figure 1c illustre comment le contact osseux *in vivo* diminue avec la NC (calculé pour les verres sans borate uniquement, car aucune information structurale n'était disponible pour les verres contenant du borate). Les grandes barres d'erreur proviennent des variations du type de modificateur présent ainsi que de la variation normale au cours des études impliquant des systèmes vivants. Dans la figure 1d, la variation des réactions de surface du verre

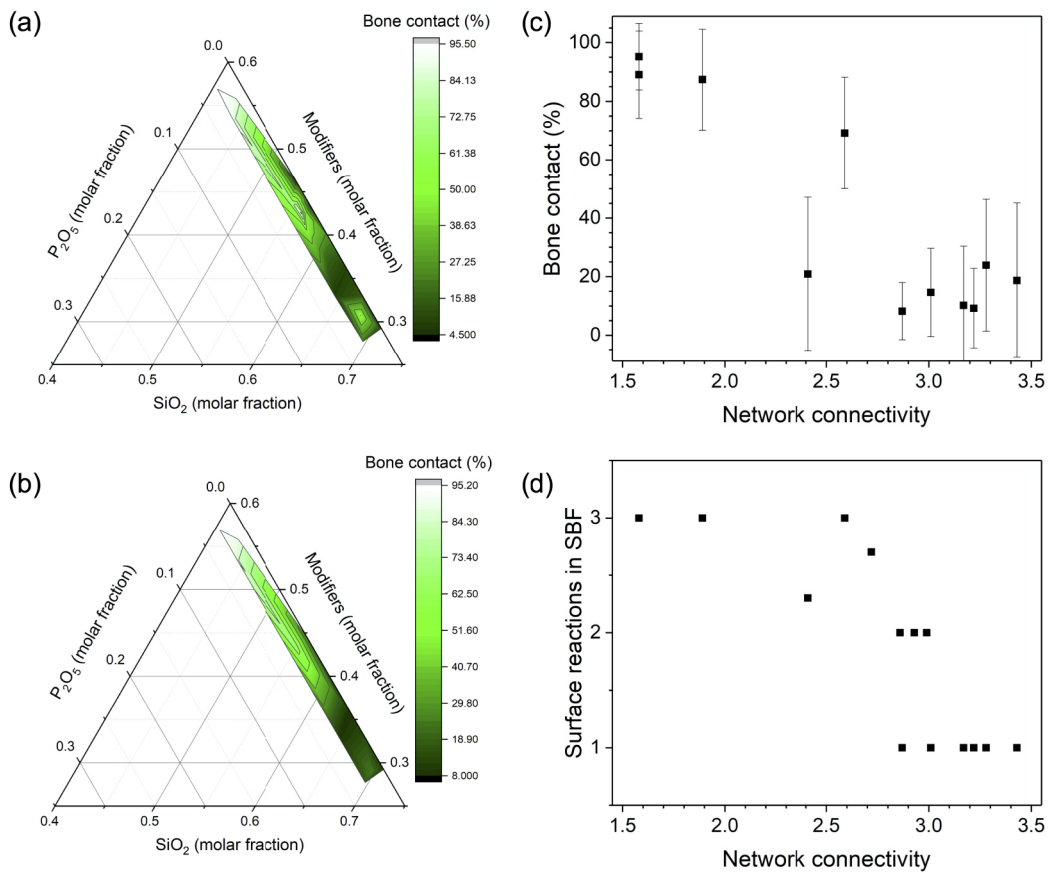


FIGURE 1 – (a) Tracé ternaire du contact osseux *in vivo* (%) sur la composition molaire pour les verres bioactifs étudiés par Brink et al. [1997], (b) tracé ternaire du contact osseux *in vivo* (%) sur la composition molaire pour les verres bioactifs sans borate étudiés par Brink et al. [1997], (c) contact osseux *in vivo* (%) et (d) réactions de surface dans les fluides corporels simulés (SBF) vs connectivité réseau pour les verres bioactifs sans borate étudiés par Brink [1997a] (1 : surface de verre ne montrant aucun changement significatif après immersion dans les SBF (verres inertes), 2 : surfaces de verre constituées de couche de gel de silice, 3 : surfaces de verre complètement recouvertes de phosphates de calcium et étapes intermédiaires).

bioactif pendant l'immersion dans un fluide corporel simulé (SBF, une solution de test acellulaire, dont la composition est similaire aux composants inorganiques du plasma sanguin) est également en corrélation avec le NC du verre [Brink 1997a] : les verres avec le NC le plus élevé n'ont montré aucune réaction de surface significative, tandis qu'avec le NC décroissant, la formation de couche de gel de silice et de phosphate de calcium a été observée. Cette couche de gel de silice est une couche superficielle de silicate appauvri en ions, tandis que la libération d'ions calcium et phosphate du verre (avec les ions présents dans la solution à tester, le SBF, et une augmentation concomitante du pH) provoque la précipitation de couches superficielles de type apatite cristalline biomimétique [Nommeots-Nomm et al. 2020].

Aujourd'hui, en plus des enquêtes classiques sur la structure du verre, la théorie des contraintes topologiques fournit un outil supplémentaire pour décrire les relations structure/propriété dans les verres et pour personnaliser les compositions pour diverses applications fonctionnelles [Bauchy 2019; Smedskjaer et al. 2011]. La théorie a été inspirée par les connaissances sur la stabilité des fermes mécaniques ainsi que par

les travaux de Zachariasen sur la structure en verre [Phillips et Thorpe 1985; Zachariasen 1932]. La théorie des contraintes topologiques réduit le réseau de verre à des nœuds (les atomes présents dans la structure de verre) qui sont contraints par des tiges (les liaisons chimiques entre les atomes, c'est-à-dire les contraintes chimiques). La rigidité du réseau qui en résulte permet de prédire diverses propriétés telles que la température de transition vitreuse ou la durabilité chimique [Mascaraque et al. 2017a, 2017b]. La cinétique de dissolution du verre de silicate a également été étudiée en combinant la théorie des contraintes topologiques et l'apprentissage automatique [Liu et al. 2019], mais jusqu'à présent, aucune étude de ce type ne semble avoir été réalisée sur des verres bioactifs.

Un problème avec les enquêtes structurales est que les résultats sont plus difficiles à interpréter pour les verres multicomposants, et la plupart des verres bioactifs ont tendance à contenir un nombre relativement élevé d'oxydes différents, y compris plusieurs formateurs de verre (en plus de SiO_2 typiquement P_2O_5 mais souvent aussi B_2O_3) plus de nombreux modificateurs. Pour de nombreuses études, l'accès à des équipements hautement spécialisés est nécessaire, généralement disponibles dans des installations centralisées uniquement, y compris des expériences de diffraction des neutrons ou de diffraction des rayons X synchrotron, mais aussi des expériences RMN bidimensionnelles, ces dernières nécessitant souvent l'utilisation de matières premières enrichies en isotopes, ce qui augmente le coût des expériences. Cela signifie que si les études structurales peuvent nous fournir une compréhension détaillée de la façon dont la structure atomique du verre et les propriétés macroscopiques sont liées, le nombre de compositions actuellement analysées est encore limité.

4. L'influence des modificateurs : aspects structurels et fonction thérapeutique

Les verres bioactifs sont connus pour contenir des concentrations relativement importantes de modificateurs de réseau par rapport aux concentrations présentes dans les verres de silicate conventionnels. Bien que la quantité de modificateurs présents affecte la NC, comme indiqué ci-dessus, le type de modificateurs présents détermine également les propriétés du verre bioactif. L'oxyde de calcium est un modificateur de réseau typique, et les ions calcium sont connus pour influencer la fonction des ostéoblastes (cellules osseuses). L'oxyde de sodium est présent dans la plupart des compositions de verre bioactif, mais sa fonction principale n'est pas biologique ou médicale, mais d'abaisser les températures de fusion et de traitement. Pour maintenir ces températures basses, des concentrations généralement élevées ont été utilisées, qui sont cependant connues pour augmenter la tendance à la cristallisation du verre.

Pour les verres avec un degré constant de polymérisation du réseau, les variations de l'intensité du champ modificateur (ou « rapport charge/taille ») déterminent de nombreuses propriétés. Par exemple, la plus grande intensité de champ du Ca^{2+} par rapport au Na^+ (les deux ions ayant des rayons ioniques très similaires) réduit la mobilité au sein du réseau de verre et, par conséquent, augmente la transition vitreuse et les températures de fusion et réduit la tendance à la cristallisation pour les verres plus riches en calcium. C'est la raison pour laquelle les verres d'une composition située dans la région CaO-SiO_2 du diagramme de phase montrent des tendances à la cristallisation plus faibles que les verres situés dans la région $\text{Na}_2\text{O-2 CaO-SiO}_2$ [Arstila et al. 2008; Vedel et al. 2007]. De même, les verres conçus pour un traitement amélioré à haute température, tels que le 13-93 [Brink 1997b], contiennent souvent du Mg^{2+} en plus des ions Ca^{2+} . Les deux ions ont la même charge, mais les ions magnésium sont plus petits que les ions calcium, ce qui entraîne une plus grande intensité de champ.

De nos jours, cependant, les substitutions ioniques (figure 2) dans les verres bioactifs se concentrent davantage sur l'élargissement de la gamme thérapeutique des verres plutôt que sur l'amélioration des propriétés de base du verre [Hoppe et al. 2011]. L'idée est qu'en incorporant des ions possédant des propriétés thérapeutiques spécifiques, on peut élargir le spectre thérapeutique des verres bioactifs. Les éléments ajoutés pour les effets thérapeutiques comprennent le strontium pour traiter l'ostéoporose [Gentleman et al. 2010; O'Donnell et al. 2010], le cobalt pour stimuler la formation des vaisseaux sanguins [Azevedo et al. 2015], le lithium pour améliorer la régénération des tissus durs [da Silva et al. 2017] ou du zinc pour activer la formation osseuse [Aina

H																				He	
Li	Be																				Ne
Na	Mg																				Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br					Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I					Xe
Cs	Ba	La*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At					Rn
Fr	Ra	Ac#	Rf	Db	Sg	Bg	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	MC	Lv						

La*	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Ac#	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

FIGURE 2 – Tableau périodique résumant les éléments étudiés en tant que composants dans les verres bioactifs (BAGs) : principaux éléments, utilisés par exemple pour contrôler les propriétés thermiques (boîtes bleues) et éléments ajoutés pour leur effet thérapeutique spécifique sur les processus de cicatrisation des tissus (lettres rouges). De plus, les éléments utilisés comme dopants pour autre chose qu'un effet thérapeutique direct sont marqués (lettres bleues). Les références utilisées pour construire la figure ne sont pas données en raison du grand nombre d'articles traitant de l'optimisation de la composition et du dopage thérapeutique des verres bioactifs.

et al. 2007]. Plusieurs éléments ont également été ajoutés pour induire des effets antibactériens autour de l'implant en verre bioactif en dissolution, par exemple, l'argent [Jones et al. 2006] ou le zinc. La figure 2 résume les éléments étudiés en tant que composants dans les verres bioactifs, soit en tant que composants principaux formant la structure vitreuse principale, soit en tant que dopants ajoutés pour être libérés à l'intérieur du corps, fournissant des effets thérapeutiques spécifiques. Mais il n'y a pas que les oxydes métalliques qui sont ajoutés pour optimiser les propriétés du verre bioactif. Fluorure [Mneimne et al. 2011] ou de chlorure [Chen et al. 2015] ont été incorporés dans des verres bioactifs pour une utilisation dans les soins bucco-dentaires.

Dans les compositions libérant des ions, un équilibre doit être déterminé entre l'obtention d'un effet thérapeutique et l'absence de problèmes de toxicité généraux ou locaux. Les concentrations d'ions libérés doivent être suffisamment importantes pour activer les processus cellulaires souhaités sur une période de temps critique. D'autre part, des concentrations trop élevées peuvent induire des effets indésirables. Comme certains éléments explorés sont classés comme toxiques à certaines concentrations, la fenêtre thérapeutique peut être étroite et l'optimisation de la composition du matériau à implanter dans le corps humain est difficile. Le dopage avec des éléments de transition ou des métaux lourds, par exemple, va à l'encontre de l'idée originale de Larry Hench de composer des verres bioactifs d'éléments abondants dans le corps humain, mais peu d'études *in vitro* ont montré des résultats prometteurs. Néanmoins, l'utilisation physiologique ou médicale réelle doit rester au moins douteuse jusqu'à ce que des études *in vivo* ou cliniques aient fourni des informations fiables sur l'impact de la composition de verre bioactif sur les effets de régénération tissulaire souhaités. Jusqu'à présent, la plupart des études cliniques ont été réalisées pour les compositions Bioglass 45S5 et BonAlive S53P4 uniquement.

5. Conclusions

Alors que Larry Hench a souvent décrit son développement du premier verre bioactif comme une supposition éclairée, nous montrons comment les connaissances fondamentales et la compréhension de la science du verre ont été essentielles pour développer et optimiser les compositions de verre bioactif et favoriser leur utilisation clinique. Divers outils ont été utilisés au fil des ans, notamment la modélisation de régression, les analyses structurales et l'apprentissage automatique. L'optimisation de la composition pour identifier les verres appropriés comme matériaux d'implant nécessite une compréhension interdisciplinaire de la science du verre et de la biomédecine. De plus, le transfert d'une composition prometteuse vers des applications cliniques nécessite une connaissance approfondie du travail réglementaire nécessaire. Néanmoins, les outils d'optimisation des propriétés du verre sont un premier pas important vers de nouveaux biomatériaux, et ils peuvent même offrir des moyens réalisables de minimiser les travaux expérimentaux et les études animales.

6. Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Références

- Aina, V., Perardi, A., Bergandi, L., Malavasi, G., Menabue, L., Morterra, C., and Ghigo, D. (2007). Cytotoxicity of zinc-containing bioactive glasses in contact with human osteoblasts. *Chem. Biol. Interact.*, 167, 207–218.
- Andersson, Ö. H., Karlsson, K. H., Kangasniemi, K., and Yliurpo, A. (1988). Models for physical properties and bioactivity of phosphate opal glasses. *Glastech. Ber.-Glass Sci. Technol.*, 61, 300–305.
- Andersson, Ö. H., Liu, G. Z., Karlsson, K. H., Niemi, L., Miettinen, J., and Juhanoja, J. (1990). In vivo behavior of glasses in the $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ system. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1, 219–227.
- Andersson, Ö. H., Rosenqvist, J., and Karlsson, K. H. (1993). Dissolution, leaching, and Al_2O_3 enrichment at the surface of bioactive glasses studied by solution analysis. *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, 941–948.
- Arstila, H., Vedel, E., Hupa, L., and Hupa, M. (2008). Predicting physical and chemical properties of bioactive glasses from chemical composition. Part 2 : Devitrification characteristics. *Glass Technol.*, 49, 260–265.
- Azevedo, M. M., Tsigkou, O., Nair, R., Jones, J. R., Jell, G., and Stevens, M. M. (2015). Hypoxia inducible factor-stabilizing bioactive glasses for directing mesenchymal stem cell behavior. *Tissue Eng. A*, 21, 382–389.
- Bauchy, M. (2019). Deciphering the atomic genome of glasses by topological constraint theory and molecular dynamics : A review. *Comput. Mater. Sci.*, 159, 95–102.
- Blochberger, M., Hupa, L., and Brauer, D. S. (2015). Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from Bioglass® 45S5 at physiological and acidic pH. *Biomed. Glass.*, 1, 93–107.
- Brauer, D. S. (2015). Bioactive glasses—structure and properties. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 4160–4181.
- Brauer, D. S., Karpukhina, N., Law, R. V., and Hill, R. G. (2009). Structure of fluoride-containing bioactive glasses. *J. Mater. Chem.*, 19, 5629–5636.
- Brauer, D. S., Rüssel, C., and Kraft, J. (2007). Solubility of glasses in the system $\text{P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO-Na}_2\text{O-TiO}_2$: Experimental and modeling using artificial neural networks. *J. Non. Cryst. Solids*, 353, 263–270.
- Brink, M. (1997a). *Bioactive glasses with large working range*. Doctoral thesis, Åbo Akademi University.
- Brink, M. (1997b). The influence of alkali and alkaline earths on the working range for bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, 36, 109–117.
- Brink, M., Turunen, T., Happonen, R. P., and Yli-Urpo, A. (1997). Compositional dependence of bioactivity of glasses in the system $\text{Na}_2\text{O-K}_2\text{O-MgO-CaO-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$. *J. Biomed. Mater. Res.*, 37, 114–121.
- Brown, R. F., Rahaman, M. N., Dwilewicz, A. B., Huang, W., Day, D. E., Li, Y., and Bal, B. S. (2009). Effect of borate glass composition on its conversion to hydroxyapatite and on the proliferation of MC3T3-E1 cells. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 88A, 392–400.

- Buck, D. W. (2020). Innovative bioactive glass fiber technology accelerates wound healing and minimizes costs : a case series. *Adv. Skin Wound Care*, 33, 1–6.
- Chen, X., Karpukhina, N., Brauer, D. S., and Hill, R. G. (2015). Novel highly degradable chloride containing bioactive glasses. *Biomed. Glasses*, 1, 108–118.
- Christie, J. K., Pedone, A., Menziani, M. C., and Tilocca, A. (2011). Fluorine environment in bioactive glasses *ab initio* molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem. B*, 115, 2038–2045.
- da Silva, J. G., Babb, R., Salzlechner, C., Sharpe, P. T., Brauer, D. S., and Gentleman, E. (2017). Optimisation of lithium-substituted bioactive glasses to tailor cell response for hard tissue repair. *J. Mater. Sci.*, 52, 8832–8844.
- Echezarreta-Lopez, M. M. and Landin, M. (2013). Using machine learning for improving knowledge on antibacterial effect of bioactive glass. *Int. J. Pharm.*, 453, 641–647.
- Fagerlund, S., Hupa, L., and Hupa, M. (2013). Dissolution patterns of biocompatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) buffer. *Acta Biomater.*, 9, 5400–5410.
- Fagerlund, S., Massera, J., Hupa, M., and Hupa, L. (2012). T-T-T behaviour of bioactive glasses 1–98 and 13–93. *J. Eur. Ceram. Soc.*, 32, 2731–2738.
- Fayon, F., Duée, C., Poumeyrol, T., Allix, M., and Massiot, D. (2013). Evidence of nanometric-sized phosphate clusters in bioactive glasses as revealed by solid-state P-31 NMR. *J. Phys. Chem. C*, 117, 2283–2288.
- Fu, Q., Rahaman, M. N., Bal, B. S., Brown, R. F., and Day, D. E. (2008). Mechanical and in vitro performance of 13-93 bioactive glass scaffolds prepared by a polymer foam replication technique. *Acta Biomater.*, 4, 1854–1864.
- Fu, Q. A., Rahaman, M. N., Bal, B. S., Bonewald, L. F., Kuroki, K., and Brown, R. F. (2010). Silicate, borosilicate, and borate bioactive glass scaffolds with controllable degradation rate for bone tissue engineering applications. II. In vitro and in vivo biological evaluation. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 95A, 172–179.
- Gentleman, E., Fredholm, Y. C., Jell, G., Lotfibakhshaiesh, N., O'Donnell, M. D., Hill, R. G., and Stevens, M. M. (2010). The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts *in vitro*. *Biomaterials*, 31, 3244–3252.
- Gentleman, E., Stevens, M. M., Hill, R. G., and Brauer, D. S. (2013). Surface properties and ion release from fluoride-containing bioactive glasses promote osteoblast differentiation and mineralization *in vitro*. *Acta Biomater.*, 9, 5771–5779.
- George, J. L. and Brow, R. K. (2015). *In-situ* characterization of borate glass dissolution kinetics by μ -Raman spectroscopy. *J. Non. Cryst. Solids*, 426, 116–124.
- Hench, L. L. (1991). Bioceramics : From concept to clinic. *J. Am. Ceram. Soc.*, 74, 1487–1510.
- Hench, L. L. (2006). The story of Bioglass[®]. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 17, 967–978.
- Hench, L. L. and Paschall, H. A. (1973). Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. *J. Biomed. Mater. Res.*, 7, 25–42.
- Hench, L. L., Splinter, R. J., Allen, W. C., and Greenlee, T. K. (1971). Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. Mater. Res.*, 5, 117–141.
- Hench, L. L. and Wilson, J. (1984). Surface-active biomaterials. *Science*, 226, 630–636.
- Hill, R. (1996). An alternative view of the degradation of bioglass. *J. Mater. Sci. Lett.*, 15, 1122–1125.
- Hill, R. G. and Brauer, D. S. (2011). Predicting the bioactivity of glasses using the network connectivity or split network models. *J. Non. Cryst. Solids*, 357, 3884–3887.
- Hoppe, A., Güldal, N. S., and Boccaccini, A. R. (2011). A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*, 32, 2757–2774.
- Hupa, L. and Karlsson, K. H. (2017). Tailoring of bioactive glasses. In Boccaccini, A. R., Brauer, D. S., and Hupa, L., editors, *Bioactive Glasses : Fundamentals, Technology and Applications*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Jablonská, E., Horkavcová, D., Rohanová, D., and Brauer, D. S. (2020). A review of in vitro cell culture testing methods for bioactive glasses and other biomaterials for hard tissue regeneration. *J. Mater. Chem. B*, 8, 10941–10953.
- Jones, J. R. (2013). Review of bioactive glass : From Hench to hybrids. *Acta Biomater.*, 9, 4457–4486.

- Jones, J. R., Brauer, D. S., Hupa, L., and Greenspan, D. C. (2016). Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare. *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 7, 423–434.
- Jones, J. R., Ehrenfried, L. M., Saravanapavan, P., and Hench, L. L. (2006). Controlling ion release from bioactive glass foam scaffolds with antibacterial properties. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 17, 989–996.
- Kim, H. M., Miyaji, F., Kokubo, T., and Nakamura, T. (1997). Effect of heat treatment on apatite-forming ability of Ti metal induced by alkali treatment. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 8, 341–347.
- Lin, Y. N., Brown, R. F., Jung, S. B., and Day, D. E. (2014). Angiogenic effects of borate glass microfibers in a rodent model. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 102, 4491–4499.
- Lindfors, N. C. (2009). Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. *Bone*, 45, 398–400.
- Lindfors, N. C. (2011). Clinical experience on bioactive glass S53P4 in reconstructive surgery in the upper extremity showing bone remodelling, vascularization, cartilage repair and antibacterial properties of S53P4. *J. Biotechnol. Biomater.*, 1, article no. 1000111.
- Lindfors, N. C., Hyvönen, P., Nyyssönen, M., Kirjavainen, M., Kankare, J., Gullichsen, E., and Salo, J. (2010). Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. *Bone*, 47, 212–218.
- Liu, H., Zhang, T., Anoop Krishnan, N. M., Smedskjaer, M. M., Ryan, J. V., Gin, S., and Bauchy, M. (2019). Predicting the dissolution kinetics of silicate glasses by topology-informed machine learning. *NPJ Mater. Degrad.*, 3, article no. 32.
- Liu, X., Rahaman, M. N., and Fu, Q. A. (2011). Oriented bioactive glass (13–93) scaffolds with controllable pore size by unidirectional freezing of camphene-based suspensions : Microstructure and mechanical response. *Acta Biomater.*, 7, 406–416.
- Lockyer, M. W. G., Holland, D., and Dupree, R. (1995). NMR investigation of the structure of some bioactive and related glasses. *J. Non. Cryst. Solids*, 188, 207–219.
- Maçon, A. L. B., Kim, T. B., Valliant, E. M., Goetschius, K., Brow, R. K., Day, D. E., Hoppe, A., Boccaccini, A. R., Kim, I. Y., Ohtsuki, C., Kokubo, T., Osaka, A., Vallet-Regi, M., Arcos, D., Fraile, L., Salinas, A. J., Teixeira, A. V., Vueva, Y., Almeida, R. M., Miola, M., Vitale-Brovarone, C., Verne, E., Holand, W., and Jones, J. R. (2015). A unified in vitro evaluation for apatite-forming ability of bioactive glasses and their variants. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 26, article no. 115.
- Martin, R. A., Twyman, H. L., Rees, G. J., Barney, E. R., Moss, R. M., Smith, J. M., Hill, R. G., Cibir, G., Charpentier, T., Smith, M. E., Hanna, J. V., and Newport, R. J. (2012). An examination of the calcium and strontium site distribution in bioactive glasses through isomorphic neutron diffraction, X-ray diffraction, EXAFS and multinuclear solid state NMR. *J. Mater. Chem.*, 22, 22212–22223.
- Mascaraque, N., Bauchy, M., Fierro, J. L. G., Rzoska, S. J., Bockowski, M., and Smedskjaer, M. M. (2017a). Dissolution kinetics of hot compressed oxide glasses. *J. Phys. Chem. B*, 121, 9063–9072.
- Mascaraque, N., Bauchy, M., and Smedskjaer, M. M. (2017b). Correlating the network topology of oxide glasses with their chemical durability. *J. Phys. Chem. B*, 121, 1139–1147.
- Massera, J. and Hupa, L. (2014). Influence of SrO substitution for CaO on the properties of bioactive glass S53P4. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 25, 657–668.
- Massera, J., Hupa, L., and Hupa, M. (2012). Influence of the partial substitution of CaO with MgO on the thermal properties and in vitro reactivity of the bioactive glass S53P4. *J. Non. Cryst. Solids*, 358, 2701–2707.
- Mauro, J. C. (2018). Decoding the glass genome. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 22, 58–64.
- Mneimne, M., Hill, R. G., Bushby, A. J., and Brauer, D. S. (2011). High phosphate content significantly increases apatite formation of fluoride-containing bioactive glasses. *Acta Biomater.*, 7, 1827–1834.
- Modglin, V. C., Brown, R. F., Fu, Q., Rahaman, M. N., Jung, S. B., and Day, D. E. (2012). In vitro performance of 13-93 bioactive glass fiber and trabecular scaffolds with MLO-A5 osteogenic cells. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 100A, 2593–2601.
- Musgraves, J. D., Hu, J. J., and Calvez, L., editors (2019). *Springer Handbook of Glass*. Springer Nature, Cham, Switzerland.
- Niiranen, H., Pyhalto, T., Rokkanen, P., Paatola, T., and Tormala, P. (2001). Bioactive glass 13-93/P(L/DL)LA

- composites *in vitro* and *in vivo*. *Key Eng. Mat.*, 192–195, 721–724.
- Nommeots-Nomm, A., Hupa, L., Rohanova, D., and Brauer, D. S. (2020). A review of acellular immersion tests on bioactive glasses—influence of medium on ion release and apatite formation. *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 11, 537–551.
- O'Donnell, M. D., Candarlioglu, P. L., Miller, C. A., Gentleman, E., and Stevens, M. M. (2010). Materials characterisation and cytotoxic assessment of strontium-substituted bioactive glasses for bone regeneration. *J. Mater. Chem.*, 20, 8934–8941.
- O'Donnell, M. D. and Hill, R. G. (2010). Influence of strontium and the importance of glass chemistry and structure when designing bioactive glasses for bone regeneration. *Acta Biomater.*, 6, 2382–2385.
- O'Donnell, M. D., Watts, S. J., Hill, R. G., and Law, R. V. (2009). The effect of phosphate content on the bioactivity of soda-lime-phosphosilicate glasses. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 20, 1611–1618.
- O'Donnell, M. D., Watts, S. J., Law, R. V., and Hill, R. G. (2008). Effect of P₂O₅ content in two series of soda lime phosphosilicate glasses on structure and properties - Part I : NMR. *J. Non. Cryst. Solids*, 354, 3554–3560.
- Paatola, T., Pirhonen, E., and Tormala, P. (2001). Coating of bioactive glass (13–93) fibers with bioabsorbable polymer. *Key Eng. Mat.*, 192–195, 717–720.
- Pedone, A., Charpentier, T., Malavasi, G., and Menziani, M. C. (2010). New insights into the atomic structure of 45S5 bioglass by means of solid-state NMR spectroscopy and accurate first-principles simulations. *Chem. Mater.*, 22, 5644–5652.
- Phillips, J. C. and Thorpe, M. F. (1985). Constraint theory, vector percolation and glass formation. *Solid State Commun.*, 53, 699–702.
- Sawangboon, N., Nizamutdinova, A., Uesbeck, T., Limbach, R., Meechoowas, E., Tapasa, K., Moncke, D., Wondraczek, L., Kamitsos, E. I., van Wullen, L., and Brauer, D. S. (2020). Modification of silicophosphate glass composition, structure, and properties via crucible material and melting conditions. *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 11, 46–57.
- Scholze, H. (1991). *Glass : Nature, Structure, and Properties*. Springer, New York.
- Smedskjaer, M. M., Mauro, J. C., Youngman, R. E., Hogue, C. L., Potuzak, M., and Yue, Y. Z. (2011). Topological principles of borosilicate glass chemistry. *J. Phys. Chem. B*, 115, 12930–12946.
- Tilocca, A. and Cormack, A. N. (2007). Structural effects of phosphorus inclusion in bioactive silicate glasses. *J. Phys. Chem. B*, 111, 14256–14264.
- Tilocca, A. and Cormack, A. N. (2011). The initial stages of bioglass dissolution : a Car-Parrinello molecular-dynamics study of the glass-water interface. *Proc. R. Soc. Math. Phys.*, 467, 2102–2111.
- Tylkowski, M. and Brauer, D. S. (2013). Mixed alkali effects in Bioglass[®] 45S5. *J. Non. Cryst. Solids*, 376, 175–181.
- Vedel, E., Arstila, H., Ylänen, H., Hupa, L., and Hupa, M. (2008). Predicting physical and chemical properties of bioactive glasses from chemical composition. Part 1 : Viscosity characteristics. *Glass Technol.*, 49, 251–259.
- Vedel, E., Arstila, H., Zhang, D., Hupa, L., and Hupa, M. (2007). Control of the forming properties of bioactive glasses. *Glass Technol.*, 48, 191–195.
- Vedel, E., Zhang, D., Arstila, H., Hupa, L., and Hupa, M. (2009). Predicting physical and chemical properties of bioactive glasses from chemical composition. Part 4 : Tailoring compositions with desired properties. *Glass Technol.*, 50, 9–16.
- Venugopal, V., Bishnoi, S., Singh, S., Zaki, M., Grover, H. S., Bauchy, M., Agarwal, M., and Krishnan, N. M. A. (2021). Artificial intelligence and machine learning in glass science and technology : 21 challenges for the 21(st) century. *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 12, 277–292.
- Vogel, W. and Höland, W. (1987). The development of bioglass ceramics for medical applications. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 26, 527–544.
- Wang, X., Fagerlund, S., Massera, J., Södergård, B., and Hupa, L. (2017). Do properties of bioactive glasses exhibit mixed alkali behavior? *J. Mater. Sci.*, 52, 8986–8997.
- Westerlund, T., Hatakka, L., and Karlsson, K. H. (1983). A model for optimizing glass batch compositions. *J. Am. Ceram. Soc.*, 66, 574–579.
- Xynos, I. D., Edgar, A. J., Buttery, L. D. K., Hench, L. L., and Polak, J. M. (2000). 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.*, 276, 461–465.
- Xynos, I. D., Edgar, A. J., Buttery, L. D. K., Hench, L. L., and Polak, J. M. (2001). Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass (R) 45S5 dissolution. *J. Biomed. Mater. Res.*, 55, 151–157.
- Zachariasen, W. H. (1932). The atomic arrangement in glass. *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 3841–3851.
- Zhang, D., Vedel, E., Hupa, L., Aro, H. T., and Hupa, M. (2009). Predicting physical and chemical properties of bioactive glasses from chemical composition. Part 3 : *In vitro* reactivity. *Glass Technol.*, 50, 1–8.