



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00714**

(22) Data de depozit: **25/11/2021**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2023** BOPI nr. **5/2023**

(71) Solicitant:  
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN  
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI  
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **VRANCEANU DIANA MARIA,  
STR. SERDARULUI, NR. 13, BL. 48, SC. A,  
AP.24, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **UNGUREANU ELENA,  
STR.MIHAIL SADOVEANU, NR.13,  
COMUNA ZĂVOAIA, BR, RO;**  
• **COTRUT COSMIN MIHAI,  
STR. MOHORULUI, NR.6, BL.17, SC.5,  
AP.67, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **SUPRAFAȚĂ NANOSTRUCTURATĂ ȘI ACOPERITĂ  
CU HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA  
BIOACTIVITĂȚII TITANULUI**

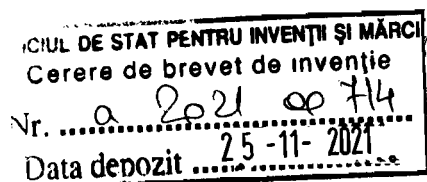
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o suprafață nanostructurată alcătuită din nanotuburi de dioxid de titan și acoperită cu straturi de hidroxiapatită dopată cu elemente osteoconductive de Mg sau antibacteriene de Zn, obținută prin tehnici electrochimice, suprafața fiind utilizată pentru acoperirea dispozitivelor medicale implantabile fabricate din titan pur, utilizate în ortopedie și stomatologie. Suprafața nanostructurată conform invenției conține nanotuburi de dioxid de Ti cu un diametru intern al nanotuburilor cuprins între 70...75 nm, are un grad de umectare ridicat evidențiat printr-un unghi de contact cuprins între 15° și 20° și o rugozitate cuprinsă între

130...160 nm, suprafața fiind ulterior acoperită cu straturi pe bază de hidroxiapatită dopată cu Zn sau Mg, în cantități de 0,5±0,05 at.%Mg sau 0,8±0,2 at.% Zn, cu raportul Ca/P cuprins între 1,55...1,57, are o cristalinitate cuprinsă între 44...47% și abilități superioare de bioactivitate la 37°C, precum cea de biomineralizare la imersarea în soluție biologică simulată SBF în cea de-a 21-a zi și de bună degradare de la imersarea în soluție tampon fosfat PBS în cea de-a 21-a zi.

Revendicări: 7





## SUPRAFAȚĂ NANOSTRUCTURATĂ ȘI ACOPERITĂ CU HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII TITANULUI

### DESCRIERE

Invenția se referă la o soluție de îmbunătățire a capacități de osteointegrare a unor implanturi fabricate din titan pur, prin dezvoltarea de suprafețe nanostructurate alcătuite din nanotuburi de dioxid de titan și acoperirea acestora cu straturi de hidroxiapatită (HAp) dopată cu elemente osteoconductive (Mg) sau antibacteriene (Zn) utilizând tehnici electrochimice.

Îmbunătățirea calității vieții populației și creșterea speranței de viață, este în strânsă corelație cu dezvoltarea domeniului medical, cu accent pe necesitatea existenței a unor dispozitive medicale care să favorizeze procesul de vindecare <sup>[1]</sup>, să prezinte o bună bioactivitate și biodegradare <sup>[2]</sup>, să prezinte abilități antibacteriene <sup>[3]</sup>, care însă să nu afecteze biocompatibilitatea <sup>[4]</sup>.

Astfel, se poate afirma că provocările din domeniul medical constau în a proiecta biomateriale implantabile cu proprietăți controlabile în ceea ce privește bioactivitatea, biodegradarea și efectul bactericid, însă dificultățile sunt redutabile, întrucât aceste suprafețe tind să se deterioreze în timp înainte de a rezolva problema pentru care au fost proiectate.

Titanul și aliajele sale sunt în continuare cele mai utilizate biomateriale pentru fabricarea de dispozitive medicale implantabile atât în ortopedie, cât și stomatologie, întrucât prezintă o bună rezistență la coroziune, un modul de elasticitate apropiat de cel al osului, dar și o bună biocompatibilitate <sup>[5]</sup>. Cu toate acestea, atunci când este implantat în organismul uman, pe suprafața titanului se formează foarte repede, un strat subțire și compact de oxid, cu rol protector, și ale cărui caracteristici, precum morfologie, microstructura, compoziție chimică, topografie, au un impact direct asupra comportamentului implantului în organismul uman.

Astfel pentru a îmbunătății proprietățile de suprafață și compatibilitatea, suprafața titanului poate fi biofuncționalizată cu acoperiri pe bază de fosfat de calciu <sup>[6]</sup>. Hidroxiapatita (HAp) este o ceramică frecvent utilizată în aplicațiile medicale datorită asemănării ei cu cea naturală din țesuturile dure <sup>[2]</sup>.

În prezent există o multitudine de tehnici de modificare a suprafețelor cu acoperiri pe bază de HAp <sup>[7-9]</sup>. Cu toate acestea, preocuparea majoră în timpul procesului de acoperire cu HAp este direcționată către slaba aderență a stratului de HAp la substratul metalic, cauzată de slaba cristalinitate a HAp <sup>[10,11]</sup>. O cristalinitate redusă duce la o dizolvare/degradare rapidă a

stratului pe bază de HAp, care ulterior poate conduce chiar la eșecul implantului. Astfel, pentru a îmbunătăți aderența acoperirilor pe bază de HAp, este necesară modificarea suprafeței titanului precum, sablare, pulverizare în plasmă, atac chimic sau oxidare anodică [12,13], înainte de depunerea hidroxiapatitei. De asemenea, bioactivitatea HAp poate fi modificată și controlată atât prin doparea cu ioni cât și din proprietățile fizice ale acesteia [14,15]. Astfel, pentru a obține astfel de materiale, în structura HAp pot fi adăugate elemente biocompatibile astfel încât caracteristicile fizice ale acoperirilor să îndeplinească cerințele medicale [7,16-18].

Magneziul (Mg) este unul din ionii importanți din corpul uman, iar ~ 60% din cantitatea de ioni de Mg se regăsește în țesuturile dure [19] în concentrații ce variază între 0,44 și 1,23 wt.% [17,20]. Mg influențează metabolismul osos prin reglarea activității osteoblastelor/osteoclastelor, adeziunea, proliferarea și diferențierea celulelor stem în celule osteoblaste [21]. De asemenea, în stadiile inițiale ale osteogenezei și creșterii osoase, Mg acționează ca un factor de creștere, iar lipsa acestuia poate duce la încetarea creșterii osoase, osteopenia și/sau fragilitate osoasă [22,23].

Zincul (Zn) este unul dintre cele mai importante oligoelemente, fiind esențial pentru funcționarea normală a peste 80 de enzime, inclusiv cele implicate în metabolismul osos [24]. Fosfataza alcalină (ALP) este o glicoproteină tetramerică care se găsește pe suprafața osteoblastului și este eliberată în circulație prin acțiunea enzimei fosfatidil-inozitol-glicanază. Ionii de Zn ( $Zn^{2+}$ ) joacă un rol important în fosfataza alcalină, în timp ce cea din urmă este importantă în generarea mediului alcalin care favorizează precipitarea fosfaților de calciu și mineralizarea matricei extracelulare [25].

Pe lângă beneficiile pe care Zn și Mg le au și care au fost prezentate anterior, mai trebuie precizat că din punct de vedere al cantității, cele două elemente prezintă anumite limitări. Utilizarea unei cantități de 0,6 wt.% - 1,2 wt.% de Zn (echivalent a 0,33 at.% - 0,66 at.%) nu induce un efect citotoxic asupra celulelor, îmbunătățește proliferarea celulară și oferă efect bactericid [26,27]. Cu toate că Mg nu prezintă un efect citotoxic, indiferent de cantitatea adăugată, acesta are totuși o limită, peste care poate induce apariția unei faze secundare, de tipul hidroxidului de Mg ( $Mg(OH)_2$ ), indicând faptul că Mg prezintă un grad limitat de substituție în structura HAp [17,22].

Ambele elemente de dopare prezintă o rază ionică mai mică decât a Ca ( $Ca^{2+} = 0,099$  nm,  $Mg^{2+} = 0,074$  nm,  $Zn^{2+} = 0,074$  nm), ce duce la scăderea parametrilor de rețea [28-30](ref), iar utilizarea unor cantități prea mari poate duce la scăderea cristalinității și/sau apariția fazei

amorfă, putând fi astfel afectate proprietăți precum cele mecanice, de aderență, biomineralizare și degradare, dar și de proliferare celulară <sup>[18,20,26,27]</sup>.

O altă modalitate de a îmbunătăți aderența acoperirilor de HAp la substratul metalic biocompatibil de titan, este de a realiza acoperirile pe o suprafață nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan, oferind astfel o mai bună ancorare a acestora <sup>[31,32]</sup>. Datorită nanotuburilor, suprafața de contact este mult mai mare, facilitând formarea noului țesut dur, fiind totodată îmbunătățită și fixarea biologică a implantului <sup>[32]</sup>. Conform literaturii de specialitate <sup>[33]</sup>, o dimensiune a nanotuburilor mai mică sau egală cu 80 de nm duce la creșterea capacității de osteointegrare.

Invenția se referă la modificarea suprafeței unor implanturi fabricate din titan cu o suprafață nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan și acoperită cu straturi pe bază de hidroxiapatită dopată cu Mg sau Zn, în vederea creșterii capacității de biomineralizare, a ajustării ratei de degradare și, respectiv, dobândirea unor proprietăți antibacteriene.

În general, acoperirile pe bază de HAp nedopată sau dopată cu Mg sau Zn, la care face referire și prezenta invenție, sunt realizate pe substrat metalic plan de titan sau aliaje pe bază de titan <sup>[34-38]</sup>, fără ca suprafața sa fie în prealabil nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan.

Din punct de vedere al caracteristicilor, acoperirile pe bază de HAp nedopate și dopate cu Zn sau Mg obținute prin tehnici electrochimice pe substrat plan, pot fi enunțate următoarele. În funcție de tehnica de depunere, concentrația și pH-ul electrolitului și temperatura de depunere, morfologia poate sub formă de fulgi, plachete și aciculară <sup>[39]</sup>, cristalinitatea, deși adesea nu este cuantificată cantitativ ci doar calitativ, se poate spune că aceasta poate atinge valori de ~ 30% <sup>[38]</sup>, iar raportul Ca/P sau (Ca+M)/P, unde M este elemental de dopare care substituie Ca din structura HAp, poate avea diferite valori, care variază în intervalul 1,3 – 1,65. Toate aceste caracteristici sunt în strânsă corelație cu metoda de depunere electrochimică selectată dar și cu parametrii electrochimice implicați în depunere.

În ceea ce privește, obținerea de acoperiri pe bază de HAp dopate cu Mg sau cu Zn prin tehnici electrochimice pe suprafață nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan, în urma studiului literaturii, a fost observat că tehnica de depunere electrochimică utilizată este cea potențiostatică <sup>[40,41]</sup> iar suprafața nanostructurată este obținută în electrolizi ce conțin fosfat di-acid de amoniu cu fluorură de amoniu sau acid fluorhidric cu acid acetic. De asemenea din punct de vedere al caracteristicilor finale obținute, se poate afirma că nanotuburile prezintă o dimensiune de 52-57 nm sau 150 nm, în timp ce acoperirile obținute



sunt pe bază de fosfat de calciu dihidratat, un precursor al HAp sau pe bază de HAp cu un raport Ca/P de 1,5.

Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea prin tehnici electrochimice a unor acoperiri cu bună capacitate de biomineralizare și rată de degradare controlabilă în soluții biologice simulate, sub formă de acoperiri pe bază de hidroxiapatită dopată cu Mg sau Zn depuse pe suprafață nanostructurată, care favorizează formarea unui strat nou de apatită, conducând la o refacere mult mai rapidă a structurii osoase în zona afectată oferind totodată și proprietăți antibacteriene datorate elementelor de dopare.

Proprietățile superioare ale suprafeței nanostructurate și acoperite cu HAp dopată cu Zn sau Mg, conform invenției, sunt generate de obținerea unei suprafețe cu un caracter bioactiv, bună osteoconductivitate și efect antibacterian, o bună capacitate de biomineralizare și rată ajustabilă de biodegradare în organismul uman.

Conform invenției, titanul este biofuncționalizat cu o suprafață nanostructurată iar ulterior acesta este acoperit cu hidroxiapatită dopată și prezintă următoarele caracteristici:

- suprafața nanostructurată obținută prezintă nanotuburi, ordonate și aliniat, cu un diametru intern cuprins între 70 nm și 75 nm, cu grad de umectare ridicat având un unghi de contact între 17-20°, cu structură cristalină departajată între faza anatase - 77-84% și faza rutil - 23-16%;
- în acoperirile de hidroxiapatită, Zn se regăsește în concentrație de 1,40 %at. ( $\pm 0,2$ ), iar Mg se găsește în concentrație de 0,50 %at. ( $\pm 0,05$ ); raportul Ca/P al ambelor acoperiri este cuprins între 1,55 și 1,57; cristalinitatea acoperirilor pe bază de HAp dopate cu Zn sau Mg este de 44 – 48%, comparativ cu HAp nedopată care are o cristalinitate cuprinsă între 20 – 21%;
- suprafața nanostructurată neacoperită și acoperită cu acoperiri pe bază de HAp dopată are o bună capacitate de biomineralizare, evidențiată în teste de imersie în SBF (soluție biologică sintetică) la 37 °C prin obținerea unei suprafețe complet acoperite cu un strat uniform și compact de apatită nou formată de 4,9-7 mg/cm<sup>2</sup> la 21 de zile de la imersie, dar și o bună rezistență la degradare în PBS (soluție tampon fosfat) la 37 °C, care după 21 de zile de imersie a dus la o scădere de 0,31 - 0,36 mg/cm<sup>2</sup>, indicând o bună stabilitate chimică.

Suprafața nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan, conform invenției, a fost obținută electrochimic, utilizând tehnica oxidării anodice. Oxidarea anodică a fost realizată la temperatura camerei (25  $\pm 1$ °C) într-o celulă electrochimică cu doi electrozi (electrodul de

lucru – probă de titan pur și contra-electrodul – plăcuță de oțel inoxidabil austenitic. Electrolițul utilizat pentru obținerea suprafeței nanostructurate conține 0,5 %wt. HF.

Straturile pe bază de hidroxiapatită dopată, conform invenției, sunt obținute printr-o metodă electrochimică și anume tehnica galvanostatică în pulsuri. Electrolițul a fost pregătit prin dizolvarea pe rând a următoarelor substanțe: azotat de calciu tetra-hidratat ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), fosfat di-acid de amoniu ( $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ), azotat de magneziu hexahidratat ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) sau azotat de zinc hexahidratat ( $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) în apă ultra-pură (ASTM I).

Depunere electrochimică a fost realizată într-o celulă electrochimică standard, configurată cu trei electrozi după cum urmează: un electrod de referință – electrod standard de calomel (SCE), un electrod auxiliar – o plăcuță de platină cu o arie de  $0,5 \text{ mm}^2$ , și un electrod de lucru (WE) – proba de titan cu suprafață nanostructurată cu nanotuburi de dioxid de titan.

Invenția este prezentată în continuare în mod detaliat.

**Suprafața nanostructurată**, conform invenției, prezintă nanotuburi de dioxid de titan, aliniat și ordonat, având o dimensiune a diametrului intern de 70 – 75 nm, ce acoperă întreaga suprafață a titanului, are o structură cristalină, departajată între două faze, și anume 77-84% anatase și 23-16% rutil, cu un grad ridicat de umectare evidențiat printr-un unghi de contact de 17-20°. Evaluare *in vitro* a bioactivității a evidențiat un câștig în masă de  $4,9 \text{ mg/cm}^2$  după 21 de zile de imersie în soluție biologică simulată (SBF), precum și o bună stabilitate la degradare în soluție tampon fosfat (PBS) – după 21 de zile de imersie în PBS, când a fost înregistrată o scădere de  $0,02 \text{ mg/cm}^2$ .

**Acoperirile**, conform invenției, sunt realizate din HAp dopată cu o cantitate de 1,40 ( $\pm 0,2$ ) %at. de Zn sau 0,50 ( $\pm 0,05$ ) %at. de Mg, cu raportul Ca/P cuprins între 1,55 și 1,57, cu grosimi totale cuprinse între 10 și 12  $\mu\text{m}$ . Indiferent de elementul de dopare (Mg sau Zn), suprafața nanostructurată este complet acoperită cu un strat compact și uniform de HAp, ce prezintă o morfologie formată din panglici cu grosimi de nivel nanometric, crescute perpendicular pe suprafața nanostructurată, având orientare preferențială pe axa *c*, conform sistemului de cristalizare hexagonal, au o valoare a raportului Ca/P ce variază între 1,55 și 1,57, și o cristalinitate ridicată, de 43-47%, aceasta fiind mai mare decât cea obținută pentru HAp nedopată (21%). Acoperirile dopate cu Zn sau Mg prezintă o mai bună capacitate de mineralizare în SBF și o bună degradare în PBS, comparativ cu titanul pur, suprafața nanostructurată neacoperită sau acoperită cu HAp simplă.

Un exemplu de realizare a unei acoperiri pe suprafață nanostructurată este cel de tip HAp-Zn, în care Zn se găsește într-o concentrație de 1,40 ( $\pm 0,2$ ) %at., prezintă o morfologie

de tip panglică, cu grosime de nivel nanometric, lungi și subțiri; are un raport Ca/P de 1,56, o grosime de strat de 10,5  $\mu\text{m}$  ( $\pm 0,85$ ), o rugozitate de 350 nm ( $\pm 40$ ) și o cristalinitate de 44% ( $\pm 1$ ). Acoperirile pe bază de HAp cu Zn prezintă o bună capacitate de biomineralizare în SBF, evidențiată după cum urmează: la 1 zi: 0,43  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 3 zile: 1,21  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 7 zile: 2,91  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 14 zile: 4,83  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 21 zile: 7,00  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . Din punct de vedere al degradării în PBS, aceasta este evidențiată după cum urmează: la 1 zi: - 0,05  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 3 zile: - 0,11  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 7 zile: - 0,16  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 14 zile: - 0,26  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 21 zile: - 0,36  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

Un alt de exemplu de realizare a unei acoperiri pe suprafață nanostructurată este cel de tip HAp-Mg, în care Mg se găsește într-o concentrație de 0,50 ( $\pm 0,05$ ) %at., prezintă o morfologie de tip panglică, cu grosime de nivel nanometric, lungi și subțiri, are un raport Ca/P de 1,57, o grosime de strat de 11,3  $\mu\text{m}$  ( $\pm 0,58$ ), o rugozitate de 550 nm ( $\pm 50$ ) și o cristalinitate de 47% ( $\pm 1$ ). Acoperirile pe bază de HAp cu Mg prezintă o bună capacitate de biomineralizare în SBF, evidențiată după cum urmează: la 1 zi: 0,53  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 3 zile: 1,24  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 7 zile: 2,62  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 14 zile: 4,73  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 21 zile: 6,77  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . Din punct de vedere al degradării în PBS, aceste acoperiri prezintă următoarea tendință de degradare: 1 zi: - 0,06  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 3 zile: - 0,11  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 7 zile: - 0,17  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 14 zile: - 0,24  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ; 21 zile: - 0,32  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .

**SUPRAFAȚĂ NANOSTRUCTURATĂ ȘI ACOPERITĂ CU HIDROXIAPATITĂ DOPATĂ  
PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII TITANULUI**

FIȘĂ BIBLIOGRAFICĂ

- [1] G. Fernandez de Grado, L. Keller, Y. Idoux-Gillet, Q. Wagner, A.-M. Musset, N. Benkirane-Jessel, F. Bornert, D. Offner, *Journal of Tissue Engineering* **2018**, *9*, 204173141877681.
- [2] J. Jeong, J. H. Kim, J. H. Shim, N. S. Hwang, C. Y. Heo, *Biomaterials Research* **2019**, *23*, 4.
- [3] Z. Li, K. Aik Khor, in *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Elsevier, **2019**, pp. 203–212.
- [4] S. B. Goodman, Z. Yao, M. Keeney, F. Yang, *Biomaterials* **2013**, *34*, 3174.
- [5] K. S. Brammer, S. Oh, C. J. Cobb, L. M. Bjursten, H. van der Heyde, S. Jin, *Acta Biomaterialia* **2009**, *5*, 3215.
- [6] J. Kolmas, E. Groszyk, D. Kwiatkowska-Różycka, *BioMed Research International* **2014**, *2014*, 1.
- [7] B. Beig, U. Liaqat, M. F. K. Niazi, I. Douna, M. Zahoor, M. B. K. Niazi, *Coatings* **2020**, *10*, 1249.
- [8] W. S. W. Harun, R. I. M. Asri, J. Alias, F. H. Zulkifli, K. Kadirgama, S. A. C. Ghani, J. H. M. Shariffuddin, *Ceramics International* **2018**, *44*, 1250.
- [9] S. Awasthi, S. K. Pandey, E. Arunan, C. Srivastava, *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9*, 228.
- [10] E. Mohseni, E. Zalnezhad, A. R. Bushroa, *International Journal of Adhesion and Adhesives* **2014**, *48*, 238.
- [11] W. R. LACEFIELD, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1988**, *523*, 72.
- [12] C. M. Cotrut, I. C. Ionescu, E. Ungureanu, A. Berbecaru, R. I. Zamfir, A. Vladescu, D. M. Vranceanu, *Surfaces and Interfaces* **2021**, *22*, 100866.
- [13] K. Indira, U. K. Mudali, T. Nishimura, N. Rajendran, *Journal of Bio- and Tribo-Corrosion* **2015**, *1*, 28.
- [14] Y. Huang, H. Qiao, X. Nian, X. Zhang, X. Zhang, G. Song, Z. Xu, H. Zhang, S. Han, *Surface and Coatings Technology* **2016**, *291*, 205.
- [15] A. P. Tomisa, M. E. Launey, J. S. Lee, M. H. Mankani, U. G. K. Wegst, E. Saiz, *The International journal of oral & maxillofacial implants* **2011**, *26 Suppl*, 25.





- [16] S. A. I. Jariya, K. Ravichandran, T. S. N. S. Narayanan, *Journal of Alloys and Compounds* **2021**, 855, 157290.
- [17] A. Ressler, A. Žužić, I. Ivanišević, N. Kamboj, H. Ivanković, *Open Ceramics* **2021**, 6, 100122.
- [18] I. Ratha, P. Datta, V. K. Balla, S. K. Nandi, B. Kundu, *Ceramics International* **2021**, 47, 4426.
- [19] W. Jahnen-Dechent, M. Ketteler, *Clinical Kidney Journal* **2012**, 5, i3.
- [20] E. Boanini, M. Gazzano, A. Bigi, *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 1882.
- [21] S. Chen, Y. Shi, X. Zhang, J. Ma, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2019**, 107, 2512.
- [22] A. Farzadi, F. Bakhshi, M. Solati-Hashjin, M. Asadi-Eydivand, N. A. abu Osman, *Ceramics International* **2014**, 40, 6021.
- [23] I. Cacciotti, A. Bianco, M. Lombardi, L. Montanaro, *Journal of the European Ceramic Society* **2009**, 29, 2969.
- [24] M. Matos, J. Terra, D. E. Ellis, *Journal of Physics: Condensed Matter* **2010**, 22, 145502.
- [25] S. Bose, G. Fielding, S. Tarafder, A. Bandyopadhyay, *Trends in Biotechnology* **2013**, 31, 594.
- [26] A. Ito, K. Ojima, H. Naito, N. Ichinose, T. Tateishi, *Journal of Biomedical Materials Research* **2000**, 50, 178.
- [27] I. Uysal, F. Severcan, A. Tezcaner, Z. Evis, *Progress in Natural Science: Materials International* **2014**, 24, 340.
- [28] F. Miyaji, Y. Kono, Y. Suyama, *Materials Research Bulletin* **2005**, 40, 209.
- [29] W. L. Suchanek, K. Byrappa, P. Shuk, R. E. Riman, V. F. Janas, K. S. TenHuisen, *Biomaterials* **2004**, 25, 4647.
- [30] M. Mehrjoo, J. Javadpour, M. A. Shokrgozar, M. Farokhi, S. Javadian, S. Bonakdar, *Materials Express* **2015**, 5, 41.
- [31] X. Zhang, D. Zhang, Q. Peng, J. Lin, C. Wen, *Materials* **2019**, 12, DOI 10.3390/ma12121979.
- [32] F. Hilario, V. Roche, R. P. Nogueira, A. M. J. Junior, *Electrochimica Acta* **2017**, 245, 337.
- [33] D. Khudhair, A. Bhatti, Y. Li, H. A. Hamedani, H. Garmestani, P. Hodgson, S. Nahavandi, *Materials Science and Engineering: C* **2016**, 59, 1125.
- [34] C. Zhao, H. Wu, P. Hou, J. Ni, P. Han, X. Zhang, *Materials Letters* **2016**, 180, 42.

- [35] Y. Huang, X. Zhang, H. Qiao, M. Hao, H. Zhang, Z. Xu, *Ceramics International* **2016**, *42*, 1903.
- [36] R. Chakraborty, M. Mandal, P. Saha, *Ceramics International* **2019**, *45*, 22899.
- [37] Z. Tao, W. Zhou, X. He, W. Liu, B. Bai, Q. Zhou, Z. Huang, *Materials Science & Engineering C* **2016**, *62*, 226.
- [38] D. M. Vranceanu, I. C. Ionescu, E. Ungureanu, M. O. Cojocaru, A. Vladescu, C. M. Cotrut, *Coatings* **2020**, *10*, 727.
- [39] M. S. Safavi, F. C. Walsh, M. A. Surmeneva, R. A. Surmenev, J. Khalil-Allafi, *Coatings* **2021**, *11*, 110.
- [40] I. S. Byeon, I. J. Hwang, H. C. Choe, W. A. Brantley, *Thin Solid Films* **2016**, *620*, 132.
- [41] P. Shahmohammadi, B. A. Khazaei, *Surfaces and Interfaces* **2021**, *22*, 100819.



**SUPRAFAȚĂ NANOSTRUCTURATĂ ȘI ACOPERITĂ CU HIDROXIAPATITĂ  
DOPATĂ PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA BIOACTIVITĂȚII TITANULUI**

**REVENDICĂRI**

1. Suprafață nanostructurată și acoperită cu straturi pe baza de hidroxiapatită dopată cu zinc sau magneziu **caracterizată prin aceea că** suprafața nanostructurată prezintă nanotuburi de dioxid de titan, cu o dimensiune internă a nanotuburilor cuprinsă între 70 și 75 nm.
2. Suprafață nanostructurată conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta are un caracter hidrofil având un grad de umectare cuprins între 17° și 20°.
3. Suprafață nanostructurată conform revendicării 2 **caracterizată prin aceea că** aceasta are o rugozitate cuprinsă între 130 nm și 160 nm.
4. Straturi pe bază de hidroxiapatită dopată conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** au cantități de 0,50 ( $\pm 0,05$ ) at.% Mg sau 1,40 ( $\pm 0,2$ ) at.% Zn.
5. Straturi pe bază de hidroxiapatită dopată conform revendicării 4, **caracterizate prin aceea că** au grosimi de strat cuprinse între 10 și 12  $\mu\text{m}$ .
6. Straturi pe bază de hidroxiapatită dopată conform revendicării 5, **caracterizate prin aceea că** au raportul Ca/P cuprins între 1,55 și 1,57.
7. Straturi pe bază de hidroxiapatită dopată conform revendicării 6, **caracterizate prin aceea că** au o cristalinitate cuprinsă între 44% și 47%, și cu abilități superioare de bioactivitate după 21 de zile de imersie în SBF și PBS la temperatura de 37 °C.