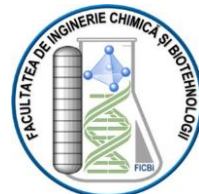




MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE
POLITEHNICA BUCUREȘTI



Școala Doctorală de Inginerie Chimică și Biotehnologii

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Ing. Maxim MAXIMOV

ACOPERIRI MULTIFUNCȚIONALE PE BAZĂ DE
STICLĂ BIOACTIVĂ 45S5 DOPATĂ CU SAMARIU ȘI
FUNCȚIONALIZATĂ CU COMPUȘI BIOACTIVI
PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE

Conducător de doctorat
Prof. Dr. Ing. Anton FICAI

Comisia de îndrumare
Prof. Dr. Ing. Ecaterina ANDRONESCU
Cercet. Șt. Dr. Ing. Bogdan Ștefan VASILE
Cercet. Șt. Dr. Natalia MIHĂILESCU

BUCUREȘTI 2025

Cuprins

1	Introducere	1
1.1	Tema și importanța cercetării.....	1
1.2	Obiectivele lucrării.....	2
1.3	Metodologia generală.....	3
1.4	Structura lucrării.....	3
2	Studiul critic al literaturii	4
2.1	Sticla bioactivă – compoziție, proprietăți și aplicații	5
2.2	Metode de obținere a sticlei bioactive.....	5
2.3	Metode de depunere a sticlei bioactive	6
2.4	Strategii de îmbunătățire a proprietăților sticlei bioactive	7
2.5	Alte materiale bioactive utilizate în acoperiri	8
2.6	Concluzii teoretice	9
3	Materiale și metode	10
4	Rezultate și discuții	13
4.1	Obținerea și caracterizarea acoperirilor de sticlă bioactivă 45S5 pe oțel inoxidabil funcționalizate cu Miramistin.....	13
4.2	Obținerea și caracterizarea sticlei bioactive 45S5 dopate cu samariu.....	14
4.3	Depunerea sticlei bioactive 45S5 + 1,0% Sm pe substrat de oțel inoxidabil și funcționalizarea cu benfotiamină	16
5	Concluzii generale.....	19
5.1	Activitate științifică desfășurată în timpul doctoratului	20
5.1.1	Lucrări publicate	20
5.1.2	Participări la conferințe și sesiuni științifice	21
5.2	Limitări și direcții de cercetare viitoare	21
6	Bibliografie	22

1 Introducere

Dezvoltarea progresivă a cunoștințelor în domeniul materialelor a condus la apariția diferitelor tipuri de biomateriale, clasificate în bioinerte, bioactive și bioresorbabile [1].

În 1969, Larry Hench și colaboratorii au sintetizat primul material sticlos capabil să formeze legături directe cu osul, cunoscut ulterior drept sticlă bioactivă [2-3]. Acesta favorizează formarea unui strat de hidroxiapatită, stimulând osteointegrarea. Materialele bioactive se disting prin capacitatea de a interacționa cu țesutul gazdă și de a induce formarea unui strat cu compoziție similară fazei minerale osoase [1, 4].

Deși au o rezistență bună la compresiune, sticlele bioactive prezintă fragilitate ridicată și rezistență scăzută la tracțiune. Pentru a depăși aceste limite, s-au propus soluții precum compozitele bioactive, care combină bioactivitatea sticlei cu rezistența mecanică a substratului metalic [5-10].

În ultimele decenii, depunerea sticlei bioactive pe suprafețele implanturilor metalice a devenit un domeniu de cercetare intens, interesul crescând semnificativ în ultimii 15 ani. Aceste acoperiri pot prezenta un comportament similar cu cel al hidroxiapatitei sau fosfaților de calciu, facilitând osteointegrarea [10-17]. Totuși, provocările tehnologice includ păstrarea compoziției chimice, evitarea reacțiilor cu substratul și nepotrivirea coeficienților de dilatare [18].

La peste 50 de ani de la descoperirea lor, sticlele bioactive rămân un reper al medicinei regenerative, fiind capabile nu doar să fie tolerate de organism, ci și să stimuleze regenerarea țesuturilor [19]. Această teză se concentrează pe dezvoltarea unor acoperiri pe bază de sticlă bioactivă modificate cu agenți antimicrobieni și bioactivi, pentru îmbunătățirea integrării implanturilor metalice și reducerea riscului infecțiilor postoperatorii.

1.1 Tema și importanța cercetării

Menținerea funcționalității sistemului osteoarticular rămâne o provocare majoră, în ciuda progreselor tehnologice. Leziunile osoase și afecțiunile degenerative necesită soluții eficiente de regenerare și integrare tisulară.

Sticla bioactivă 45S5 este intens studiată pentru capacitatea sa de a stimula formarea de țesut osos, însă fragilitatea și lipsa unui efect antimicrobian limitează utilizarea clinică. Acoperirile pe bază de sticlă bioactivă aplicate pe implanturi metalice pot favoriza osteointegrarea și reduce complicațiile postoperatorii.

Pentru a depăși aceste limitări, se explorează doparea cu ioni metalici și funcționalizarea cu compuși bioactivi/antimicrobieni, în vederea obținerii unor acoperiri multifuncționale care să asigure regenerarea osoasă, protecția împotriva infecțiilor și o integrare rapidă a implantului.

Lucrarea investighează sinteza și caracterizarea acoperirilor 45S5 dopate cu samariu și funcționalizate cu benfotiamină sau Miramistin, depuse pe oțel inoxidabil. Teza se aliniază tendințelor actuale în domeniul biomaterialelor avansate, propunând o abordare originală cu potențial de impact clinic.

1.2 Obiectivele lucrării

Obiectivul principal al acestei teze este dezvoltarea unor acoperiri bioactive, cu proprietăți osteoinductive și antimicrobiene, pe bază de sticlă 45S5 dopată cu samariu și funcționalizată cu compuși bioactivi, depuse pe substraturi metalice. Relevanța cercetării derivă din necesarul ridicat de grefe osoase, fiind depășit doar de cel de sânge, și din nevoia de soluții capabile să îmbunătățească osteointegrarea și să reducă riscul infecțiilor asociate implanturilor.

Pentru atingerea acestui obiectiv general, cercetarea a fost structurată în mai multe etape: (i) obținerea sticlei 45S5 nedopate și funcționalizarea preliminară cu Miramistin, pentru validarea metodei; (ii) sinteza compozițiilor dopate cu samariu, pentru evaluarea influenței asupra bioactivității și proprietăților antimicrobiene; (iii) funcționalizarea cu benfotiamină, cu scopul stimulării regenerării osoase; (iv) depunerea straturilor prin spin coating pe oțel inoxidabil, pentru obținerea unor acoperiri omogene; (v) caracterizarea fizico-chimică prin tehnici moderne (XRD, SEM-EDS, FTIR, TGA); (vi) testarea bioactivității în SBF, urmărind formarea hidroxiapatitei; (vii) evaluarea citocompatibilității și a activității antimicrobiene.

Aceste obiective urmăresc obținerea unor materiale avansate, multifuncționale, capabile să răspundă simultan provocărilor legate de osteointegrare, infecții postoperatorii și stabilitatea acoperirilor pe implanturi metalice.

1.3 Metodologia generală

Activitatea experimentală a fost structurată pe etape, în acord cu obiectivele cercetării. În prima fază, s-a obținut sticla bioactivă 45S5 nedopată prin metoda sol–gel, depusă pe oțel inoxidabil și funcționalizată cu Miramistin, pentru validarea metodei și stabilirea unui reper biologic. Ulterior, au fost sintetizate compoziții dopate cu samariu, evaluându-se influența acestuia asupra bioactivității, activității antimicrobiene și citocompatibilității. S-a stabilit că 1,0% Sm asigură un echilibru optim între efectul antibacterian și citotoxicitate redusă.

Pe baza acestui rezultat, sticla dopată a fost funcționalizată cu benfotiamină, pentru care s-a dezvoltat o metodă proprie de sinteză și aplicare. Depunerea pe substraturi metalice s-a realizat prin spin coating, obținându-se acoperiri omogene și aderente. Caracterizarea a inclus analize morfologice, structurale și chimice (SEM, EDS, FTIR, XRD, TGA), iar evaluarea biologică a vizat testele de bioactivitate în SBF și citocompatibilitate. Studiul a urmărit corelarea dopajului cu Sm și a funcționalizării cu benfotiamină asupra performanțelor acoperirilor, pentru identificarea celor mai promițătoare soluții în implantologie.

1.4 Structura lucrării

Teza este organizată în șase capitole, grupate în două direcții majore:

Partea teoretică:

Capitolul 1 introduce contextul, obiectivele și metodologia generală, iar Capitolul 2 sintetizează literatura de specialitate privind biomaterialele, sticla bioactivă, dopajul cu ioni și funcționalizarea cu compuși bioactivi, cu accent pe proprietățile osteoinductive și antimicrobiene.

Partea experimentală:

Capitolul 3 descrie materialele utilizate, metodele de sinteză, depunere și caracterizare, iar Capitolul 4 prezintă rezultatele obținute, structurate pe etape: sinteza sticlei bioactive 45S5 simple și dopate cu Sm, funcționalizarea cu benfotiamină și Miramistin, depunerea pe substraturi metalice și evaluarea fizico-chimică și biologică. Capitolul 5 reunește concluziile generale și contribuțiile originale, iar Capitolul 6 conține bibliografia. O bună parte din rezultate au fost publicate în reviste de specialitate.

2 Studiul critic al literaturii

Progresele recente în biomateriale au permis dezvoltarea unor soluții tot mai eficiente pentru tratarea defectelor osoase, în special prin implanturi metalice. Deși acestea oferă suport mecanic adecvat, au bioactivitate redusă și sunt percepute ca structuri pasive. Acoperirea lor cu materiale bioactive reprezintă o strategie cheie pentru stimularea osteointegrării și îmbunătățirea comportamentului biologic.

Sticla bioactivă a devenit un material de interes major, datorită capacității de a forma un strat de hidroxiapatită asemănător osului și a versatilității sale: compoziția poate fi ajustată, poate fi dopată cu ioni activi și funcționalizată cu compuși osteoinductivi sau antimicrobieni. Principalele domenii de utilizare sunt ilustrate în Figura 2.1.

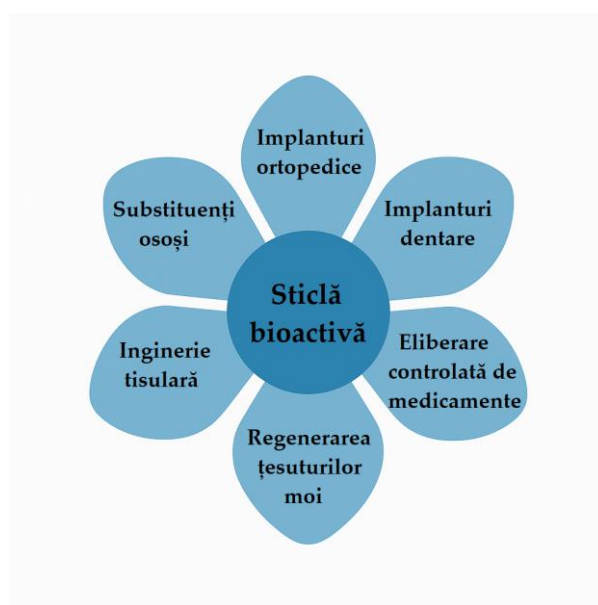


Figura 2.1 Domenii de utilizare a sticlei bioactive.

Literatura de specialitate include numeroase studii dedicate compozițiilor de sticlă, tehnicilor de depunere, strategiilor de îmbunătățire și testărilor biologice. Acest capitol sintetizează aceste informații teoretice și experimentale, constituind fundamentul cercetării prezentate în teză.

2.1 Sticla bioactivă – compoziție, proprietăți și aplicații

Sticlele bioactive reprezintă o clasă de biomateriale vitroceramice reactive, caracterizate prin biocompatibilitate și capacitatea de a interacționa activ cu țesuturile vii. Ele se degradează treptat în mediul fiziologic, eliberând ioni care stimulează procesele de regenerare și favorizează formarea unui strat de hidroxiapatită, asemănător fazei minerale a osului [3].

Experimentele *in vivo* au demonstrat integrarea excelentă a sticlei 45S5, evidențiind formarea rapidă a unei legături ferme cu osul. Ulterior, s-a confirmat și capacitatea acesteia de a interacționa cu țesuturi moi, ceea ce explică aplicabilitatea sa extinsă [20-24]. Pe baza acestor rezultate, sticla bioactivă a fost utilizată clinic în produse comerciale ca PerioGlas® și BioGran®, destinate tratării defectelor parodontale și regenerării osoase, dar și în implantologie, unde contribuie la obținerea stabilității inițiale a implanturilor și la integrarea lor ulterioară. Derivații săi (ex. NovaMin®) sunt incluși în pastele de dinți, pentru remineralizarea smalțului și reducerea sensibilității dentinare [25].

Datorită caracterului osteoconductiv și a efectului de stimulare a osteoblastelor, sticlele bioactive sunt utilizate pe scară largă în regenerarea osoasă (maxilară, post-traumatică sau post-oncologică), dar și sub formă de granule, straturi subțiri sau inserții în implanturi personalizate [26]. În plus, ele și-au dovedit utilitatea și în domeniul dermatologic, accelerând vindecarea rănilor cronice sau a arsurilor prin stimularea angiogenezei, reducerea inflamației și absorbția exsudatului. Combinate cu polimeri precum chitosanul sau alginatul, fac parte din pansamente bioactive moderne [26-27]. Prin urmare, sticlele bioactive reprezintă materiale extrem de versatile, cu aplicații promițătoare atât pentru regenerarea țesutului osos, cât și a țesuturilor moi, rămânând o direcție prioritară în cercetarea biomedicală actuală.

2.2 Metode de obținere a sticlei bioactive

Sticlele bioactive pot fi utilizate sub formă de pulberi sau acoperiri, iar metoda de obținere influențează structura, porozitatea și bioactivitatea. Cele mai folosite procedee sunt topirea convențională și metoda sol–gel, fiecare cu avantaje și limitări specifice.

Metoda topirii convenționale presupune amestecarea și topirea precursorilor anorganici la temperaturi înalte (1300–1450 °C), urmată de răcire rapidă pentru a obține structura amorfă. Este o tehnologie bine cunoscută, care permite control precis al compoziției și producerea unor cantități mari de material. Totuși, necesită echipamente costisitoare (creuzete din platină) și nu este adecvată pentru încorporarea substanțelor termosensibile.

Metoda sol–gel utilizează reacții chimice la temperaturi scăzute pentru a transforma precursori organici și anorganici într-o rețea oxidică poroasă. Avantajele majore sunt controlul porozității, suprafața specifică ridicată, posibilitatea dopării cu ioni sau încapsulării de

molecule bioactive și aplicarea directă a solului prin tehnici de depunere precum spin coating sau dip coating. Principalele limite sunt complexitatea procesului și costul precursorilor.

Astfel, metoda topirii este preferată pentru producția la scară mare, iar metoda sol–gel pentru obținerea de pulberi nanostructurate sau acoperiri subțiri, utilizate în ingineria tisulară și sisteme de eliberare controlată a medicamentelor.

2.3 Metode de depunere a sticlei bioactive

Aplicarea sticlei bioactive pe substraturi metalice este o etapă esențială pentru obținerea unor acoperiri funcționale cu aplicații biomedicale. Alegerea metodei de depunere influențează grosimea, morfologia, aderența și omogenitatea stratului. În literatura de specialitate sunt raportate numeroase tehnici, însă cele mai utilizate sunt prezentate mai jos.

Depunerea cu fascicul laser pulsant (PLD) este o tehnică bazată pe ablația materialului-țintă cu ajutorul unui laser de mare energie, urmată de condensarea particulelor pe substrat. Metoda permite reproducerea fidelă a compoziției, controlul precis al grosimii și obținerea de filme subțiri de înaltă puritate. Totuși, procesul este adecvat în principal pentru substraturi de dimensiuni reduse, deoarece uniformitatea stratului scade odată cu creșterea suprafeței acoperite; în plus, viteza de depunere este relativ mică, iar echipamentele necesare sunt costisitoare [28-30].

Pulverizarea magnetron cu radiofrecvență (RF-MS) constă în bombardarea țintei cu ioni, ceea ce determină emisia de particule care se depun pe substrat. Această metodă generează filme uniforme și aderente, cu grosime controlată și aplicabile la temperaturi joase. Limitările țin de complexitatea instalației și de viteza relativ scăzută de depunere [31-32].

Depunerea prin pulverizare în plasmă (plasma spray) utilizează temperaturi foarte ridicate pentru topirea pulberii de sticlă bioactivă și proiectarea acesteia pe substrat, rezultând straturi groase și aderente. Tehnica este deja folosită clinic pentru acoperirea implanturilor, dar poate afecta compușii termosensibili [33-35].

Depunerea prin centrifugare (spin coating) presupune distribuirea unui sol lichid pe substrat prin rotație rapidă. Se obțin filme uniforme, de grosime nanometrică sau micrometrică, cu un bun control asupra parametrilor. Dezavantajul este că metoda se aplică doar pe substraturi plane și relativ mici [36-38].

Acoperirea prin imersie (dip coating) este o tehnică simplă și versatilă, în care substratul este scufundat într-un sol și extras cu viteză controlată. Aceasta permite acoperirea unor geometrii complexe, dar grosimea și uniformitatea depind de stabilitatea soluției și de condițiile de proces [39].

Depunerea electroforetică (EPD) se bazează pe migrarea particulelor încărcate electric într-un câmp aplicat și acumularea lor pe substrat. Este o metodă simplă și economică, ce permite formarea unor acoperiri uniforme chiar și pe substraturi cu geometrie complexă. Totuși, necesită suspensii stabile și tratamente termice ulterioare pentru consolidarea stratului [40-42].

În concluzie, metodele fizice (PLD, RF-MS, plasma spray) permit obținerea unor straturi dense și performante, dar sunt costisitoare, în timp ce metodele chimice (spin coating, dip coating) și electroforetice oferă soluții mai accesibile și versatile, cu aplicabilitate extinsă, însă cu limitări privind grosimea și uniformitatea filmelor.

2.4 Strategii de îmbunătățire a proprietăților sticlei bioactive

Deși sticlele bioactive combină bioactivitatea și biocompatibilitatea, performanțele lor pot fi optimizate prin modificări compoziționale sau structurale. Principalele direcții urmăresc creșterea rezistenței mecanice, controlul degradabilității, sporirea bioactivității și conferirea de proprietăți antibacteriene sau osteoinductive. **Error! Reference source not found.** i lustrează corelația dintre ionii dopanți și efectele biologice asociate [43].

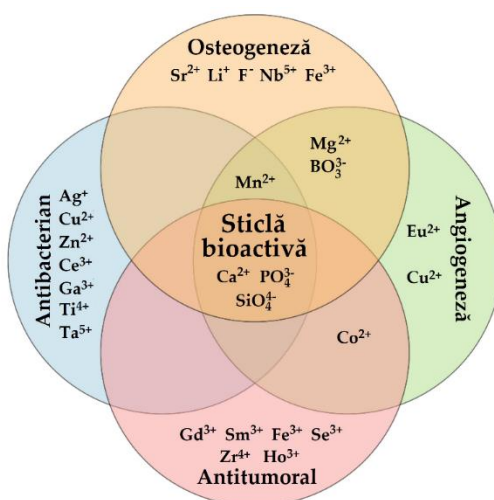


Figura 2.2 Corelația dintre ionii dopanți și efectele biologice ale sticlelor bioactive.

Doparea cu ioni metalici (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Sr^{2+} , Ce^{3+} etc.) reprezintă una dintre cele mai studiate strategii [54]. Aceasta permite adaptarea proprietăților fizico-chimice și, în același timp, adaugă efecte biologice suplimentare, precum activitate antibacteriană, osteogenică sau angiogenică. Studii recente au arătat, de exemplu, că doparea cu Sr determină un efect antioxidant și antimicrobian semnificativ [44-45], Zn și Cu conferă efecte antimicrobiene și antiinflamatoare [46-49], iar adăugarea de Ag aduce rezistență antibacteriană eficientă

împotriva tulpinilor patogene. În schimb, alți ioni (Fe, F, B) pot reduce proliferarea celulară, ceea ce subliniază importanța selecției riguroase în funcție de aplicație [50].

Funcționalizarea cu molecule bioactive (vitamine, antibiotice, peptide sau polimeri naturali) este o altă strategie importantă, care permite eliberarea controlată a substanțelor active și extinderea funcționalității materialului. Structura poroasă specifică sticlelor obținute sol-gel facilitează acest tip de funcționalizare, iar utilizarea nanoparticulelor accelerează formarea hidroxiapatitei [15]. Printre exemple se numără sticla bioactivă combinată cu chitosan, ce favorizează osteointegrarea și reduce stresul oxidativ, combinația cu PMMA, care îmbunătățește aderența la substraturi metalice și conferă protecție anticorozivă [51-54].

În concluzie, doparea și funcționalizarea sticlei bioactive oferă soluții versatile pentru dezvoltarea unor materiale cu proprietăți multifuncționale, adaptate cerințelor biomedicale actuale.

2.5 Alte materiale bioactive utilizate în acoperiri

Pe lângă sticla bioactivă, cercetările din domeniul biomaterialelor au vizat o gamă largă de materiale bioactive, cu proprietăți și aplicații specifice. Acestea includ fosfații de calciu, bioceramicele oxidice, metalele biocompatibile, polimerii naturali sau sintetici și materialele compozite. Fiecare clasă are avantaje și limitări, iar alegerea depinde de contextul clinic și de tipul de regenerare dorit. O sinteză comparativă a acestor materiale, cu exemple, aplicații și proprietăți cheie, este prezentată în Tabelul 2.1

Tabelul 2.1 Exemple de materiale bioactive utilizate în implantologie

Clasa de materiale	Exemple	Aplicații	Proprietăți cheie	Surse
Fosfați de calciu	Hidroxiapatită (HAp), fosfat tricalcic (TCP)	Acoperiri pe implanturi, substituenți osoși, granule pentru defecte osoase	Bioactive, osteoconductive, resorbabile (în funcție de cristalinitate); structură similară osului	[55-60]
Bioceramici oxidice	Al_2O_3 , ZrO_2 (Y-TZP)	Capete de proteză de șold, implanturi structurale	Rezistență mecanică și chimică ridicată, biocompatibilitate excelentă, dar bioinerte	[61-69]
Metale biocompatibile	Ti și aliaje (Ti-6Al-4V), Mg, Ta, oțel inoxidabil	Implanturi ortopedice și dentare, stenturi resorbabile	Proprietăți mecanice superioare, rezistență la coroziune; Mg este resorbabil, Ta are osteointegrare ridicată	[70-84]
Polimeri naturali	Colagen, chitosan, alginat, acid hialuronic	Acoperiri, matrici pentru regenerare tisulară, sisteme de	Biocompatibili, biodegradabili, stimulează osteointegrarea și interacțiunea celulară	[85-87]

		eliberare de medicamente		
Compozite bioactive	HAp-polimer, sticlă bioactivă- polimer, PCL/HAp, PEEK compozit	Implanturi dentare, substituenți osoși, scaffold-uri 3D	Combină rigiditatea ceramicii cu flexibilitatea polimerilor; osteoconductive, personalizabile	[88-92]

În concluzie, aceste clase de materiale completează rolul sticlei bioactive în implantologie și medicina regenerativă. Ele oferă soluții complementare, de la acoperiri bioactive și suporturi structurale până la sisteme avansate pentru regenerarea țesuturilor și eliberarea controlată a medicamentelor.

2.6 Concluzii teoretice

Studiul critic al literaturii evidențiază diversitatea materialelor bioactive dezvoltate în ultimele decenii, fiecare cu avantaje și limitări specifice. Prezenta teză se concentrează asupra sticlei bioactive 45S5, datorită biocompatibilității sale, capacității de a fi dopată cu ioni funcționali și de a fi ușor funcționalizată cu compuși biologic activi. Această compoziție, deja validată în aplicații clinice pentru regenerare osoasă și dentară, oferă un punct de plecare sigur pentru dezvoltarea de acoperiri funcționale.

Pentru obținerea sticlei a fost utilizată metoda sol–gel, apreciată pentru simplitatea și eficiența sa, evitând necesitatea echipamentelor costisitoare asociate topirii convenționale. În ceea ce privește depunerea, metoda spin coating a fost aleasă datorită caracterului reproductibil și a aplicabilității facile pe substraturi plane.

Strategiile de optimizare au inclus doparea cu samariu, un element cu potențial antimicrobian insuficient explorat, precum și funcționalizarea cu benfotiamină, analog al vitaminei B1 cu efecte osteoinductive. Combinația samariu–benfotiamină reprezintă o abordare originală, neexplorată anterior. În paralel, s-a investigat și funcționalizarea cu Miramistin, antiseptic cu spectru larg, pentru a evalua impactul asupra proprietăților acoperirilor.

Această direcție de cercetare se bazează pe analiza critică a literaturii existente, inclusiv pe un review publicat de autor, și vizează dezvoltarea unor acoperiri multifuncționale inovative [93]. Rezultatele obținute sunt prezentate în capitolele următoare.

3 Materiale și metode

Acest capitol sintetizează materialele utilizate și procedurile experimentale prin care au fost obținute, depuse, funcționalizate și evaluate acoperirile pe bază de sticlă bioactivă 45S5, în variante nedopată și dopată cu samariu. Secțiunea evidențiază elementele esențiale ale designului experimental, într-o expunere coerentă și concisă.

Materiale și substraturi. Compoziția 45S5 clasică (45 % SiO_2 , 24,5 % Na_2O , 24,5 % CaO , 6 % P_2O_5 ; procente masice) a fost obținută prin metoda sol–gel, folosind precursori uzuali pentru siliciu (TEOS) și fosfor (TEP), respectiv săruri solubile pentru calciu și sodiu (azotați de calciu și sodiu). Pentru doparea sticlei cu samariu am introdus, în etapa de sinteză, cantități suplimentare de azotat de samariu, fără a modifica proporțiile celorlalte substanțe. Pentru testarea bioactivității, probele de biosticlă, atât sub formă de pulberi, cât și de acoperiri, au fost introduse într-o soluție SBF preparată conform metodologiei Kokubo–Takadama [94]. Funcționalizarea acoperirilor s-a realizat cu două clase de agenți: Miramistin, ca antiseptic cu spectru larg, și benfotiamină, un analog liposolubil al vitaminei B1, sintetizat în laborator pe baza unei metode publicate anterior [95]. Ca suport pentru depunere am utilizat discuri din oțel inoxidabil AISI 304L, alese pentru stabilitatea chimică, robustețea mecanică, relevanța clinică și prețul scăzut, iar pregătirea suprafeței (șlefuire controlată, degresare și activare acidă) a asigurat aderența și uniformitatea filmelor.

Obținerea pulberilor 45S5 și 45S5–Sm. Sticla bioactivă a fost obținută prin metoda sol–gel, urmând pașii: hidroliză și condensare a precursorilor moleculari, formarea unui sol omogen, apoi gelificare, uscare și calcinare. În final s-au obținut pulberi bioactive amorfe, cu randamente ridicate și compoziție reproductibilă. Introducerea Sm^{3+} s-a realizat în stadiul solului, în proporții masice de 0,1%, 1,0% și 3,0%, pentru a evalua influența concentrației asupra proprietăților fizico-chimice și biologice.

Depunerea pe substraturi metalice. Pentru realizarea acoperirilor subțiri s-a utilizat metoda spin coating, care permite obținerea unor filme uniforme pe suprafețe plane. Parametrii principali (viteză, timp, număr de straturi) au fost ajustați astfel încât să se evite neuniformitatea depunerii la viteze reduse și apariția fisurilor la rotații prea mari. Condițiile optime au fost de 2500 rot/min timp de 45 s, cu depunerea a două straturi succesive, ceea ce

a condus la formarea unei acoperiri continue. Tratamentul termic aplicat ulterior a densificat structura sticlei și a eliminat reziduurile organice, fără a afecta integritatea substratului.

Funcționalizarea acoperirilor. În etapa inițială a cercetării, suprafețele sticloase au fost funcționalizate cu Miramistin, prin imersia controlată a probelor într-o soluție a acestui compus, urmată de uscare. Tratamentul nu a modificat structura sticlei și a conferit proprietăți antimicrobiene. Ulterior, atenția s-a îndreptat spre obținerea unor acoperiri multifuncționale, prin combinarea efectului antimicrobian al samariului cu potențialul osteoinductiv al benfotiaminei. Pentru aceasta, s-a utilizat pulverizarea în straturi subțiri a unei soluții concentrate de benfotiamină pe filmele 45S5–Sm (1,0%), cu uscări succesive și monitorizarea gravimetrică a încărcării. Procedura a asigurat o distribuție uniformă a compusului activ, fără a compromite aderența filmului de bază.

Caracterizare fizico-chimică. Pentru caracterizarea materialelor au fost utilizate metode complementare. Difrakția de raze X (XRD) a fost folosită pentru a verifica dacă pulberile și acoperirile sunt amorfe sau conțin faze cristaline. Spectroscopia FTIR, aplicată atât pe pulberi cât și pe suprafețe, a permis identificarea grupărilor chimice și urmărirea formării hidroxiapatitei în timpul testelor de bioactivitate. Microscopul electronic de baleiaj (SEM), împreună cu analiza EDS, a oferit informații despre morfologia suprafețelor și distribuția elementelor. Analizele termice (TGA/DSC) au evidențiat etapele de eliminare a solvenților și de descompunere a compușilor (în special a azotaților), date utile pentru stabilirea tratamentelor termice. Determinările BET au furnizat informații despre suprafața specifică și porozitatea pulberilor, iar măsurătorile de densitate și unghi de contact au completat evaluarea prin aprecierea gradului de compactitate și a caracterului hidrofil al suprafețelor.

Testarea bioactivității în SBF. Atât pulberile, cât și acoperirile au fost imersate în SBF, pentru perioade de la câteva zile până la câteva săptămâni, cu scopul de a evalua formarea și evoluția stratului de hidroxiapatită sau a altor fosfați de calciu. Observațiile prin FTIR și SEM au fost corelate cu măsurători de pH, conductivitate și pierdere în masă, pentru a descrie modul de interacțiune dintre sticlă și mediul fiziologic. Procedura a permis compararea directă între compozițiile simple și cele dopate, precum și între probele funcționalizate și cele nefuncționalizate.

Evaluări biologice *in vitro*. Citocompatibilitatea a fost testată pe celule MC3T3-E1 (preosteoblaste), folosind medii obținute prin contact cu pulberi având diferite concentrații de Sm și prin însămânțarea directă pe acoperiri 45S5–Sm (1 %) cu sau fără benfotiamină. S-au utilizat teste Live/Dead pentru evaluare calitativă și MTT/LDH pentru evaluare cantitativă, toate realizate în triplicat și analizate statistic (ANOVA, $p < 0,05$).

Activitatea antimicrobiană a fost studiată pe bacterii Gram-pozitive, Gram-negative și pe drojdii, prin teste de difuzie pe mediu solid și prin determinarea concentrației minime inhibitorii (MIC). S-au efectuat și teste de antiaderență, precum și analize privind factorii de

virulență microbieni. Rezultatele au permis compararea între sticla simplă și cea dopată cu Sm, precum și evaluarea efectului adus de benfotiamină.

Scopul experimentelor a fost obținerea unor acoperiri subțiri și uniforme, bine aderente la substrat, care să păstreze bioactivitatea sticlei 45S5 și să includă proprietăți suplimentare, precum efect antimicrobian și stimularea celulelor osoase. Evaluarea prin metode fizico-chimice și teste biologice a permis corelarea structurii și compoziției cu comportamentul funcțional. În acest mod au fost comparate mai multe variante și au fost identificate cele mai promițătoare pentru aplicații biomedicale.

4 Rezultate și discuții

În acest capitol sunt prezentate principalele etape ale cercetării de doctorat, orientate spre dezvoltarea unor acoperiri bioactive multifuncționale pentru aplicații medicale. În prima etapă au fost obținute acoperiri de sticlă 45S5 pe substraturi de oțel inoxidabil prin metoda spin coating, urmate de funcționalizarea cu Miramistin pentru obținerea unui efect antimicrobian.

Cercetarea a continuat cu doparea sticlei bioactive 45S5 cu samariu (0,1–3,0%) și evaluarea acesteia atât din punct de vedere fizico-chimic, cât și biologic. S-a constatat că adaosul de 1,0% Sm oferă cel mai bun compromis între activitatea antimicrobiană și citocompatibilitate, reducând nevoia de adjuvanți externi.

Pornind de la această compoziție, s-au realizat acoperiri pe substraturi metalice, ulterior funcționalizate cu benfotiamină, compus cu rol potențial antioxidant, osteoinductiv și antiresorbtiv. Acoperirile complexe 45S5 + 1,0% Sm + benfotiamină au fost analizate structural și biologic, subliniindu-se influența funcționalizării asupra morfologiei, bioactivității și citocompatibilității.

Rezultatele sunt prezentate și discutate în secțiuni distincte, fiecare etapă contribuind la dezvoltarea materialului final.

4.1 Obținerea și caracterizarea acoperirilor de sticlă bioactivă 45S5 pe oțel inoxidabil funcționalizate cu Miramistin

În această etapă a studiului au fost realizate acoperiri pe bază de sticlă bioactivă 45S5 depusă pe substraturi de oțel inoxidabil prin tehnica spin coating. Metoda a permis obținerea unor filme subțiri, uniforme și continue, fără fisuri vizibile. Pentru a adăuga o funcționalitate suplimentară, acoperirile au fost tratate prin imersie controlată într-o soluție de Miramistin, un agent antimicrobian cu spectru larg. Procedura a asigurat o acoperire uniformă a suprafețelor, fără a compromite integritatea și bioactivitatea stratului de sticlă. Schema metodei de funcționalizare este prezentată în Figura 4.1.

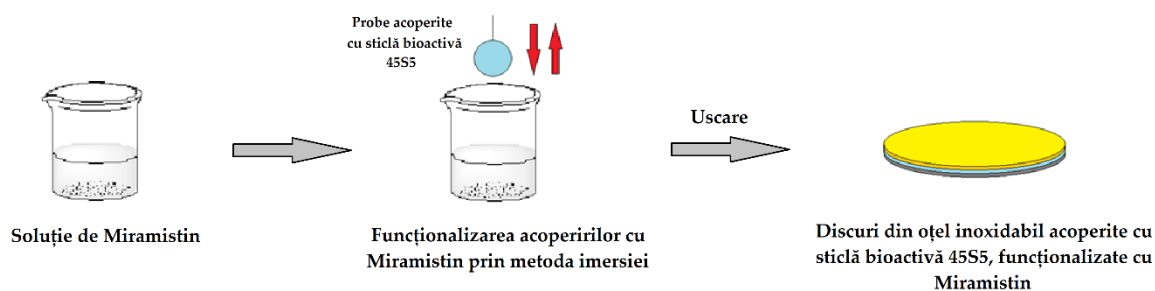


Figura 4.1 Ilustrare schematică a funcționalizării acoperirilor cu Miramistin.

Analizele FTIR au confirmat depunerea sticlei prin evidențierea benzilor caracteristice rețelei silicatică, iar după funcționalizare au apărut semnale specifice Miramistinului, distribuit uniform pe suprafață. Observațiile SEM au arătat o morfologie rugoasă și poroasă, tipică sticlei bioactive, peste care Miramistinul a format un strat suplimentar, uniform, ce acoperă structura de bază. Investigațiile EDS au confirmat compoziția caracteristică a sticlei 45S5 (Si, Ca, Na, P, O), precum și prezența elementelor provenite din Miramistin (C, N, Cl), demonstrând integrarea reușită a agentului antimicrobian.

Testele de bioactivitate *in vitro*, realizate prin imersie în SBF timp de până la 14 zile, au arătat creșteri moderate ale pH-ului și conductivității, semn al eliberării ionice și al inițierii formării hidroxiapatitei. SEM a evidențiat pe suprafața probelor aglomerări cristaline de fosfați de calciu, confirmate prin FTIR și EDS. În același timp, semnalele Miramistinului s-au redus rapid și au dispărut după primele zile, ceea ce indică o eliberare completă a compusului din stratul superficial. Această eliberare precoce este considerată benefică clinic, reducând riscul de colonizare bacteriană imediat după implantare, perioadă critică pentru prevenirea infecțiilor postoperatorii.

În concluzie, metoda aplicată a permis obținerea unor acoperiri uniforme și aderente, care îmbină bioactivitatea sticlei 45S5 cu un efect antimicrobian imediat generat de Miramistin. Rezultatele validează strategia de a combina într-un singur strat proprietăți osteointegrative și protecție antibacteriană, constituind o bază solidă pentru etapele ulterioare ale cercetării.

4.2 Obținerea și caracterizarea sticlei bioactive 45S5 dopate cu samariu

În etapa intermediară a cercetării s-a urmărit obținerea și caracterizarea sticlei bioactive 45S5 dopate cu diferite cantități de samariu, pentru a evalua dacă acest element poate conferi proprietăți antimicrobiene fără a afecta bioactivitatea caracteristică. Interesul pentru lantanide derivă din studii care indică posibile efecte antimicrobiene și din utilizarea izotopului ^{153}Sm

în tratamente oncologice. În acest context, obiectivul a fost dezvoltarea unor compoziții cu proprietăți antimicrobiene intrinseci.

Au fost preparate trei variante cu adaosuri de 0,1%, 1,0% și 3,0% Sm (raport masic), păstrând aceeași procedură de sinteză ca în cazul sticlei 45S5 nedopate.

Analizele termogravimetrice efectuate pe gelurile uscate rezultate din sinteză (înaintea tratamentului termic final) au evidențiat câteva etape de descompunere: eliminarea apei și a solvenților, urmată de descompunerea azotaților de sodiu, calciu și samariu. Pe baza acestor date, s-a stabilit ca interval optim pentru tratamentul termic domeniul 700–800 °C, suficient pentru eliminarea completă a azotaților și evitarea unei cristalizări accentuate.

Analiza SEM a arătat că pulberile obținute sunt formate din aglomerate de particule mai mici; odată cu creșterea conținutului de samariu, dimensiunile particulelor s-au redus, ajungând la scară nanometrică pentru 3,0% Sm. Analiza EDS a confirmat compoziția caracteristică sticlei 45S5 și prezența samariului.

Spectroscopia FTIR a evidențiat benzile specifice silicatlui și fosfatului, tipice sticlei 45S5. Introducerea samariului a produs deplasări ușoare de bandă și variații de intensitate, însă matricea a rămas predominant amorfă, cu tendință redusă la cristalizare pentru dopaje mici și medii. Difrakția de raze X a confirmat prezența unei matrice sticloase cu fracții moderate de combeite și devitrit. La dopaje mici (0,1–1,0%), proporția de devitrit a scăzut, ceea ce favorizează bioactivitatea; la 3% Sm, aceasta a crescut, indicând o separare de fază mai accentuată.

Densitatea a crescut progresiv odată cu adaosul de samariu, ca efect al masei atomice mai mari a acestuia. Analizele BET au arătat pulberi compacte, cu suprafețe specifice reduse, dar cu o bioactivitate confirmată, fapt confirmat de testele ulterioare. După imersia în SBF, spectrele FTIR au indicat apariția rapidă a benzilor caracteristice hidroxiapatitei, în timp ce benzile silicatică s-au diminuat. pH-ul soluției a crescut în primele zile, mai ales pentru compozițiile cu 1,0% și 3,0% Sm; aceeași tendință s-a observat pentru conductivitate. Pierderea în masă a ajuns la ~13% după 21 zile, cu o scădere rapidă inițială urmată de stabilizare, ceea ce indică un echilibru între dizolvare și precipitare. Difrakția de raze X a confirmat formarea hidroxiapatitei, ceea ce arată că dopajul nu a compromis bioactivitatea.

Testele biologice au arătat o bună citocompatibilitate pentru toate compozițiile. Celulele MC3T3-E1 și-au menținut viabilitatea la 24 și 48 ore, cu o scădere modestă doar la 3,0% Sm. Testele LDH au arătat o citotoxicitate redusă, iar Live/Dead a confirmat o distribuție celulară normală. Dintre cele trei compoziții, varianta cu 1,0% Sm a oferit cel mai echilibrat comportament biologic.

Activitatea antimicrobiană a fost selectivă. Compozițiile dopate au avut efect asupra bacteriilor Gram-pozitive (*S. aureus*, *S. epidermidis*) și asupra unor fungi (*C. parapsilosis*), cu valori MIC mai mici pentru 1% și 3% Sm. Gradul de aderență bacteriană a scăzut

semnificativ pentru stafilococi, în special pentru *S. aureus*. Pentru bacteriile Gram-negative, efectul a fost redus sau absent.

În concluzie, doparea sticlei 45S5 cu samariu prin metoda sol–gel a fost realizată cu succes, obținându-se pulberi compacte, bioactive, citocompatibile și cu efect antimicrobian selectiv. Dintre variante cercetate, compoziția cu 1,0% Sm reprezintă un compromis între proprietățile fizico-chimice, bioactivitate și profil biologic, fiind recomandată pentru aplicații biomedicale, în special pentru implanturi ortopedice unde infecțiile cu stafilococi sunt frecvente.

4.3 Depunerea sticlei bioactive 45S5 + 1,0% Sm pe substrat de oțel inoxidabil și funcționalizarea cu benfotiamină

În etapa finală a cercetării s-au obținut acoperiri multifuncționale pe bază de sticlă bioactivă 45S5 dopată cu 1,0% Sm, depuse pe oțel inoxidabil prin spin coating și funcționalizate ulterior cu benfotiamină. Alegerea concentrației de 1,0% Sm s-a bazat pe rezultatele anterioare, care au indicat un echilibru între bioactivitate, citocompatibilitate și efect antimicrobian. Funcționalizarea cu benfotiamină a fost gândită ca un plus osteoinductiv, prin reducerea stresului oxidativ și stimularea proliferării osteoblastelor, fără a diminua bioactivitatea intrinsecă a sticlei. Pașii de realizare sunt sintetizați în Figura 4.2, unde este ilustrată pulverizarea soluției de benfotiamină pe suprafața substraturilor acoperite cu sticlă bioactivă.

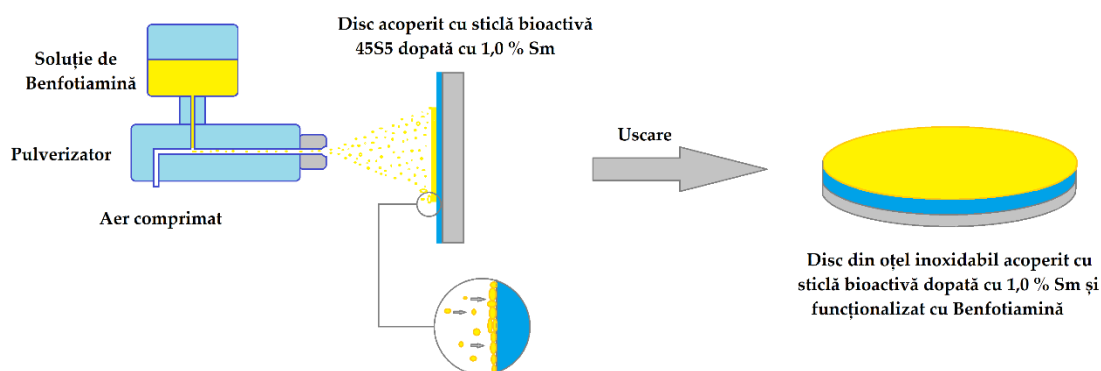


Figura 4.2 – Schema procesului de funcționalizare a acoperirilor 45S5 + 1,0% Sm cu benfotiamină prin pulverizare în straturi succesive.

Analiza prin microscopie electronică a arătat că filmele 45S5–Sm depuse pe oțel au fost continue și uniforme, fără fisuri macroscopice, cu o morfologie fin granulară. La mărimi mari s-au observat cristale cu fețe bine conturate, încastate într-o matrice mai densă, semn al unei

stări parțial cristaline datorate tratamentului termic aplicat. După funcționalizarea cu benfotiamină, pe suprafață s-au observat cristale aciculare organice, distribuite relativ uniform, care sunt caracteristice substanței organice depuse. Aceste structuri nu au afectat coeziunea stratului, ci au acționat ca micro-rezervoare de substanță activă, favorabile unei eliberări rapide imediat după implantare.

Analiza EDS a confirmat compoziția elementară specifică sticlei 45S5 (O, Na, Si, P, Ca), împreună cu semnalele samariului introdus în rețea. Semnalele suplimentare de Fe, Cr și Ni provin din substratul metalic. Elementele ușoare caracteristice benfotiaminei (C, N, S) nu au putut fi detectate direct prin EDS, dar prezența compusului a fost confirmată de morfologia aciculară observată la SEM și, mai clar, prin semnaturile specifice din spectroscopia FTIR.

Microscopia FTIR realizată la 1010 cm^{-1} , pe acoperirea de sticlă bioactivă nefuncționalizată, a confirmat uniformitatea depunerii, hărțile obținute arătând o compoziție aproape constantă pe întreaga suprafață analizată; micile variații de transmitanță ($\approx 5\%$) au fost asociate diferențelor de grosime ale filmului. Spectrul IR al probelor nefuncționalizate a evidențiat benzile silicatice caracteristice ($\sim 1010, 950, 880\text{ cm}^{-1}$). După funcționalizare, pe lângă aceste semnale au apărut benzi caracteristice benfotiaminei, confirmând prezența compusului organic. Hărțile de transmitanță realizate la 1665 cm^{-1} , au arătat o distribuție relativ uniformă a benfotiaminei pe suprafața substratului.

Imersiile în SBF au fost realizate pe o durată de 7 zile, monitorizând pH-ul, pierderea în masă și spectrele FTIR. pH-ul a crescut ușor de la 7,42 la aproximativ 7,76 în primele 3 zile, după care s-a stabilizat, semn al unui schimb ionic inițial ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{H}_3\text{O}^+$) urmat de atingerea unui echilibru între dizolvare și precipitare. Pierderea în masă a urmat aceeași tendință: o scădere mai rapidă în primele zile, datorată eliberării benfotiaminei și a ionilor mobili de sodiu, urmată de o stabilizare, specifică sticlelor bioactive în medii fiziologice. Probele cu și fără benfotiamină au prezentat evoluții similare, diferențele au fost foarte mici, în limitele erorii experimentale.

Microscopia FTIR a suprafețelor probelor după imersie a arătat apariția benzilor fosfatice la 1060 cm^{-1} încă din prima zi, intensitatea lor crescând progresiv la 3 și 7 zile. În paralel, intensitatea benzilor silicatice a scăzut, semn al procesului de mineralizare. Pentru probele funcționalizate, benzile organice din intervalul $1650\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ au dispărut aproape complet la 7 zile, indicând eliberarea benfotiaminei. Totodată, apariția unei benzi la $\sim 794\text{ cm}^{-1}$ încă din prima zi de imersie sugerează rearanjări ale rețelei silicatice asociate nucleării stratului mineral. În ansamblu, datele arată că stratul se transformă treptat în SBF prin formarea fosfaților de calciu, concomitent cu eliberarea componentei organice, aspect confirmat și de analiza EDS, care a evidențiat o creștere a concentrației de fosfor la suprafață.

Hidrofilicitatea suprafețelor înainte și după funcționalizare a fost evaluată prin măsurarea unghiului de contact. Filmele 45S5+1,0% Sm au prezentat o valoare de $\sim 68^\circ$, specifică unei suprafețe moderat hidrofile. După funcționalizare, unghiul a scăzut semnificativ, la

aproximativ 30°, ceea ce indică o creștere pronunțată a hidrofilicității. Această modificare este favorabilă adsorbției proteinelor, atașării inițiale a celulelor și unei osteointegrări eficiente.

Testele biologice realizate pe linia celulară MC3T3-E1 au confirmat o bună citocompatibilitate pentru ambele tipuri de acoperiri. Testul LDH a arătat o citotoxicitate redusă la 2 și 7 zile, fără diferențe semnificative între grupuri. MTT a arătat valori comparabile la 2 zile, însă la 7 zile viabilitatea celulară a fost mai mare pe filmele cu benfotiamină, diferență confirmată statistic ($p < 0,05$). Analiza Live/Dead a arătat o densitate celulară bună pe ambele tipuri de suprafețe, cu o acoperire mai mare și tendință de formare a unor mici agregate pe probele cu benfotiamină, în acord cu rezultatele MTT.

Rezultatele confirmă obținerea unor acoperiri multifuncționale, omogene și aderente, care își păstrează bioactivitatea sticlei 45S5. Funcționalizarea cu benfotiamină a crescut hidrofilicitatea suprafețelor și a susținut o proliferare celulară mai intensă. Prin combinarea acestor efecte, acoperirile sunt potrivite pentru aplicații biomedicale ce necesită un strat bioactiv stabil, capabil să favorizeze nucleerea timpurie a fosfaților de calciu și să ofere un suport inițial adecvat pentru celulele osoase.

5 Concluzii generale

Teza a urmărit obținerea unor acoperiri subțiri, bioactive și multifuncționale, pe bază de sticlă 45S5, pentru aplicații implantologice. În prima etapă s-au obținut filme uniforme pe oțel inoxidabil prin spin coating, confirmate prin SEM (suprafețe continue, fără fisuri) și FTIR (benzi silicatică caracteristice). Funcționalizarea cu Miramistin, realizată prin imersie controlată, a fost uniformă. Testele de bioactivitate în SBF au arătat eliberarea rapidă a Miramistinului și formarea unui strat de fosfați de calciu în scurt timp după imersie.

În etapa intermediară s-au obținut sticle 45S5 dopate cu diferite cantități de samariu (0,1–3,0% masic). Toate compozițiile au fost citocompatibile; activitatea antimicrobiană a fost selectivă, mai evidentă împotriva *S. aureus* și *S. epidermidis*, sugerând relevanță pentru implanturi ortopedice. A fost confirmată bioactivitatea prin imersie în SBF și formarea unui strat asemănător cu hidroxiapatita. Pe baza echilibrului între bioactivitate, citocompatibilitate și efect antimicrobian, s-a selectat 1,0% Sm pentru etapa finală.

În etapa finală, au fost depuse acoperiri de sticlă bioactivă 45S5 + 1,0% Sm pe substraturi din oțel inoxidabil și ulterior funcționalizate cu benfotiamină. Analizele SEM și FTIR au confirmat un strat anorganic continuu și un strat superficial organic. În urma testelor SBF s-a constatat eliberarea rapidă a benfotiaminei, urmată de formarea unui strat de fosfați de calciu; de asemenea, benfotiamina a crescut semnificativ hidrofilicitatea. Testele celulare (MC3T3-E1) efectuate pe suprafețele funcționalizate și nefuncționalizate au arătat citotoxicitate redusă și proliferare crescută la 7 zile pe probele cu benfotiamină.

Originalitatea tezei constă în: (i) folosirea Miramistinului pentru funcționalizarea acoperirilor de sticlă bioactivă cu rol de agent antimicrobian, (ii) explorarea dopării cu Sm pentru obținerea sticlei bioactive cu proprietăți antimicrobiene intrinseci și (iii) combinația unică 45S5 + 1,0% Sm + benfotiamină în acoperiri subțiri, demonstrând concomitent bioactivitate, citocompatibilitate și efecte antibacteriene selective, cu relevanță clinică.

Concluzie: acoperirile dezvoltate sunt promițătoare pentru implanturi ortopedice, unde riscul stafilococic este dominant, oferind protecție inițială, bioactivitate susținută și compatibilitate celulară bună. Direcții viitoare: validare *in vivo*, optimizarea cineticii de eliberare și a arhitecturii stratificate, adaptate la indicații clinice specifice.

5.1 Activitate științifică desfășurată în timpul doctoratului

5.1.1 Lucrări publicate

În timpul studiilor doctorale, am publicat următoarele articole științifice, care reflectă rezultatele obținute în cadrul temei de cercetare:

1. Maximov, M.; Maximov, O.-C.; Craciun, L.; Fikai, D.; Fikai, A.; Andronescu, E., Bioactive Glass—An Extensive Study of the Preparation and Coating Methods. *Coatings* **2021**, *11*(11), 1386. (Factor de impact: 2,881; încadrat Q2 (Materials Science, Coatings & Films – Web of Science, JCR)).
<https://doi.org/10.3390/coatings11111386>
2. Hanganu, A.; Maximov, M.; Maximov, O.-C.; Popescu, C. C.; Sandu, N.; Florea, M.; Mirea, A. G.; Gârbea, C.; Matache, M.; Funeriu, D. P., Insights into Large-Scale Synthesis of Benfotiamine. *Organic Process Research & Development* **2024**, *28*(11), 4069–4078. (Factor de impact: 3,5; încadrat Q1 (Chemical Engineering – Scopus/SJR)). <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.4c00351>
3. Maximov, M. V.; Maximov, O. C.; Motelica, L.; Fikai, D.; Oprea, O. C.; Truscă, R. D.; (Stămat), L.-R. B.; Pericleanu, R.; Dumbravă, A.; Corbu, V. M.; Surdu, V.-A.; Vasilievici, G.; Fikai, A.; Dinescu, S.; Gheorghe-Barbu, I., Comprehensive Evaluation of 45S5 Bioactive Glass Doped with Samarium: From Synthesis and Physical Properties to Biocompatibility and Antimicrobial Activity. *Coatings* **2025**, *15*(4), 404. (Factor de impact: 2,9; încadrat Q2 (Materials Science, Coatings & Films – Web of Science, JCR)). <https://doi.org/10.3390/coatings15040404>
4. Maximov, M.V.; Maximov, O.-C.; Trușcă R. D.; Fikai D.; Fikai A., Bioactive Coating with Antimicrobial Effect for Stainless Steel: Preparation and Characterization. *U.P.B Sci. Bull., Series B*, **2025**, *87*(3), 267-278.
5. Maximov, M. V.; Sleiman, L.; Maximov, O. C.; Trușcă, R. D.; Motelica, L.; Spoială, A.; Fikai, D.; Fikai A.; Dinescu S., Synthesis and characterization of bioactive coatings with bone regeneration potential and anti-resorptive effect. *Coatings* **2025**, *15*(10), 1120. (Factor de impact: 2,8; încadrat Q2 (Materials Science, Coatings & Films – Web of Science, JCR)). <https://doi.org/10.3390/coatings15101120>

5.1.2 Participări la conferințe și sesiuni științifice

Pe parcursul desfășurării studiilor doctorale, rezultatele intermediare ale cercetărilor au fost prezentate în cadrul următoarelor manifestări științifice:

1. **Conferința națională de toamnă AOSR, 2020** – prezentare orală online (limba română); Maximov, M.; Fica, A. *Acoperiri biocompatibile pentru implanturi*
2. **Conferința internațională NanoBioMat – Summer Edition, 2022** – prezentare orală online (limba engleză); Maximov, M.; Trușcă, R.; Fica, A. *Biocompatible Coatings with Antimicrobial Properties on Stainless Steel Supports*
3. **Sesiune de comunicări științifice – Ziua de Chimie, Universitatea din București, 16 octombrie 2024** – prezentare orală live; Maximov, M. *Aplicarea tehnicilor moderne de analiză în studiu de sinteză a benfotiaminei la scală industrială*

5.2 Limitări și direcții de cercetare viitoare

Studiul a fost realizat preponderent prin teste *in vitro*, ceea ce nu permite evaluarea completă a comportamentului acoperirilor în condiții biologice complexe. Activitatea antimicrobiană a fost investigată pe un număr limitat de tulpini bacteriene și fungice (dar reprezentative), iar rezultatele au indicat o eficiență selectivă – pentru anumite microorganisme acoperirile au prezentat efect inhibitor, în timp ce pentru altele nu s-a observat o reducere semnificativă, iar în unele cazuri s-a constatat chiar o proliferare. Această limitare sugerează necesitatea optimizării suplimentare a compoziției, de exemplu prin adăugarea unui dopant cu efect antimicrobian puternic, precum ionii de argint (Ag^+), sau prin investigarea altor elemente din seria lantanidelor.

În etapele următoare, intenționăm să extindem testele biologice *in vitro* prin includerea mai multor tipuri de celule și microorganisme relevante clinic, să efectuăm teste *in vivo* pentru validarea osteointegrării și biocompatibilității în condiții reale și să evaluăm comportamentul mecanic al acoperirilor sub solicitări similare mediului fiziologic. De asemenea, va fi analizată cinetica eliberării benfotiaminei și influența acesteia asupra proceselor de osteogeneză.

6 Bibliografie

1. Mesquita-Guimaraes, J.; Henriques, B.; Silva, F. S., Bioactive glass coatings. In *Bioactive Glasses. Materials, Properties and Applications*, Ylanen, H., Ed. Woodhead publishing series in biomaterials: 2018; pp 103-118.
2. Greenspan, D., Glass and Medicine: The Larry Hench Story. *Applied Glass Science* **2016**, 7 (4), 134-138.
3. Hench, L. L., The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2006**, 17, 967-978.
4. Wheeler, D. L.; Montfort, M. J.; McLoughlin, S. W., Differential healing response of bone adjacent to porous implants coated with hydroxyapatite and 45S5 bioactive glass *Journal of Biomedical Materials Research* **2001**, 55 (4), 603-612.
5. Amaral, M.; Abreu, C. S.; Oliveira, F. J.; Gomes, J. R.; Silva, R. F., Biotribological performance of NCD coated Si₃N₄–bioglass composites. *Diamond and Related Materials* **2007**, 16 (4-7), 790-795.
6. Drnovšek, N.; Novak, S.; Dragin, U.; Čeh, M.; Gorenšek, M.; Gradišar, M., Bioactive glass enhances bone ingrowth into the porous titanium coating on orthopaedic implants. *Int. Orthop.* **2012**, 36 (8), 1739-1745.
7. Domínguez-Trujillo, C.; Ternero, F.; Rodríguez-Ortiz, J. A.; Pavón, J. J.; Montealegre-Meléndez, I.; Arévalo, C.; García-Moreno, F.; Torres, Y., Improvement of the balance between a reduced stress shielding and bone ingrowth by bioactive coatings onto porous titanium substrates. *Surface and Coatings Technology* **2018**, 338, 32-37.
8. Ananth, K. P.; Suganya, S.; Mangalaraj, D.; Ferreira, J. M. F.; Balamurugan, A., Electrophoretic bilayer deposition of zirconia and reinforced bioglass system on Ti6Al4V for implant applications: an in vitro investigation *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* **2013**, 33 (7), 4160-4166.
9. Keränen, P.; Moritz, N.; Alm, J. J.; Ylänen, H.; Kommonen, B.; Aro, H. T., Bioactive glass microspheres as osteopromotive inlays in macrot textured surfaces of Ti and CoCr alloy bone implants: Trapezoidal surface grooves without inlay most efficient in resisting torsional forces. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **2011**, 4 (7), 1483-1491.
10. Li, Z.; Khun, N. W.; Tang, X.-Z.; Liu, E.; Khor, K. A., Mechanical, tribological and biological properties of novel 45S5 Bioglass® composites reinforced with in situ reduced graphene oxide *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **2017**, 65, 77-89.
11. Profeta, A. C.; Prucher, G. M., Bioactive-glass in periodontal surgery and implant dentistry. *Dent. Mater. J.* **2015**, 34 (5), 559-571.

12. Babu, M. M.; Rao, P. V.; Veeraiah, N.; Prasad, P. S., Effect of Al³⁺ ions substitution in novel zinc phosphate glasses on formation of HAp layer for bone graft applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2020**, *185*, 110591.
13. Choi, A. H.; Ben-Nissan, B.; Matinlinna, J. P.; Conway, R. C., Current perspectives: calcium phosphate nanocoatings and nanocomposite coatings in dentistry *Journal of Dental Research* **2013**, *92* (10), 853-859.
14. Jebahi, S.; Oudadesse, H.; Feki, H. e.; Rebai, T.; Keskes, H.; Pellen, P.; Feki, A. e., Antioxidative/oxidative effects of strontium-doped bioactive glass as bone graft. In vivo assays in ovariectomised rats. *Journal of Applied Biomedicine* **2012**, *10* (4), 195-209.
15. Jebahi, S.; Oudadesse, H.; Saleh, G. B.; Saoudi, M.; Mesadhi, S.; Rebai, T.; Keskes, H.; Feki, A. e.; Feki, H. e., Chitosan-based bioglass composite for bone tissue healing : Oxidative stress status and antiosteoporotic performance in a ovariectomized rat model. *Korean Journal of Chemical Engineering* **2014**, *31*, 1616-1623.
16. Popa, A. C.; Stan, G. E.; Husanu, M. A.; Mercioniu, I.; Santos, L. F.; Fernandes, H. R.; Ferreira, J. M. F., Bioglass implant-coating interactions in synthetic physiological fluids with varying degrees of biomimicry. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 683-707.
17. Price, N.; Bendall, S. P.; Frondoza, C.; Jinnah, R. H.; Hungerford, D. S., Human osteoblast-like cells (MG63) proliferate on a bioactive glass surface *Journal of Biomedical Materials Research* **1997**, *37* (3), 394-400.
18. Moritz, N.; Vallittu, P. K., Bioactive Silicate Glass in Implantable Medical Devices: From Research to Clinical Applications. In *Bioactive Glasses. Fundamentals, Technology and Applications*, D.S.B. Aldo R. Boccaccini, L. H., Ed. The Royal Society of Chemistry: 2017; pp 442-470.
19. Baino, F.; Potestio, I., Special Applications of Bioactive Glasses in Otology and Ophthalmology. In *Biocompatible Glasses*, Marchi, J., Ed. Springer, Cham.: 2016; Vol. 53, pp 227-248.
20. Hench, L. L.; Splinter, R. J.; Allen, W. C.; Greenlee, T. K., Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *Journal of Biomedical Materials Research* **1971**, *5* (6), 117-141.
21. Piotrowski, G.; Hench, L. L.; Allen, W. C.; Miller, G. J., Mechanical studies of the bone bioglass interfacial bond. *Journal of Biomedical Materials Research* **1975**, *9* (4), 47-61.
22. Cao, W.; Hench, L. L., Bioactive materials. *Ceramics International* **1996**, *22* (6), 493-507.
23. Miguez-Pacheco, V.; Hench, L. L.; Boccaccini, A. R., Bioactive glasses beyond bone and teeth: Emerging applications in contact with soft tissues. *Acta Biomaterialia* **2015**, *13*, 1-15.
24. Mazzoni, E.; Iaquina, M. R.; Lanzillotti, C.; Mazziotta, C.; Maritati, M.; Montesi, M.; Sprio, S.; Tampieri, A.; Tognon, M.; Martini, F., Bioactive Materials for Soft Tissue Repair *Frontiers in Bioengineering Biotechnology* **2021**, *9*, 613787.
25. Cannio, M.; Bellucci, D.; Roether, J. A.; Boccaccini, D. N.; Cannillo, V., Bioactive Glass Applications: A Literature Review of Human Clinical Trials. *Materials* **2021**, *14* (18), 5440.
26. Negut, I.; Ristoscu, C., Bioactive Glasses for Soft and Hard Tissue Healing Applications—A Short Review. *Applied Sciences* **2023**, *13* (10), 6151.
27. Ren, Z.; Tang, S.; Wang, J.; Shuqing; Zheng, K.; Xu, Y.; Li, K., Bioactive Glasses: Advancing Skin Tissue Repair through Multifunctional Mechanisms and Innovations. *Biomaterials Research* **2025**, *29*, 134.

28. Ma, J.; Chen, C.; Yao, L.; Bao, Q., Characterization of Some Methods of Preparation for Bioactive Glass Coating on Implants. *Surface Review and Letters* **2006**, *13* (1), 93-102.
29. Zhao, Y.; Chen, C.; Wang, D., The Current Techniques for Preparing Bioglass Coatings. *Surface Review and Letters* **2005**, *12* (4), 505-513.
30. Liste, S.; Serra, J.; González, P.; Borrajo, J. P.; Chiussi, S.; León, B.; Pérez-Amor, M., The role of the reactive atmosphere in pulsed laser deposition of bioactive glass films. *Thin Solid Films* **2004**, *453-454*, 224-228.
31. Berbecaru, C.; Alexandru, H. V.; Stan, G. E.; Marcov, D. A.; Pasuk, I.; Ianculescu, A., First stages of bioactivity of glass-ceramics thin films prepared by magnetron sputtering technique. *Materials Science and Engineering: B* **2010**, *169* (1-3), 101-105.
32. Saino, E.; Maliardi, V.; Quartarone, E.; Fassina, L.; Benedetti, L.; Angelis, M. G. C. D.; Mustarelli, P.; Facchini, A.; Visai, L., In Vitro Enhancement of SAOS-2 Cell Calcified Matrix Deposition onto Radio Frequency Magnetron Sputtered Bioglass-Coated Titanium Scaffolds. *Tissue Engineering Part A* **2010**, *16* (3), 995-1008.
33. Asri, R. I. M.; Harun, W. S. W.; Samykano, M.; Lah, N. A. C.; Ghani, S. A. C.; Tarlochan, F.; Raza, M. R., Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, *77*, 1261-1274.
34. Shaigan, N.; Qu, W.; Ivey, D. G.; Chen, W., A review of recent progress in coatings, surface modifications and alloy developments for solid oxide fuel cell ferritic stainless steel interconnects. *Journal of Power Sources* **2010**, *195* (6), 1529-1542.
35. Sahoo, P.; Das, S. K.; Davim, J. P., 3.3 Surface Finish Coatings. In *Comprehensive Materials Finishing*, Hashmi, M., Ed. Elsevier: 2017; pp 38-55.
36. Mustafa, H. A.; Jameel, D. A., Modeling and the main stages of spin coating process: A review. *Journal Of Applied Science And Technology Trends* **2021**, *2* (3), 91-95.
37. Ye, X.; Leeftang, S.; Wu, C.; Chang, J.; Zhou, J.; Huan, Z., Mesoporous Bioactive Glass Functionalized 3D Ti-6Al-4V Scaffolds with Improved Surface Bioactivity. *Materials* **2017**, *10* (11), 1244.
38. Draghici, D.-A.; Mihai, A.-A.; Aioanei, M.-O.; Negru, N.-E.; Nicoara, A.-I.; Jinga, S.-I.; Miu, D.; Bacalum, M.; Busuioc, C., Strontium-Substituted Bioactive Glass-Ceramic Films for Tissue Engineering Películas vitrocerámicas bioactivas sustituidas con estroncio para la ingeniería de tejidos. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio* **2022**, *61* (3), 184-190.
39. Liang, J.; Lu, X.; Zheng, X.; Li, Y. R.; Geng, X.; SunKe, K.; Sun, X.; Cai, H.; Jia, Q.; Jiang, H. B.; Liu, K., Modification of titanium orthopedic implants with bioactive glass: a systematic review of in vivo and in vitro studies. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2023**, *11*.
40. Corni, I.; Ryan, M. P.; Boccaccini, A. R., Electrophoretic deposition: From traditional ceramics to nanotechnology. *Journal of the European Ceramic Society* **2008**, *28* (7), 1353-1367.
41. Drevet, R.; Fauré, J.; Benhayoune, H., Electrophoretic Deposition of Bioactive Glass Coatings for Bone Implant Applications: A Review. *Coatings* **2024**, *14* (9), 1084.
42. Balamurugan, A.; Balossier, G.; Michel, J.; Ferreira, J. M. F., Electrochemical and structural evaluation of functionally graded bioglass-apatite composites electrophoretically deposited onto Ti6Al4V alloy. *Electrochimica Acta* **2009**, *54* (4), 1192-1198.
43. Taye, M. B., Biomedical applications of ion-doped bioactive glass: a review. *Applied Nanoscience* **2022**, *12*, 3797-3812.
44. Ranga, N.; Poonia, E.; Jakhar, S.; Sharma, A. K.; Kumar, A.; Devi, S.; Duhan, S., Enhanced Antimicrobial Properties of Bioactive Glass Using Strontium and Silver Oxide Nanocomposites. *Journal of Asian Ceramic Societies* **2019**, *7* (1), 75-81.

45. Bargavi, P.; Chitra, S.; Durgalakshmi, D.; Radha, G.; Balakumar, S., Bargavi, P., et al., Zirconia reinforced bio-active glass coating by spray pyrolysis: Structure, surface topography, in-vitro biological evaluation and antibacterial activities. *Materials Today Communications*, 2020. 25. *Materials Today Communications* **2020**, 25, 101253.
46. Cacciotti, I., Bivalent cationic ions doped bioactive glasses: the influence of magnesium, zinc, strontium and copper on the physical and biological properties. *Journal of Materials Science* **2017**, 52 (7), 1-20.
47. Abushahba, F.; Söderling, E.; Aalto-Setälä, L.; Sangder, J.; Hupa, L.; Närhi, T. O., Antibacterial properties of bioactive glass particle abraded titanium against *Streptococcus mutans*. *Biomedical Physics & Engineering Express* **2018**, 4, 045002.
48. Burtscher, S.; Krieg, P.; Killinger, A.; Al-Ahmad, A.; Seidenstücker, M.; Latorre, S. H.; Bernstein, A., Thin Degradable Coatings for Optimization of Osteointegration Associated with Simultaneous Infection Prophylaxis *Materials(Basel.)* **2019**, 12 (21), 3495.
49. Bano, F.; Hamzehlou, S.; Kargozar, S., Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going? . *Journal of Functional Biomaterials* **2018**, 9 (1), 25.
50. Vrouwenvelder, W. C. A.; Groot, C. G.; Groot, K. d., Better histology and biochemistry for osteoblasts cultured on titanium-doped bioactive glass: Bioglass 45S5 compared with iron-, titanium-, fluorine- and boron-containing bioactive glasses. *Biomaterials* **1994**, 15 (2), 97-106.
51. Li, X.; Zhitomirsky, I., Deposition of poly(methyl methacrylate) and composites containing bioceramics and bioglass by dip coating using isopropanol-water co-solvent. *Progress in Organic Coatings* **2020**, 148, 105883.
52. Floroian, L.; Florescu, M.; Sima, F.; Popescu-Pelin, G.; Ristoscu, C.; Mihailescu, I. N., Synthesis of biomaterial thin films by pulsed laser technologies: Electrochemical evaluation of bioactive glass-based nanocomposite coatings for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C* **2012**, 32 (5), 1152-1157.
53. Floroian, L.; Samoila, C.; Badea, M.; Munteanu, D.; Ristoscu, C.; Sima, F.; Negut, I.; Chifiriuc, M. C.; Mihailescu, I. N., Stainless steel surface biofunctionalization with PMMA-bioglass coatings: compositional, electrochemical corrosion studies and microbiological assay. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2015**, 26, 195.
54. Negut, I.; Floroian, L.; Ristoscu, C.; Mihailescu, C. N.; Rosca, J. C. M.; Tozar, T.; Badea, M.; Grumezescu, V.; Hapenciu, C.; Mihailescu, I. N., Functional Bioglass—Biopolymer Double Nanostructure for Natural Antimicrobial Drug Extracts Delivery. *Nanomaterials* **2020**, 10 (2), 385.
55. Khoroushi, M.; Khademi, A. A.; Dastgardi, M. E.; Abdollahi, M., Chapter 14 - Nanobiomaterials in endodontics. In *Nanobiomaterials in Dentistry*, Grumezescu, A. M., Ed. William Andrew Publishing: 2016; pp 389-424.
56. Khalifehzadeh, R.; Arami, H., Biodegradable calcium phosphate nanoparticles for cancer therapy. *Advances in Colloid and Interface Science* **2020**, 279, 102157.
57. Dorozhkin, S. V., Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. *Journal of Materials Science* **2009**, 44, 2343–2387.
58. Gonten, A. S. V.; Kelly, J. R.; Antonucci, J. M., Load-bearing behavior of a simulated craniofacial structure fabricated from a hydroxyapatite cement and bioresorbable fiber-mesh *Journal of Materials Science. Materials in Medicine* **2000**, 11 (2), 95-100.
59. Krüger, R.; Groll, J., Fiber reinforced calcium phosphate cements – On the way to degradable load bearing bone substitutes? *Biomaterials* **2012**, 33 (25), 5887-5900.

60. Fatma, K.; Tripathy, J., 13 - Bioceramic coatings for tissue engineering. In *Advanced Ceramic Coatings for Emerging Applications*, Ram K. Gupta, A. M., Saeid Kakooei, Tuan Anh Nguyen, Ajit Behera, Ed. Elsevier: 2023; pp 291-309.
61. Rahmati, M.; Mozafari, M., Biocompatibility of alumina-based biomaterials-A review. *Journal of Cellular Physiology* **2019**, *234* (4), 3321-3335.
62. Asimakopoulou, A.; Gkekas, I.; Kastrinaki, G.; Prigione, A.; Zaspalis, V. T.; Petrakis, S., Biocompatibility of α -Al₂O₃ Ceramic Substrates with Human Neural Precursor Cells. *Journal of Functional Biomaterials* **2020**, *11* (3), 65.
63. Kern, F.; Osswald, B., Mechanical Properties of an Extremely Tough 1.5 mol% Yttria-Stabilized Zirconia Material *Ceramics International* **2024**, *7* (3), 1066-1084.
64. Binner, J.; Vaidhyanathan, B.; Paul, A.; Annaporani, K.; Raghupathy, B., Compositional Effects in Nanostructured Yttria Partially Stabilized Zirconia. *International Journal of Applied Ceramic Technology* **2011**, *8* (4), 766-782.
65. Yelten, A.; Yilmaz, S., A novel approach on the synthesis and characterization of bioceramic composites. *Ceramics International* **2019**, *45* (12), 15375-15384.
66. Shanmugapriya, B.; Shailajha, S.; Muthulakshmi, S. S., Dual-Phase Degradation and Hydroxyapatite Formation in Bioactive Glass Ceramic-Coated Aluminum Titanate Scaffolds for Bone Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2025**, *11* (6), 3330–3350.
67. Cao, Y.; Shi, T.; Jiao, C.; Liang, H.; Chen, R.; Tian, Z.; Zou, A.; Yang, Y.; Wei, Z.; Wang, C.; Shen, L., Fabrication and properties of zirconia/hydroxyapatite composite scaffold based on digital light processing. *Ceramics International* **2020**, *46* (2), 2300-2308.
68. Bizo, L.; Bot, A.-L.; Marieta Mures, a.-P.; Barbu-Tudoran, L.; Cojan, C. A.; Barabás, R., Magnesia Partially Stabilized Zirconia/Hydroxyapatite Biocomposites: Structural, Morphological and Microhardness Properties *Crystals* **2025**, *15* (7), 608.
69. Ahamed, M.; Lateef, R.; Khan, M. A. M.; Rajanahalli, P.; Akhtar, M. J., Biosynthesis, Characterization, and Augmented Anticancer Activity of ZrO₂ Doped ZnO/rGO Nanocomposite *Journal of Functional Biomaterials* **2023**, *14* (1), 38.
70. Saini, M.; Singh, Y.; Arora, P.; Arora, V.; Jain, K., Implant biomaterials: A comprehensive review. *World J. Clin. Cases* **2015**, *3* (1), 52–57.
71. Ashish, D. S.; Suya, P. A. P.; Jesuarockiam, N.; Tabrej, K.; Shabir, H. K., Advancement in biomedical implant materials—a mini review. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2024**, *12*, 1-7.
72. Silva, R. C. S.; Agrelli, A.; Andrade, A. N.; Mendes-Marques, C. L.; Arruda, I. R. S.; Santos, L. R. L.; Vasconcelos, N. F.; Machado, G., Titanium Dental Implants: An Overview of Applied Nanobiotechnology to Improve Biocompatibility and Prevent Infections *Materials* **2022**, *15* (9), 3150.
73. Nicholson, J. W., Titanium Alloys for Dental Implants: A Review *Prosthesis* **2020**, *2* (2), 100-116.
74. Abd-Elaziem, W.; Darwish, M. A.; Hamada, A.; Daoush, W. M., Titanium-Based alloys and composites for orthopedic implants Applications: A comprehensive review. *Materials & Design* **2024**, *241*, 112850.
75. Mori, Y.; Mori, N., Advances in titanium alloys and orthopedic implants: new titanium alloys and future research directions. *Bio-Design and Manufacturing* **2024**, *7*, 1053–1054.
76. He, M.; Chen, L.; Yin, M.; Xu, S.; Liang, Z., Review on magnesium and magnesium-based alloys as biomaterials for bone immobilization. *Journal of Materials Research and Technology* **2023**, *23*, 4396-4419.

77. Antoniac, I.; Miculescu, M.; (Păltânea), V. M.; Stere, A.; Quan, P. H.; Păltânea, G.; Robu, A.; Earar, K., Magnesium-Based Alloys Used in Orthopedic Surgery. *Materials* **2022**, *15* (3), 1148.
78. Thomas, K. K.; Zafar, M. N.; Pitt, W. G.; Husseini, G. A., Biodegradable Magnesium Alloys for Biomedical Implants: Properties, Challenges, and Surface Modifications with a Focus on Orthopedic Fixation Repair *Applied Sciences* **2024**, *14* (1), 10.
79. Niranjana, C. A.; Raghavendra, T.; Rao, M. P.; Siddaraju, C.; Gupta, M.; Jain, V. K. S.; Aishwarya, R., Magnesium alloys as extremely promising alternatives for temporary orthopedic implants – A review. *Journal of Magnesium and Alloys* **2023**, *11* (8), 2688-2718.
80. Wang, X.; Ning, B.; Pei, X., Tantalum and its derivatives in orthopedic and dental implants: Osteogenesis and antibacterial properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2021**, *208*, 112055.
81. George, N.; Nair, A. B., 11 - Porous tantalum: A new biomaterial in orthopedic surgery. In *Fundamental Biomaterials: Metals*, Balakrishnan, P.; S., S. M.; Thomas, S., Eds. Woodhead Publishing Series in Biomaterials: 2018; pp 243-268.
82. Wang, H.; Su, K.; Su, L.; Liang, P.; Ji, P.; Wang, C., Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis. *Materials Science and Engineering: C* **2019**, *104*, 109908.
83. Wang, F.; Chen, H.; Yang, P.; Muheremu, A.; He, P.; Fan, H.; Yang, L., Three-dimensional printed porous tantalum prosthesis for treating inflammation after total knee arthroplasty in one-stage surgery – a case report. *Journal of International Medical Research* **2019**, *48* (3), 0300060519891280.
84. Wang, Z.; Wang, Z.; Gu, L.; Zhang, Y.; Su, T.; Luo, J.; Huang, C.; Gong, X.; Peng, Y.; Chen, G., 3D-printed porous tantalum for acetabular reconstruction in complex primary arthroplasty and revision of hip. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2025**, *13*, 1557882.
85. Satchanska, G.; Davidova, S.; Petrov, P. D., Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications. *Polymers* **2024**, *16* (8), 1159.
86. Ershad-Langroudi, A.; Babazadeh, N.; Alizadegan, F.; Mousaei, S. M.; Moradi, G., Polymers for implantable devices. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2024**, *137*, 61-86.
87. Pazarçeviren, A. E.; Tezcaner, A.; Evis, Z., Multifunctional natural polymer-based metallic implant surface modifications. *Biointerphases* **2021**, *16* (2), 020803.
88. Roi, A.; Roi, C.; Țigmeanu, C. V.; Riviș, M., Composite Dental Implants: A Future Restorative Approach. In *Advances in Dentures - Prosthetic Solutions, Materials and Technologies*, Rusu, L. C. A. a. L.-C., Ed. IntechOpen: 2023.
89. Salernitano, E.; Migliaresi, C., Composite materials for biomedical applications: a review. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics* **2003**, *1*, 3-18.
90. Ielo, I.; Calabrese, G.; Luca, G. D.; Conoci, S., Recent Advances in Hydroxyapatite-Based Biocomposites for Bone Tissue Regeneration in Orthopedics. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (17), 9721.
91. Petretta, M.; Gambardella, A.; Boi, M.; Berni, M.; Cavallo, C.; Marchiori, G.; Maltarello, M. C.; Bellucci, D.; Fini, M.; Baldini, N.; Grigolo, B.; Cannillo, V., Composite Scaffolds for Bone Tissue Regeneration Based on PCL and Mg-Containing Bioactive Glasses *Biology* **2021**, *10* (5), 398.
92. Mo, X.; Zhang, D.; Liu, K.; Zhao, X.; Xiaoming; Wang, W., Nano-Hydroxyapatite Composite Scaffolds Loaded with Bioactive Factors and Drugs for Bone Tissue Engineering *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (2), 1291.

93. Maximov, M.; Maximov, O.-C.; Craciun, L.; Fikai, D.; Fikai, A.; Andronescu, E., Bioactive Glass—An Extensive Study of the Preparation and Coating Methods. *Coatings* **2021**, *11* (11), 1386.
94. Kokubo, T.; Takadama, H., How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* **2006**, *27*, 2907-2915.
95. Hanganu, A.; Maximov, M.; Maximov, O.-C.; Popescu, C. C.; Sandu, N.; Florea, M.; Mirea, A. G.; Gârbea, C.; Matache, M.; Funeriu, D. P., Insights into Large-Scale Synthesis of Benfotiamine. *Organic Process Research & Development* **2024**, *28* (11), 4069–4078.