

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ DENTARĂ**

## **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. ION PĂTRAȘCU**

**Student-doctorand:  
ȘTEFAN TUDORAN**

**2024**

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ

*Bioaliaj pe bază de Ti aliat pentru obținerea  
componentelor metalice în restaurările  
implantopurtate*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. ION PĂTRAȘCU**

**Student-doctorand:  
ȘTEFAN TUDORAN**

2024

## Cuprins

<b>Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetării doctorale.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducere.....</b>	<b>4</b>
<b>Stadiul actual al cunoașterii .....</b>	<b>9</b>
<b>Capitolul 1 - Titanul (Ti) și aliajele sale .....</b>	<b>10</b>
1.1 Scurtă istorie a Ti.....	10
1.2 Obținerea titanului metalic.....	11
1.3 Formele alotropice .....	15
1.4 Titanul în stomatologie .....	17
<b>Capitolul 2 - Aliaje noi de Ti pentru dispozitivele folosite în medicină și stomatologie .....</b>	<b>26</b>
<b>Contribuția personală .....</b>	<b>35</b>
<b>Capitolul 3 - Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>36</b>
<b>Capitolul 4 – Efectele compoziției chimice asupra caracteristicilor microstructurale a aliajelor Ti-Nb-Ta-Zr .....</b>	<b>37</b>
4.1 Introducere .....	37
4.2 Scopul studiului .....	37
4.3 Material și metode .....	38
4.4 Rezultate .....	43
4.5 Discuții.....	65
4.6 Concluzii.....	66
<b>Capitolul 5 – Efectul Fe și Mn asupra microstructurii și microdunității aliajelor bază Titan.....</b>	<b>68</b>
5.1 Introducere .....	68
5.2 Scopul studiului .....	69
5.3 Material și metodă .....	69
5.4 Rezultate .....	74
5.5 Discuții.....	80
5.6 Concluzii .....	84
<b>Capitolul 6 – Evaluarea biologică a aliajelor cu entropie ridicată pe bază de MoNbTaTiZr folosite pentru aplicații medicale.....</b>	<b>85</b>
6.1 Introducere .....	85
6.2 Scopul studiului .....	86
6.3 Material și metodă .....	86
6.4 Rezultate .....	93

6.5 Concluzii.....	105
<b>Capitolul 7 – Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>107</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>109</b>

## Introducere

Folosirea titanului ca biomaterial are la bază proprietățile acestuia cum ar fi rezistența specifică excelentă și rezistența la coroziune. De asemenea, titanul în forma comercial pură nu dă reacții alergice atunci când vine în contact cu țesuturile umane, motiv pentru care acesta are cea mai bună biocompatibilitate dintre biomaterialele metalice.

La momentul actual, pentru realizarea implanturilor dentare sau a componentelor metalice pentru lucrările protetice sunt folosite cu precădere Ti sub formă comercial pură sau aliaj de Ti în combinație cu Al și V, mai precis Ti-6Al-4V. Pentru forma aliată se știe faptul că Al este unul din elementele stabilizatoare ale fazei  $\alpha$  a aliajelor de Ti, în timp ce V este unul din elementele stabilizatoare ale fazei  $\beta$  a aliajelor de Ti. Atât aluminiul (Al) cât și vanadiul (V) sunt cunoscute ca elemente toxice și alergene pentru organismul uman. Există studii care au arătat că în timp aliajele pe bază de Ti care au în componență Al și V, pot elibera treptat în timp aluminiu, dar mai ales ioni de vanadiu, care pot provoca reacții adverse local la nivelul țesuturilor de vecinătate sau chiar răspunsuri imunologice nedorite [1] [2].

Studii suplimentare au arătat că Al și V pot fi înlocuite de alte elemente chimice cu potențial toxic mult mai redus sau chiar inexistent. Astfel, elemente precum Fe, Mn, Ta, Nb, Mo, Zr pot fi folosite în aliaje bază Ti sau aliaje cu entropie ridicată (HEA – High entropy alloys) cu rezultate asemănătoare cu aliajele folosite în mod curent [3] [4].

Pornind de la elementele menționate anterior, prin această lucrare se dorește evaluarea modului în care elemente chimice considerate a fi inerte sau cu grad de biocompatibilitate cât mai mare pot fi integrate în formule chimice pentru aliaje dentare bază Ti, pentru a putea înlocui parțial sau total, elemente ce pot genera efecte negative locale sau generale precum Al sau V. De asemenea, trebuie verificat modul în care introducerea de noi elemente influențează proprietățile fizice și chimice ale aliajelor astfel obținute.

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Studiile realizate în această Lucrare de Doctorat au avut ca punct de plecare compoziția celor mai frecvente aliaje folosite pentru realizarea implanturilor dentare și a lucrărilor protetice realizate din aliaje bază Ti. În prezent, cele mai utilizate aliaje în medicină și implicit și stomatologie sunt formele comercial pure de Ti și formula de aliaj Ti-6Al-4V. Deși utilizarea acestor aliaje are la bază ani de cercetări și teste clinice, nu trebuie să neglijăm nici studiile care au arătat efectul nociv pe care îl au Al [5] [6] [7] și V [8] [7] atunci când

sunt eliberate din structura aliajului Ti-6Al-4V. Studii realizate de Perl 1985 [5], Domingo 2002 [8], Klotz et al 2017 [6] sau Jaishankar et al 2014 [7], au arătat efectele nocive pe care le pot avea Al și V la nivelul organismului, situație care se poate întâmpla și în cazul implanturilor dentare. De aici și interesul crescut, așa cum se poate remarca din Capitolul 2, pentru găsirea de noi formule de aliere care să înlocuiască parțial sau total Al și V din structura aliajelor de Ti, cu proprietăți cel puțin asemănătoare sau chiar superioare formulei de aliaj Ti-6Al-4V.

***Ipoteza studiilor*** realizate a fost legată de posibilitatea de obținere și testare a unor noi formule de aliaj care să conțină elemente chimice de aliere care nu sunt nocive pentru organismul uman.

Obiectivele generale ale studiilor au fost următoarele:

- Obținerea de noi aliaje bază Ti în condiții de laborator, în limita capacității aparatelor de topire;
- Analiza compozițională a noilor aliaje;
- Analiza fizică a noilor aliaje;
- Evaluarea biologică;

## Capitolul 4 - Efectele compoziției chimice asupra caracteristicilor microstructurale a aliajelor Ti-Nb-Ta-Zr

### 4.1 Scopul studiului

Există numeroase elemente chimice considerate a fi netoxice și non-alergice, prin datele raportate despre viabilitatea celulară pentru metalele pure, rezistența la polarizare și compatibilitatea țesuturilor, care pot fi aliate cu Ti, cum ar fi Nb, Ta, Zr, Sn, Mo, Fe sau Hf. Folosirea unor astfel de elemente ar preveni situațiile întâlnite în cazul aliajelor de Ti cu conținut de Al și V. O parte dintre aceste elemente sunt folosite deja pentru stabilizarea fazei  $\beta$  (Fe, Nb, Ta).

Deoarece domeniul aliajelor de Ti este încă incomplet cunoscut, am încercat prin acest studiu să vedem următoarele:

- dacă este viabilă obținerea, în condiții de laborator, a unor aliaje bază Ti prin combinarea cu Nb, Ta și Zr, în diferite concentrații a elementelor componente;
- analiza compoziției aliajelor după aliere;
- analiza proprietăților microstructurale comparativ cu alte forme de Ti existente deja pe piață, dar și cu cele ale țesuturilor înlocuite în cadrul tratamentelor chirurgicale și stomatologice.
  - o Microdurate
  - o Rezistența la forfecare
  - o Microstructură (optică/ SEM)
- Aplicarea de mase ceramice pe aliajele experimentare și analiza legăturii maselor ceramice la acestea.

### 4.2 Material și metode

Pentru acest studiu s-a propus realizarea a trei formule de aliaj bază Ti prin combinarea în diferite concentrații cu Nb, Zr și/sau Ta: Ti1 (Ti, Nb, Zr); Ti2 (Ti, Nb, Ta, Zr) și Ti3 (Ti, Nb, Ta, Zr). Pentru compararea proprietăților mecanice și microstructurale a fost folosit aliajul Ti-9Al-3.6V.

Realizarea mostrelor de aliaj precum și testarea acestora s-a realizat în colaborare cu Laboratorul "Elaborarea și Rafinarea Materialelor Metalice" ERAMET din cadrul Facultății Știința și Ingineria Materialelor, Universitatea Politehnică București, laborator condus de *Prof. Univ. Dr. Ing. Victor Geantă*. Obținerea aliajelor experimentale s-a realizat

folosind Instalația de Retopire cu Arc în Vid ”RAF MRF ABJ 900” a Laboratorului ERAMET (Fig. 4.1). Acest dispozitiv permite obținerea de temperaturi apropiate valorii de 3500°C, fiind peste valoarea punctului de topire al Tantalului de 3290°C [9].



**Fig. 4.1 – Elementele de aliere plasate pe placa de bază a instalației de topire cu arc electric ”RAF MRF ABJ 900”**

Deoarece topirea folosind arcul electric presupune atingerea unor temperaturi de aproximativ 3500°C, este normal ca în timpul procesului de aliere, o cantitate din aliajele introduse să dispară prin evaporare sau ardere. Din acest motiv analiza compoziției chimice a aliajelor experimentale este realizată după obținerea acestora. Analiza s-a realizat folosind Spectrometrul de Emisie Optică cu Scânteie ”SPECTROMAXx M”, interpretarea datelor fiind realizată cu programul Ti-01 dar și prin analiză EDAX.

Microdunitatea aliajelor a fost evaluată folosind aparatul ”Shimadzu HMV 2T”, folosind o forță de 1N aplicată timp de 10s. Pentru obținerea unor valori cât mai exacte, s-a măsurat microdunitatea în 10 puncte diferite pentru fiecare probă de material.

Analiza microstructurii a fost realizată prin microscopie optică (Olympus GX 51) și microscopie electronică de baleiaj (SEM) (Inspect S, echipat cu analizator EDAX Z2e), după ce anterior probele au fost tratate cu un reactiv de gravare metalografică.

Pentru acest studiu, s-a folosit masa ceramică Noritake *Super Porcelain Ti-22 (Kuraray)*, creată special pentru aplicarea pe structuri realizate din titan.

Rezistența legăturii metalo-ceramice a fost testată prin supunerea probelor la forțe axiale de forfecare, cu ajutorul unei mașini universale pentru încercarea materialelor la tracțiune/ compresiune, în regim static și dinamic (type UFP400 Germany).

### 4.3 Rezultate

#### 4.3.1 Aliajele experimentale obținute

Folosind topirea cu arc electric într-un cuptor ”RAF MRF ABJ 900” au fost obținute cele trei aliaje bază Ti experimentale. Compozițiile chimice ale celor trei aliaje precum și a aliajului de comparație sunt prezentate în Tabelul IV.1.

**Tabel IV.1 – Compoziția chimică a aliajelor studiate**

<i>Elementele chimice, % de masă</i>	<i>Aliaje</i>			
	<i>Ti1</i>	<i>Ti2</i>	<i>Ti3</i>	<i>Ti9Al3.6V</i>
<i>Ti</i>	82,74	76,79	74,40	87,3



<i>Nb</i>	9,26	14	10	-
<i>Zr</i>	8	4,53	8	-
<i>Ta</i>	-	4,68	7,6	-
<i>Al</i>	-	-	-	9,1
<i>V</i>	-	-	-	3,6

#### 4.3.2 Analiza microdunității

Valorile medii ale microdunității pentru cele patru aliaje analizate sunt prezentate în Tabelul IV.2.

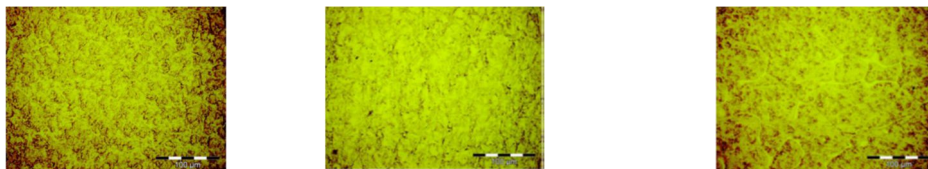
**Tabel IV.2 – Valorile microdunității pentru aliajele bază Ti experimentale**

	<i>Ti1</i>	<i>Ti2</i>	<i>Ti3</i>	<i>Ti9Al3,6V</i>
<i>Valoarea medie (HV1)</i>	<i>360</i>	<i>319</i>	<i>437</i>	<i>354</i>

Cea mai mare duritate obținută în urma testărilor s-a regăsit la aliajul Ti3 pentru care cantitățile de Ta și Zr sunt cele mai mari pentru loturile studiate. De asemenea valoarea microdunității pentru aliajul Ti1 este ușor mai mare față de aliajul luat spre comparație (*Ti9Al3,6V*).

#### 4.3.3 Analiza microstructurală a aliajelor experimentale

Cele trei tipuri de aliaje au fost analizate folosind atât microscopia optică cât și ce electronică de baleiaj. De asemenea pe zone specifice s-au făcut măsurători privind compoziția chimică locală folosind analizorul EDS al microscopului electronic.

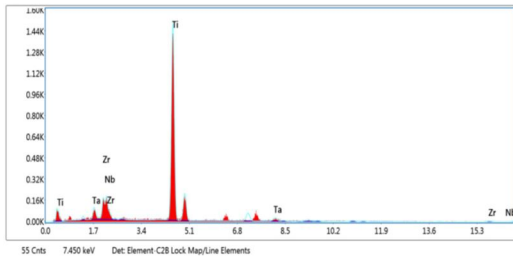


**Fig. 4.2 – Analiza de microscopie optică a aliajelor obținute Ti1 – Ti2 – Ti3 (de la stânga la dreapta).**

Primul aliaj experimental Ti1 prezintă o structură omogenă cu aspect dendritic, aspect remarcat prin microscopie optică (Fig. 4.2). Același aspect dendritic se regăsește și în urma analizei de microscopie electronică (Fig. 4.2).

Adăugarea Ta ca element de aliere pe lângă Nb și Zr, aliajul experimental Ti2, nu produce modificări structurale semnificative, dar generează modificări legate de aspectul morfologic al aliajului, astfel se regăsesc forme globulare și lenticulare.

Pentru cea de-a treia formulă de aliaj experimental, Ti3, creșterea cantităților de Zr și Ta a avut ca rezultat separarea lenticulară a fazelor Ti-Zr și Ti-Nb cu localizare în zonele interdendrice (Fig. 4.3).



**Fig. 4.3 – Analiza EDAX a microzonei analizate prin microscopie electronică pentru stabilirea poziționării elementelor componente în structura aliajului.**

#### **4.3.4 Aplicare masei ceramice dentare și analiza zonei de interfață folosind microscopia electronică.**

Următoare etapă de analiză a presupus prelucrarea mecanică a discurilor de aliaje experimentale pentru a permite aplicarea maselor ceramice la nivelul acestora, precum și realizarea testelor de evaluare a legăturii metalo-ceramice. Astfel, din cele 3 discuri (corespunzătoare Ti1, Ti2 și Ti3) au fost decupate tije metalice corespunzătoare mașinilor de testat (Fig 4.4).



**Fig. 4.4 – Aspectul tijelor din aliaj experimental: a) la terminarea programului de oxidare, b) după aplicarea stratului de opac, c) după aplicarea primelor straturi de ceramică**

#### **4.3.5 Analiza legăturii metalo-ceramice, rezistenței la forfecare**

După aplicarea tuturor straturilor de masă ceramică, o parte din ceramica aplicată a fost îndepărtată pentru a permite realizarea experimentului de testare a legăturii metalo-ceramice. S-a păstrat o parte din masa ceramică, realizând o treaptă între aliaj și masa ceramică (Fig. 4.5).



**Fig. 4.5 – Probele de aliaj pe care s-a aplicat masa ceramică, pregătite pentru testarea legăturii metalo-ceramice**

Testarea legăturii metal-ceramice s-a realizat folosind un dispozitiv universal de testare în regim static și dinamic de încercări mecanice standardizate Walter Bay.

Piesa de aliaj a fost poziționată și fixată în sistemul de prindere al aparatului, tija de testare a fost plasată în treapta realizată în masa ceramică și ulterior a fost aplicată o forță progresivă asupra tijei în sens axial până la momentul în care legătura metalo-ceramică a cedat (Fig. 4.6).



**Fig. 4.6 – Aspectul probelor testate după cedarea legăturii metalo-ceramică.**

Pentru fiecare test realizat, aparatul de testare a generat câte o diagramă în care apare forța aplicată și valoarea la care s-a realizat desprinderea masei ceramice de pe suprafața aliajelor experimentale.

În Tabelul IV.3 sunt prezentate aria suprafețelor testate (suprafața pe care masa ceramică se găsea la momentul testării), valoarea forței la care legătura metalo-ceramică a cedat, precum și rezistența la forfecare.

**Tabel IV.3 – Valorile Rezistenței la Forfecare pentru cele trei aliaje experimentale**

<i>Tipul de aliaj</i>	<i>Aria suprafeței probei (mm<sup>2</sup>)</i>	<i>Forța (N)</i>	<i>Rezistența la forfecare (MPa)</i>
<i>Ti1</i>	<i>7,43</i>	<i>199,20</i>	<i>26,79</i>
<i>Ti2</i>	<i>9,26</i>	<i>140</i>	<i>15,21</i>
<i>Ti3</i>	<i>12,91</i>	<i>398</i>	<i>30,82</i>

Analiza SEM nu s-a limitat la evaluarea aspectului microscopic, folosind analizatorul EDAX Z2e, s-a încercat și identificarea elementelor chimice în diferite puncte ale suprafeței cuprinse în câmpul de analiză a microscopului.

Valorile înregistrate pentru fiecare zonă analizată sunt prezentate în Tabelul V.4.

**Tabel IV.4 – Elementele înregistrate în zona ce ceramică, valorile sunt exprimate în procente de masă**

	<i>C-K</i>	<i>O-K</i>	<i>F-K</i>	<i>Na-K</i>	<i>Al-K</i>	<i>Si-K</i>	<i>P-K</i>	<i>K-K</i>	<i>Ti-K</i>	<i>Sn-L</i>	<i>Ba-L</i>
<i>pr1(6)_pt2</i>	3.21	55.89	0.72	7.28	3.53	21.63	.24	3.63	3.88		
<i>pr1(6)_pt3</i>	0.78	47.08		5.44	2.48	23.29		3.11		16.71	1.12
<i>pr1(6)_pt4</i>	0.77	52.51		6.15	3.24	32.02		4.42			0.88
<i>pr1(6)_pt5</i>	0.76	48.57		5.61	2.83	27.46		4.04		9.78	0.94
<i>pr1(6)_pt6</i>	0.94	46.85		4.99	2.48	23.82		3.17		16.46	1.28

Așa cum se poate observa din analiza EDAX, elementele chimice înregistrate în ultimele 4 zone analizate sunt specifice maselor ceramice.

#### 4.4 Concluzii

În urma acestui studiu se pot trage următoarele concluzii:

- Se pot obține în condiții de laborator aliaje experimentale bază Ti prin alierea cu Nb, Zr și Ta;
- Datorită metodei de obținere compoziția nu este una omogenă, există zone de concentrare a elementelor de aliere;
- Modificarea compoziției ( adăugarea sau nu a Ta) precum și modificarea proporțiilor în care se regăsesc elementele aliate duc la modificarea valorilor microdureții și a rezistenței la forfecare;
- Reducerea cantității de Zr duce la scăderea microdureții și a rezistenței la forfecare, aliajul astfel obținut fiind mai maleabil (comparativ cu Ti1 și Ti3) la aplicarea forțelor.

## Capitolul 5 - Efectul Fe și Mn asupra microstructurii și microdureității aliajelor bază Titan

### 5.1 Scopul studiului

Scopul studiului este reprezentat de obținerea și analizarea unor aliaje experimentale bază Ti în combinație cu Al, V, Fe și Mn.

### 5.2 Material și metodă

Realizarea acestui studiu a presupus în prima etapă obținerea de trei aliaje experimentale bază Ti prin alierea cu următoarele elemente chimice: Al, V, Fe și Mn. Pentru realizarea aliajelor s-a folosit instalația de Retopire cu Arc în Vid "RAF MRF ABJ 900" a Laboratorului ERAMET, din cadrul Facultății Știința și Ingineria Materialelor, Universitatea Politehnică București, laborator condus de *Prof. Univ. Dr. Ing. Victor Geantă*.

Compoziția chimică a aliajelor a fost determinată folosind Spectrometrul de Emisie Optică cu Scânteie "SPECTROMAXx M", interpretarea datelor fiind realizată cu programul Ti-01 dar și prin analiză EDAX.

Mostrele au fost examinate prin microscopie optică folosind Microscopul metalografic optic inversat Olympus GX51 (Fig. 5.3) și prin microscopie electronică (SEM) folosind aparatul Inspect S, FEI echipat și cu analizor EDAX Z2e (Fig. 5.4).

Testarea microdureității s-a realiza utilizând Microdurimentul Shimadzu HMV 2TE, folosind o forță de 980,07 mN pentru o durată de 10s.

### 5.3 Rezultate

#### 5.3.1 Aliajele experimentale obținute

În urma analizei realizată cu aparatul SPECTROMAXx M, folosind programul Ti-01-M, valorile compoziției celor trei aliaje sunt cele din Tabelul V.1.

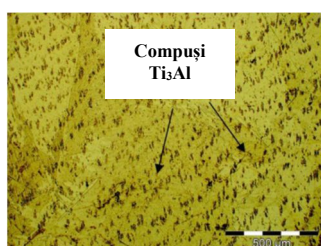
**Tabel V.1 - Compoziția chimică a aliajelor bază Ti experimentale, valori în procente de masă**

<i>Elemente chimice componente (% de masă)</i>	<i>Tip aliaj</i>		
	<i>Ti11Al3V2Fe</i>	<i>Ti18Al7Fe5V</i>	<i>Ti6Mn2Al2VFe</i>
<i>Mn</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>6,59</i>
<i>Fe</i>	<i>2,59</i>	<i>7,81</i>	<i>1,19</i>
<i>Al</i>	<i>11,35</i>	<i>18,58</i>	<i>2,5</i>
<i>V</i>	<i>3,05</i>	<i>5,11</i>	<i>2,3</i>
<i>Ti</i>	<i>completare</i>	<i>completare</i>	<i>completare</i>

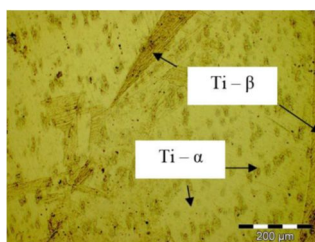
### 5.3.2 Analiza microstructurală a aliajelor obținute

După prelucrarea specifică, cele trei mostre de aliaj au fost supuse analizei de microscopie optică și electronică pentru a evalua structura și modul de dispoziție al elementelor componente.

Pentru aliajul Ti11Al3V2Fe, componența elementelor de aliere include atât elemente stabilizatoare pentru faza  $\alpha$  (Al) cât și pentru faza  $\beta$ . Chiar dacă elementele stabilizatoare ale fazei  $\beta$  sunt în cantitate mică, sub 6% procente de masă, aliajul obținut este unul bi-fazic, faza  $\alpha$  fiind preponderentă în structura aliajului (Fig. 5.1, Fig. 5.2).

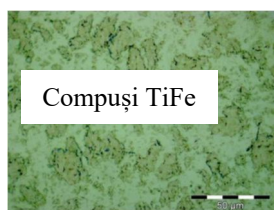


**Fig. 5.1 – Aspect de microscopie optică a aliajului experimental Ti11Al3V2Fe - Aspect de ansamblu a microstructurii cu evidențierea compușilor Ti<sub>3</sub>Al.**

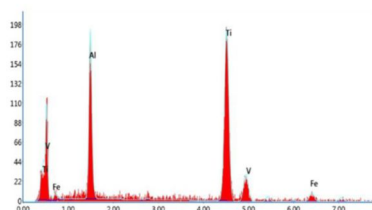


**Fig. 5.2 – Detalii la fazelor  $\alpha$  și  $\beta$  din structura aliajului experimental Ti11Al3V2Fe, aspect de microscopie optică.**

Al doilea aliaj experimental prezintă o concentrație de 7.81% procente de masă pentru Fe în rețeaua creată de Ti și Al, fapt ce duce la transformarea în elemente cu formă sferică a compușilor TiFe<sub>2</sub> din structura aliajului (Fig. 5.3). Analiza EDAX pune în evidență componentele din structura aliajului experimental: Ti, Al, Fe, V (Fig. 5.4).



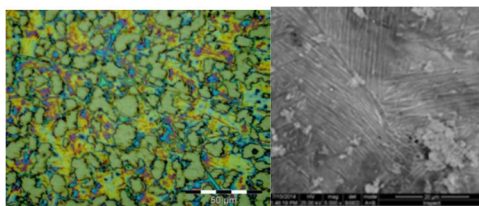
**Fig. 5.3 – Aspect de microscopie optică a aliajului Ti18Al7Fe5V**



**Fig. 5.4 – Analiza EDAX a aliajului Ti18Al7Fe5V**

Adăugarea de Mn în componența aliajului experimental Ti6Mn2Al2VFe (Mn 6,59% procente de masă), a dus la separarea compușilor intermetalici rotunzi de matricea metalică

reprezentată de faza  $\alpha$  (Fig. 5.5). În același timp, se obține o stabilizare a fazei  $\beta$ , cu granule uniforme orientate echi axial și un aspect lamelar (Fig. 5.5).



**Fig. 5.5 – Aspect de microscopie optică și electronică a aliajului Ti6Mn2Al2VFe.**

### 5.3.3 Analiza microduranței aliajelor experimentale

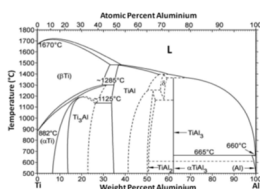
Testarea microduranței s-a realizat folosind aparatul Shimadzu HVM 2TE. Forța aplicată de fiecare dată a fost de 980.07mN timp de 10 secunde. Pentru fiecare aliaj supus analizei s-au realizat 10 măsurători în diferite puncte ale probelor valorile medii fiind cele prezentate în Tabelul V.3.

**Tabel V.3 – Microduranța măsurată pentru cele trei tipuri de aliaje experimentale**

	<i>Ti11Al3V2Fe</i>	<i>Ti18Al7Fe5V</i>	<i>Ti6Mn2Al3VFe</i>
<b>Valoarea medie (HV1)</b>	<b>461</b>	<b>634</b>	<b>427</b>

### 5.4 Discuții

Folosirea Al în componența aliajelor bază Ti are origini în sfera industrială, și asta datorită proprietăților fizice pe care le dobândesc aliajele în urma alierii cu acesta. Al este un element stabilizator pentru faza  $\alpha$  a aliajelor de Ti și printre puținele elemente chimice care duc la creșterea temperaturii la care are loc transformarea alotropică a aliajelor bază Ti [3]. Al poate forma o gamă variată de soluții solide cu Ti, acestea variind în funcție de temperatură și concentrația Al în masa aliajului așa cum reiese și din diagramele de fază pentru complexul Ti-Al (Fig. 5.6) [10] [11]. Solubilitatea Al în Ti este de aproximativ 25% la temperatura de 1400°C și aproximativ 6% la temperatura camerei [10] [11]. Din aceste motive Al este considerat ca element principal de aliere, fiind prezent în majoritatea aliajelor de titan (Fig. 5.6). Efectul Al în aliajele bază Ti este considerat a fi similar cu cel al C în aliajele de Fe.



**Fig. 5.6 – Diagrama fazelor structurale în care se pot regăsi aliajele Ti-Al în funcție de temperatură și concentrația în procente de masă a Al [10].**

Depășirea concentrației de echilibru a Al (5% de masă), face ca o serie de compuși secundari, cum ar fi Ti3Al, să înceapă să se separe de soluția solidă. Faza  $\alpha_2$  exercită un efect puternic de întărire, manifestat prin creșterea duranței, fapt ce reduce plasticitatea

aliajului și posibilitatea de prelucrare la rece a aliajului. Astfel, se recomandă limitarea cantității de Al în aliajele de Ti la o valoare maximă de 8% de masă [12]. Cu toate acestea, Al este un element nedorit în cadrul aliajelor biocompatibile deoarece intoxicațiile cu Al sunt recunoscute atât ca boli profesionale cât și în cazul pacienților supuși dializei renale cronice [13] [12] [4] [14] [11]. Aceste aspecte se regăsesc și la nivelul aliajelor experimentale din acest studiu.

Îmbunătățirea aliajelor Ti-Al poate fi realizată prin adăugarea în compoziția acestora de V și aplicarea de tratamente termice [15], obținându-se astfel aliaje cu elemente stabilizatoare atât pentru faza  $\alpha$  cât și pentru faza  $\beta$ . Proprietățile mecanice ale aliajelor de Ti bifazice depind de morfologia celor două faze. Proporția structurii lamelare este importantă deoarece determină o rezistență crescută la apariția fisurilor de oboseală, precum și o bună tenacitate la fracturare. Pe parcursul prelucrării tehnologice a aliajelor Ti bifazice, dimensiunea granulelor din faza lamelară trebuie să fie menținută în forma cea mai fină.

Prin limitarea tendinței de creștere a granulelor, Fe ajută la rafinarea granulelor din microstructura aliajelor de Ti. Analiza diagramei Ti-Fe arată că se pot forma următorii compuși:

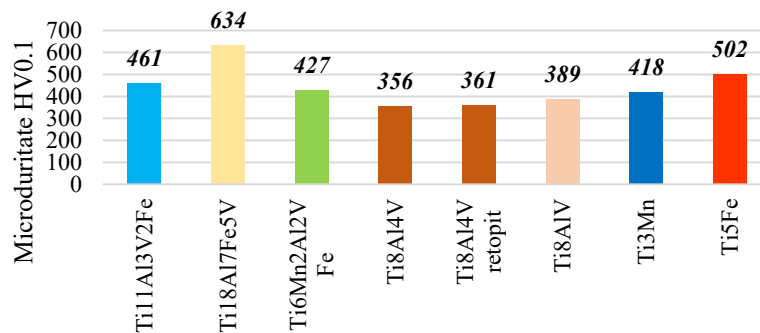
- $TiFe_2$  – compus congruent, cu punct de topire la 1700 K;
- $TiFe$  – compus incongruent, cu punct de topire la 1650 K;
- $Ti_2Fe$  – compus incongruent, cu punct de topire la 1358 K [16].

Cel mai stabil compus este  $TiFe_2$ . Adăugarea de elemente stabilizatoare pentru faza  $\beta$  în aliajele bază Ti au rolul de a modifica proporția între cele două faze principale, dar faza  $\alpha$  va rămâne totuși prezentă [17] [18] [19].

Mn a fost introdus în cadrul aliajelor bază Ti, existând diferite formule aliere precum:  $Ti_2Mn$ ,  $Ti_5Mn$  sau  $Ti_8Mn$ . Aliajele obținute au proprietăți mecanice bune și o citocompatibilitate acceptabilă, fiind folosite ca substituent de os sau alternative la implanturile dentare [20]. Solubilitatea maximă a Mn în faza  $\beta$  a aliajelor de Ti este de aproximativ 30% procente atomice la 1174°C, în timp ce solubilitatea maximă în faza  $\alpha$  este de 0.4% procente atomice sub temperatura de 882°C [21].

Pentru a înțelege efectul asupra microdurității pe care îl au Fe și Mn în cadrul aliajelor bază Ti, trebuie realizată o comparație cu alte aliaje în care se regăsesc aceste elemente. Pentru comparație, au fost alese aliaje realizate experimental în studii conduse de către Prof. Univ. Dr. Victor Geantă și Prof. Univ. Dr. Ionelia Voiculescu (Fig. 5.7).





**Fig. 5.7 – Analiza comparativă a microduratei pentru diferite aliaje experimentale bază Ti**

Așa cum se poate vedea din analiza grafică, introducerea Fe și Mn în compoziția chimică a aliajelor bază Ti, are ca efect creșterea durității aliajelor. Acest lucru poate fi explicat pe de o parte de mecanismul de întărire a soluțiilor solide și pe de altă parte de formarea de compuși duri. Cea mai mare valoare a durității a fost obținută pentru aliajul Ti18Al7Fe5V, aliaj care prezintă o duritate aproape dublă față de aliajul Ti8Al4V. Această creștere este determinată de adăugarea în compoziția aliajului a unei cantități de Fe ce depășește valoarea de 5%.

Și Mn are efect de creștere a durității aliajelor bază Ti în care este inclus, un efect mai redus decât cel al Fe. Valorile înregistrate pentru aliajele care conțin și Mn sunt superioare celor care conțin doar Al (8% procente de masă) și V (4% procente de masă), și în plus față de acestea aliajele cu Mn sunt recomandate pentru aplicațiile medicale din prisma biocompatibilității.

## 5.5 Concluzii

Elementele de aliere au efecte diferite asupra microstructurii și microduratei aliajelor pe bază de Ti. Pentru conținutul sub 8% de Al în procente de masă, fazele alfa au aspect lamelar, iar peste această valoare, compușii  $Ti_3Al$  sunt separați sub formă de insule împrăștiate de formă neregulată.

Fierul permite rafinarea granulelor și influențează tendința de sferoidizare a compușilor Ti-Fe, contribuind la armarea matricei.

Prin creșterea concentrației de mangan în aliajul de bază Ti, crește proporția de compuși intermetalici care se pot separa din matricea metalică, având aspect fin și lamelar. O creștere substanțială a microduratei în aliajele de titan analizate promovează utilizarea Fe, V și Al în astfel de aliaje. Aceste elemente pot acționa simultan pentru creșterea durității,

cum este cazul aliajului Ti18Al7Fe5V, având 634 HV0.1. S-a obținut un efect individual de întărire pentru aliajul Ti5Fe, având o duritate de 502 HV0.1. Efectul Mn asupra creșterii durității a fost mai puțin important, producând o creștere ușoară a microdurității de la 418HV0.1 pentru Ti3Mn la 427HV0.1 pentru Ti6Mn2Al2VFe.

## Capitolul 6 – Evaluarea biologică a aliajelor cu entropie ridicată pe bază de MoNbTaTiZr folosite pentru aplicații medicale

### 6.1 Introducere

Aliajele cu entropie ridicată au început să apară și în categoria de materiale biocompatibile, în special pe baza selectării pentru procesul de aliere a elementelor cunoscute ca fiind biocompatibile sau inerte pentru țesuturile vii. În acest sens, există numeroase formule de aliaje care au început să fie testate pentru utilizarea în diferite domenii medicale, cum ar fi FeMoTaTiZr, WNbMoTa, WNbMoTaV, MoNbTaTiZr [22] [23] [24] [25].

### 6.2 Scopul studiului

Obiectivele studiului sunt legate de modul în care reacționează celulele stem mezenchimale derivate din măduva osoasă plasate în preajma aliajului experimental cu entropie ridicată obținut. S-a dorit evaluarea viabilității și proliferării celulelor stem, mai precis, aprecierea aderenței directe a celulelor și a gradului de supraviețuire a acestora pe suprafața aliajului experimental.

### 6.3 Material și metodă

#### 6.3.1 Obținerea aliajului cu entropie ridicată

Pentru obținerea aliajului experimental s-a folosit Instalația de Retopire cu Arc în Vid ”RAF MRF ABJ 900” a Laboratorului ERAMET, Facultății Știința și Ingineria Materialelor, Universitatea Politehnică București, laborator condus de *Prof. Univ. Dr. Ing. Victor Geantă* ([www.eramet.ro](http://www.eramet.ro)).



**Fig. 6.1 – Placa de bază folosită pentru obținerea lingourilor de testare (poză din arhiva Prof. Univ. Dr. Ing. Victor Geantă) .**

Mini lingourile obținute au fost secționare prin electro-eroziune și pregătite pentru testele de biocompatibilitate (Fig. 6.2).



**Fig. 6.2 – Lingourile de MoNbTaTiZr, aliaj cu entropie ridicată, obținute folosind instalația ”RAF MRF ABJ 900”**

**Tabel VI.1 – Compoziția chimică a aliajului cu entropie ridicată, valoarea proiectată și cea obținută**

Compoziția chimică	Element chimic, în % (procente de masă)				
	Mo	Nb	Ta	Ti	Zr
Proiectată	18,86	18,27	35,56	9,43	17,88
Obținută	18,32	17,97	36,25	10,11	17,35

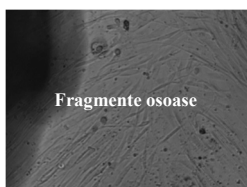
### 6.3.2 Pregătirea experimentelor pentru evaluarea biocompatibilității și citotoxicității aliajelor MoNbTaTiZr

Izolarea celulelor stem mezenchimale derivate din măduva osoasă (BDMSC) a fost efectuată utilizând țesut osos rezidual îndepărtat din capul femural al pacienților cu osteoartrită, înainte de inserarea unei protezei femurale în timpul artroplastiei totale de șold. Extracția osoasă a fost efectuată în conformitate cu acordul Comisiei de Etică Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș - România, nr. 19263 / 31.07.2017, pacienții implicați au semnat formularul de consimțământ informat. Metoda pentru izolarea și cultivarea BDMSC a fost dezvoltată conform metodei publicate de Gartland și colab. 2012 [26].

## 6.4 Rezultate

### 6.4.1 Viabilitatea și proliferarea celulară pe probe de aliaj

Din fragmentele osoase cultivate ca explant E1 s-au obținut BDMSC, care după 4 săptămâni a atins o confluență de 90-100%, așa cum se vede în Fig. 6.4 și Fig. 6.5 . Tehnica de cultivare a explantului a dat un număr suficient de celule, prin scindarea celulelor cu o proporție de 1:2 în timpul sub cultivării, de la pasajul P0 la pasajul P1 și după dezghețarea celulelor crioconservate la -140°C, de la pasajul P1 la pasajul P2. BDMSC din P2 și NHF din P28 au fost utilizate pentru a testa biocompatibilitatea aliajelor MoNbTaTiZr. Testarea de biocompatibilitate a fost efectuată cu BDMSC de la un singur pacient de sex masculin, de 48 de ani, deoarece fragmentele osoase prelevate de la acest pacient au furnizat în P2 aproximativ  $6 \times 10^6$  celule stem mezenchimale.

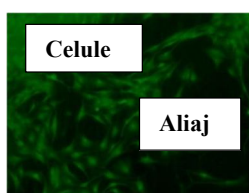


**Fig. 6.3 – Fragmente osoase cultivate ca explant, BDMSC de la explant E1, obținând 90-100% confluență. (Microscop Leica DMI8, magnificare 100x)**

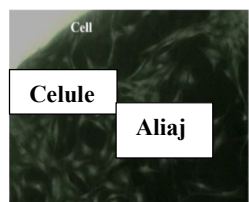


**Fig. 6.4 – Fragmente osoase cultivate ca explant, BDMSC de la explant E2 în confluență. (Microscop Leica DMI8, magnificare 100x)**

Imaginile care ilustrează progresia BDMSC și NHF după 5 zile în cultură pe suprafețele aliajului MoNbTaTiZr și pe fundul godeurilor sunt prezentate în Fig. 6.3 – 6.4. Analiza viabilității și proliferării celulare a fost efectuată cu microscopul Leica DMI8, în fluorescență de câmp larg, în urma colorației celulare cu iodură de propidiu și Calceină AM. După analiza microscopică și achiziția de imagini, se poate observa o viabilitate adecvată, prin prezența exclusivă a emisiei de fluorescență verde a Calceinei după hidroliza esterului acetoximetilic de către esterazele intracelulare active, care apare numai în celulele vii. În imaginile care au fost achiziționate, se pot vedea BDMSC viabile cu morfologie normală, și anume celule asemănătoare fibroblaștilor sau celule în formă de fus și celule mari, aplatizate. Nu au fost detectate nici morfologii anormale, rotunde a celulelor, nici emisia roșie datorată pătrunderii intracelulare a iodurii de propidiu în celulele deteriorate. După 5 zile de cultură se poate observa la suprafață și în apropierea tuturor probelor de aliaj însămânțate cu BDMSC grupări celulare proliferante, cu o confluență care poate fi apreciată la 50-60%. BDMSC s-a comportat în același mod în godeurile de control, unde celulele au fost crescute în aceleași condiții de cultură, dar în absența probelor de aliaj.



**Fig. 6.5 – Viabilitatea, aderența și proliferarea BDMSC la suprafață și în apropierea probelor de aliaj MoNbTaTiZr după 5 zile în cultură, achiziție în fluorescență, mărire 100x;**

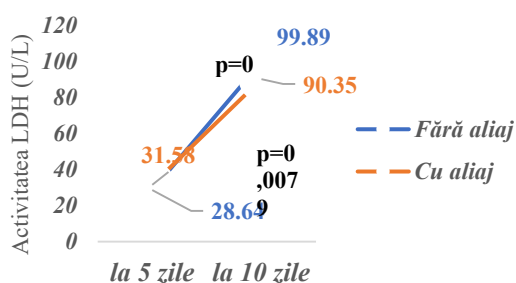


**Fig. 6.6 – Viabilitatea, aderența și proliferarea BDMSC la suprafață și în apropierea probelor de aliaj MoNbTaTiZr după 5 zile în cultură, achiziție în contrast de fază, mărire 100x – același câmp vizual ca în Fig. 6.5.**

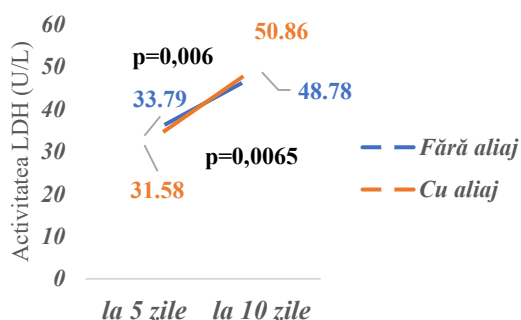
#### 6.4.2 Evaluarea citotoxicității în prezența aliajului MoNbTaTiZr prin determinarea activității Lactat Dehidrogenazei în medii de cultură

În prezența compușilor citotoxici, celulele vii se pot opri din creștere și divizare. Mai mult, celulele pot muri prin necroză sau apoptoză. Celulele care suferă de necroză își pierd integritatea membranei și eliberează moleculele intracelulare în mediul înconjurător. Necroza este de obicei declanșată de factori externi, cum ar fi substanțele chimice toxice. Celulele care suferă apoptoză sunt caracterizate prin contracția citoplasmei și scindarea ADN-ului în corpuri apoptotice. În astfel de cazuri, când membranele celulare sunt deteriorate în vreun fel, lactat dehidrogenaza (LDH), o enzimă solubilă care se găsește în celulele vii, este eliberată în mediul extracelular, astfel prezența acestei enzime în mediul de cultură poate fi folosită ca marker al morții celulare într-o populație mixtă de celule sănătoase și deteriorate. Creșterea activității LDH în mediile de cultură celulară este proporțională cu numărul de celule deteriorate.

Testele de citotoxicitate cu evaluarea activității LDH în mediile de cultură din NHF au arătat o activitate crescută a LDH între mediile de cultură din ziua 5 până în ziua 10 în godeurile de control ( $p=0,0079$ ), în care celulele au fost cultivate fără aliaj, precum și în godeurile în care celulele au fost cultivate în prezența aliajului ( $p=0,0079$ ), cu aceeași semnificație statistică (Fig. 6.7). Astfel, această creștere a activității LDH, atât în godeurile de control, cât și în godeurile cu aliaj nu se datorează citotoxicității aliajelor. Prezența probei de aliaj nu a dus la anumite fenomene de citoliză. Aceleași observații pot fi făcute pentru creșterea activității LDH din ziua 5 până în ziua 10 în mediul din godeurile de control (creștere semnificativă cu  $p=0,0065$ ) și godeurile în care BDMSC au fost crescute pe suprafețele aliajului (aceeași creștere semnificativă cu  $p=0,0065$ ) (Fig. 6.8).



**Fig. 6.7 – Evoluția valorilor mediane ale activității LDH în culturile NHF din ziua 5 până în ziua 10, în prezența și în absența probelor de aliaj.**



**Fig. 6.8 – Evoluția valorilor mediane ale activității LDH în culturile BDMSC din ziua 5 până în ziua 10, în prezența și în absența probelor de aliaj.**

Valori mai mari ale activității LDH se găsesc în godeurile în care a fost cultivat NHF, probabil datorită proliferării mai intense a acestei linii celulare și apariției fenomenului de inhibare a creșterii după proliferarea cu viteză mare. Una dintre cauzele apoptozei și necrozei în culturile celulare este creșterea excesivă a celulelor pe o anumită suprafață de cultură. Trecerea culturilor celulare trebuie efectuată în faza log a creșterii celulare (perioada de creștere exponențială a numărului de celule), fără a permite o confluență care să depășească 80-90%. În godeurile care au fost însămânțate cu NHF, celulele au ajuns la confluență de 100%, cu zone de suprapunere (supraaglomerare) a celulelor din godeu la 10 zile, chiar și în contact cu probele de aliaj. Având în vedere această proliferare intensă a NHF, perspectiva ar fi cultivarea NHF la o densitate mai mică, de 10-20 x10<sup>4</sup> per godeu.

## 6.5 Concluzii

Aliajele de înaltă entropie ale sistemului MoNbTaTiZr, datorită proprietăților lor mecanice și biomedicale, au o anumită utilizare în domeniul medical, atât pentru instrumentar medical, cât și pentru aplicații chirurgicale.

Procesul tehnologic de obținere a probelor din sistemul MoNbTaTiZr în instalația de topire cu arc în vid VAR atestă varianta optimă de obținere a acestora. Pierderile de material sunt minime, iar analizele EDS atestă o bună concordanță între compozițiile proiectate și cele obținute.

Investigarea microscopică a comportamentului celular după cultivarea celulelor stem mezenchimale și a fibroblaștilor umani normali în contact direct cu probele de aliaj MoNbTaTiZr demonstrează biocompatibilitatea acestui tip de aliaj. Ambele tipuri de linii celulare au arătat aderență inițială urmată de răspândire activă în contact cu probele de aliaj. Celulele stem mezenchimale au avut o viabilitate bună și au proliferat până la o confluență de 80-90% în 10 zile de analiză, atât în godeurile martor - în absența aliajului, cât și în godeurile cu probe de aliaj. În mod similar, s-a observat proliferare până la 100% confluență

pentru linia de fibroblaști umani, atât în vecinătatea aliajului, cât și pe suprafața acestuia cu o bună menținere a viabilității.

Testele de citotoxicitate prin determinarea activității LDH în medii de cultură au arătat o creștere similară a activității LDH atât în godeurile de control în care celulele au fost cultivate fără aliaj, cât și în godeurile în care celulele au fost cultivate în prezența aliajului. Prezența probelor de aliaj nu a condus la o anumită suplimentare a fenomenelor de citoliză (citotoxicitate).



## Capitolul 7 – Concluzii și contribuții personale

În urma acestui studiu se pot trage următoarele concluzii

- Se pot obține în condiții de laborator aliaje experimentale bază Ti prin alierea cu Nb, Zr și Ta;
- Datorită metodei de obținere compoziția nu este una omogenă, există zone de concentrare a elementelor de aliere;
- Modificarea compoziției ( adăugarea sau nu a Ta) precum și modificarea proporțiilor în care se regăsesc elementele aliate duc la modificarea valorilor microdurității și a rezistenței la forfecare;
- Reducerea cantității de Zr duce la scăderea microdurității și a rezistenței la forfecare, aliajul astfel obținut fiind mai maleabil (comparativ cu Ti1 și Ti3) la aplicarea forțelor.
- Se pot obține aliaje cu duritate asemănătoare sau chiar mai bună decât a celor folosite în mod curent în practica dentară.
- Aliajele obținute (Ti1 și Ti3) îndeplinesc criteriile minime pentru rezistența la forfecare a legăturii metalo-ceramice chiar dacă s-a folosit un program standard neadaptat la compoziția chimică a acestora.
- Fierul permite rafinarea granulelor și influențează tendința de sferoidizare a compușilor Ti-Fe, contribuind la armarea matricei.
- Prin creșterea concentrației de mangan în aliajul de bază Ti, crește proporția de compuși intermetalici care se pot separa din matricea metalică, având aspect fin și lamelar.
- O creștere substanțială a microdurității în aliajele de titan analizate promovează utilizarea Fe, V și Al în astfel de aliaje. Aceste elemente pot acționa simultan pentru creșterea durității, cum este cazul aliajului Ti18Al7Fe5V, având 634 HV0.1. S-a obținut un efect individual de întărire pentru aliajul Ti5Fe, având o duritate de 502 HV0.1.
- Efectul Mn asupra creșterii durității a fost mai puțin important, producând o creștere ușoară a microdurității de la 418HV0.1 pentru Ti3Mn la 427HV0.1 pentru Ti6Mn2Al2VFe.

- Aliajul cu entropie ridicată bazat pe elementele Mo, Nb, Ta, Ti, Zr, oferă o bună aderență celulară și favorizează răspândirea activă a celulelor cu o confluență cuprinsă între 80% și 100% după 10 zile de analiză
- Prezența aliajului nu accentuează rata fenomenelor de citoliză ( Nu accentuează citotoxicitatea)

## Bibliografie

1. **POPA MV, VASILESCU E, DROB P, COJOCARU D, VASILESCU C.** Effect of pH on the Behaviour of Some Titanium Alloys with Biphasic Structure. *Rev.Chim.* 2009, Vol. 60, 1, pg. 29-33.
2. **TAMIRISAKANDALA S, BHAT RB, TILEY JS, MIRACLE DB.** Grain refinement of cast titanium alloys via trace boron addition. *Scripta Materialia.* 2005, Vol. 53, pg. 1421-1426.
3. **de Farias Azevedo CR, Flower HM.** Microstructure and phase relationships in Ti–Al–Si system. *Materials Science and Technology.* 1999, Vol. 15, 8, pg. 869-877.
4. **HILDEBRAND HF, HORNEZ JC.** *Biological response and biocompatibility.* [ed.] John Wiley and Sons Ltd. Baffins Lane : s.n., 1998. pg. 268-270.
5. **Perl DP.** Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect.* 1985, 63, pg. 149-153.
6. **Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H.** The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch Arztebl Int.* 2017, Vol. 114, 39, pg. 653-659.
7. **Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN.** Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 2014, Vol. 7, 2, pg. 60-72.
8. **Domingo JL.** Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: a review of their toxic effects. *Biol Trace Elem Res.* 2002, Vol. 88, 2, pg. 97-112.
9. **Wikipedia.** Tantalum. *Wikipedia.org.* [Interactiv] [Citat: 02 03 2021.] [https://en.wikipedia.org/wiki/Tantalum.](https://en.wikipedia.org/wiki/Tantalum)
10. **Davis JR.** *ASM Specialty Handbook: Heat Resistant Materials.* s.l. : ASM International, 1997. pg. 389-414.
11. **HAO YL, XU DS, CUI YY, YANG R, LI D.** The site occupancies of alloying elements in TiAl and Ti3Al alloys. *The site occupancies of alloying elements in TiAl and Ti3Al alloys.* 1999, Vol. 47, 4, pg. 1129-1139.
12. **Breme HJ, Biehl V, Helsen JA.** *Metals as Biomaterials.* Baffins Lane : John Wiley and Sons Ltd, 1998. pg. 20-21, 54-55.
13. **Zhang F, Burkel E.** Chapter 9, Novel Titanium Manganese Alloys and Their Macroporous Foams for Biomedical Applications Prepared by Field Assisted Sintering. [autorul cărții] Laskovski A. *Biomedical Engineering, Trends in Materials Science.* 2011, pg. 203-224.
14. **Saunders N.** Phase equilibria in multi-component  $\gamma$ -TiAl based alloys. *Gamma titanium aluminides.* 1999, p. 183.
15. **VOICULESCU I, DONTU O, GEANTA V, GANATSIOS S.** Effect of the Laser Beam Superficial Heat Treatment on the Gas Tungsten Arc Ti-6Al-V Welded Metal Microstructure. *Conference on Industrial Laser Applications.* 2007, Vol. 7007, pg. 703-706.
16. **Hiroaki O.** *Desk Handbook: Phase Diagram for Binary Alloys.* s.l. : ASM International, 2000.
17. **SHANK F.** Structure of binary alloys., *M: Metallurgy.* 1973, p. 759.
18. **HANSEN M, ANDERKO K.** *Structure of binary alloys.* 1962. p. 607. Vol. 1.
19. —. *Structure of binary alloys.* 1962. p. 1487. Vol. 2.
20. **ZHANG F, WEIDMANN A, NEBE JB, BECK U, BURKEL E.** Preparation, microstructures, mechanical properties and cytocompatibility of TiMn alloys for biomedical applications. *J. Biomed Mater, Res B, App. Biomater.* 2010, Vol. 94, 2, pg. 406-413.

21. **KHAN AU, BROZ P, PREMOVIC M, PAVLU J, VRESTAL J, YAN X et al.**. The Ti–Mn system revisited: experimental investigation and thermodynamic modelling. *Chem. Phys.* 2016, Vol. 18, pg. 23326-23339.
22. **Santos GAD.** The importance of metallic materials as biomaterials. *Adv Tissue Eng Regen Med.* 2017, Vol. 3, 1, pg. 300-302.
23. **Williams DF.** *Definition in Biomaterials. In: Progress in Biomedical Engineering.* Amsterdam : Elsevier, 1987. p. 67.
24. **Todai M, Nagase T, Hori T, Matsugaki A, Sekita A, Nakano T.** Novel TiNbTaZrMo high-entropy alloys for metallic biomaterials,. *Scripta Mater.* 2017, Vol. 129, pg. 65-68.
25. **Kambic HE.** Changing strategies for biomaterials and biotechnology. [autorul cărții] Yokobory AT, Kambic HE. *Biomaterials mechanical properties.* Philadelphia : American Society for Testing and Materials, 1994, pg. 293-301.
26. **Gartland A, Rumney RMH, Dillon JP, Gallagher JA.** Isolation and culture of human osteoblasts. [autorul cărții] Hughes R, Mitry R. *Human Cell Culture Protocols. Methods in Molecular Biology.* 3rd. s.l. : Springer, 2012, Vol. 806, pg. 337-355.

## Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetării doctorale

1. **S Tudoran**, I Voiculescu, V Geantă, P Vizureanu, I Mârza Roșca, I Pătrașcu, B M Gălbinașu and R Ciocoiu, "Effects of the chemical composition on the microstructural characteristics of Ti-Nb-Ta-Zr alloys", IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Volume 572, International Conference on Innovative Research - ICIR EUROINVENT 2019 16–17 May 2019, Iasi, Romania, <https://DOI/10.1088/1757-899X/572/1/012022>

Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 1 al Tezei de Doctorat (Capitolul 4 – pag. 45-49).

2. **Tudoran S**, Ciocan LT, Spinu T, Galbinasus BM, Patrascu I, Vasilescu VG. Adhesion evaluation of dental ceramics sintered on novel titanium alloys. *Ro J Stomatol.* 2023, Vol. 69, Issue 4, pag.198-207. <https://doi.org/10.37897/RJS.2023.4.2>

Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 1 al Tezei de Doctorat (Capitolul 4 – pag. 50-65).

3. VICTOR GEANTA, IONELIA VOICULESCU, **STEFAN TUDORAN**, "Effects of Fe and Mn on Microstructure and Microhardness of Titanium Alloys", *Revista de Chimie*, 2020, Vol. 71, Issue 4. Pag 87-94, <https://doi.org/10.37358/RC.20.4.8046>

Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 2 al Tezei de Doctorat (Capitolul 5 – pag. 68-84).