

## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**APVV-16-0527****Titán - horčíkový kompozit pre implantáty**Zodpovedný riešiteľ **Ing. Martin Balog, PhD.**

Príjemca

**Ústav materiálov a mechaniky strojov SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav materiálov a mechaniky strojov, Slovenská akadémia vied

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1) Genetic Engineering & Biotechnology Institute - GEBE, TÜBİTAK Marmara research center, Gebze, Turecko
- 2) University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Fixed Prosthodontics, Zagreb, Chorvátsko
- 3) Institute of High Pressure Physics of the Polish Academy of Sciences - UNIPRESS, Celestynow, Poľsko
- 4) Laboratory of Biomechanics, Faculty of Mechanical Engineering, Czech Technical University in Prague, Česká rep.
- 5) University Sarajevo, Faculty of Veterinary Medicine, Bosna and Herzegovina

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Podané patentové prihlášky (EÚ a Izrael): Balog M., Catic A., Krizik P., Schauperl Z., COMPOSITE MATERIAL FOR IMPLANTS, ITS USE AND METHOD OF ITS PRODUCTION, EP 16763311.4 (2018) a ISR 256877 (2018).

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Vybrané publikácie v popredných vedeckých žurnáloch:

Y. Cetin, A.M.H. Ibrahim, A. Gungor, Y. Yildizhan, M. Balog, P. Krizik, In-vitro evaluation of a partially biodegradable TiMg dental implant: the cytotoxicity, genotoxicity, and oxidative stress, *Materialia* 14 (2020) 100899.

A.M.H. Ibrahim, M. Balog, P. Krizik, F. Novy, Y. Cetin, P. Svec, O. Bajana, M. Drienovsky, Partially biodegradable Ti-based composites for biomedical applications subjected to intense and cyclic loading, *Journal of Alloys and Compounds* 839 (2020) 155663.

M. Balog, A.M.H. Ibrahim, P. Krizik, O. Bajana, A. Klimova, A. Catic, Z. Schauperl, *Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 90 (2019) 45-53.

Vybrané prednášky a publikácie v zborníku:

A. Catic, A. Muhic, H. Besirovic, M. Balog, P. Krizik, Z. Schauperl, In- vivo animal model histological analysis of TiMg composite material for dental implants, in 28th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration, 26–28 Sept 2019 Lisbon, *Clinical Oral Implants Research* 30 (S19) (2019) 163-164.

M. Balog, A.M.H. Ibrahim, P. Krizik, O. Bajana, A. Klimova, A. Catic, Z. Schauperl, On the development of PM fabricated bioactive Ti + Mg composite (BIACOM®) with low Young's modulus, in Titanium PM 2019 - Powder Metallurgy and Additive Manufacturing of Titanium, Sept 24-27 2019 Salt Lake City (2019)  
A.M.H. Ibrahim, M. Balog, P. Krizik, A. Catic, Z. Schauperl, Optimization of Mg Content in Novel bioactive Ti-Mg Composite Produced by Warm Powder Consolidation Process, in World PM 2018 congress proceedings, Sept 16-20 2018 Beijing (2018) 1825-1831.  
Článok v populárno-vedecko-technickom časopise:  
M. Balog, Nové zuby zo Slovenska, Quark 9 (2019) 14-15.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Zubné implantáty sa stávajú ekonomicky dostupnejšími, spoľahlivejšími a majú dlhšiu dobu funkčnosti bez nutnosti zásahu stomatológa. Zubné implantáty v prostodontickej stomatológii sú rastúcim hospodárskym odvetvím s vysokým jednociferným rastom trhu. V najbližšej budúcnosti sa neočakáva žiadne alternatívne riešenie, ktoré by konkurovalo zubným implantátom. Tento stav zvyšuje konkurenciu, posúva vopred pokrok, výskum a vývoj v súvisiacej oblasti, čo prináša potrebu nových riešení, prístupov a materiálových koncepcií.

Počas riešenia projektu bol vyvinutý unikátny čiastočne biodegradovateľný kompozitný materiál BIACOM®, a to cielene pre aplikáciu intenzívne a cyklicky namáhaných zubných implantátov. BIACOM® minimalizuje hlavné nedostatky súčasných komerčných Ti implantátov - tzv. stress-shielding efekt a nedostatočnú povrchovú bioaktivitu. Pritom si BIACOM® zachováva mechanické a únavové vlastnosti, a biokompatibilitu porovnateľnú s komerčnými zubnými implantátmi na báze Ti. Počas projektu bol overený koncept BIACOM® materiálu na pilotnej sérii zubných implantátov z neho vyrobených. Aj napriek tomu, že sa jednalo o projekt základného výskumu, súčasný stav riešenia BIACOM® zubného implantátu dosiahol na konci riešenia projektu TRL=5.

Výsledky projektu majú veľký potenciálny dopad na ekonomický rozvoj v SR a na celom svete. O BIACOM® zubný implantát prejavila predbežný záujem spoločnosť MARTIKAN s.r.o., ktorá sa aktívne podieľala na návrhu a výrobe pilotnej série BIACOM® zubných implantátov v rámci riešenia projektu. MARTIKAN s.r.o. je zavedená súkromná spoločnosť s dlhodobým hlavným predmetom podnikania v oblasti navrhovania, výroby a predaja bežných zubných implantátov Ti Grade 4 a 5. V spolupráci s MARTIKAN s.r.o. prebiehajú v súčasnosti diskusie ohľadom vývoja druhej série BIACOM® zubných implantátov s inovovaným dizajnom. Táto spolupráca bude určite pokračovať aj v roku 2021 po skončení projektu. Ak inovovaný BIACOM® zubný implantát bude spĺňať všetky potrebné kritériá, MARTIKAN s.r.o. ho plánuje zaradiť do svojho portfólia komerčných predajov. Výroba BIACOM® zubného implantátu s vysokou pridanou hodnotou, ktorý prekonáva súčasné koncepty, pravdepodobne zvýši dopyt a zisk a môže viesť k otvoreniu nových pracovných pozícií v spoločnosti MARTIKAN s.r.o. Ďalej sa predpokladá, že produkcia suroviny v dostatočnom množstve a požadovanej kvalite bude v budúcnosti interne zabezpečovaná spoločnosťou INOVAL (pobočka ÚMMS SAV), ktorá je vybavená všetkou potrebnou infraštruktúrou na úspešné absolvovanie výroby. Môže to opäť viesť k otvoreniu nových pracovných pozícií a zvýšeniu príjmu na ÚMMS SAV. Navyše, aj na základe výstupov výskumu tohto APVV projektu bol v spolupráci so School of Dental Medicine, University of Zagreb iniciovaný a následne schválený EÚ kohézny projekt „Inovative Ti-Mg Dental Implants for World Market“ s rozpočtom 850000 Euro, ktorý má viesť ku komercializácii BIACOM® zubného implantátu s firmou EONEX d.o.o. Zároveň budú výstupy projektu komunikované s významnými výrobcami biomedicínskych výrobkov, ako sú: Alpha Bio (Izrael), Bego (Nemecko), Bicon (USA), Biohorizons (USA), BIOMET 3i (USA), Biotech Dental (Francúzsko), BTI-Implant (Španielsko), DENTSPLY Sirona (USA), Euro Teknika (ETK) (Francúzsko), Implants Diffusion International (Francúzsko), KSI Bauer-Schraube (Nemecko), ortodoncia a implantológia Leone (Taliansko), zubné implantáty MIS (Izrael), Neoss (Spojené kráľovstvo), Nobel Biocare (Švajčiarsko), OsteoCare Implant System (Spojené kráľovstvo), Osteo-Ti (Spojené kráľovstvo), Straumann (Švajčiarsko), Švédsko & Martina (Taliansko), Timplant (Česká republika), Zimmer (USA), Anthogyr France (Francúzsko), Avinent Implant Systems SL (Španielsko), Camlog Biotechnologies AG (Švajčiarsko) a Dentatus AB (Švédsko). Komunikácia sa bude uskutočňovať prostredníctvom Úradu pre prenos technológií a poznatkov a ochranu duševného

vlastníctva SAV. Rokovania týkajúce sa licencií alebo bilaterálnych projektov s vyššie uvedenými spoločnosťami budú podporené existenciou patentovej prihlášky: Balog M., Catic A., Krizik P., Schauperl Z., KOMPOZITNÝ MATERIÁL PRE IMPLANTÁTY, JEHO POUŽITIE A SPÔSOB JEHO VÝROBA; 20150781A (2015); PP50046-2016 (2016); PCT / IB2016 / 054220 (2016); EP 16763311,4 (2018); ISR 256877 (2018). ÚMMS SAV je jediným vlastníkom patentových práv.

Existencia prioritnej patentovej prihlášky umožňuje šírenie výsledkov do budúcnosti aj vo forme vedeckých prác a prezentácií. Očakávané, ešte neopublikované vedecké výsledky získané počas konečnej fázy projektu majú veľkú šancu byť prezentované v časopisoch vysokej kvality a na renomovaných medzinárodných konferenciách.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)**

Počas projektu bol vyvinutý unikátny čiastočne biodegradovateľný kompozit (BIACOM® - Bio Active Composite) na báze titánu (Ti) ako materiál pre použitie v prostodontickej chirurgii. BIACOM®, pripravený metódami práškovej metalurgie, sa vyznačuje spojením dvoch vzájomne nerozpustných kovov rôznych vlastností do súrodého kompozitu. Do nosnej matickej Ti štruktúry sa pridáva biologicky odbúrateľná zložka – (Mg) horčík v optimálnom obsahu 17 obj.%, vo forme homogénne rozmiestnených, účelovo usmernených a navzájom spojitých mikrovláken. Vďaka špecifickej mikroštruktúre si bioinertná permanentná Ti matica (Ti triedy 1) zabezpečuje mechanické vlastnosti implantátu počas celej doby jeho funkcie v ľudskom tele. Vďaka Mg zložke BIACOM® minimalizuje základné nedostatky súčasných komerčných Ti implantátov - tzv. stress-shielding efekt a nedostatočnú povrchovú bioaktivitu. Mg znižuje Youngov modul (E) v porovnaní s konvenčnými Ti a Ti zliatinami a tým aj redukuje mechanickú nekompatibilitu implantátu s kosťou. Navyše, Mg zložka sa po zavedení implantátu v reakcii s ľudským tkanivom a tekutinami selektívne a kontrolovane odbúrava, čo je sprevádzané postupným vznikom povrchových pórov. To vedie k ďalšiemu pozitívnemu zníženiu E pričom je odbúraný Mg postupne nahradzaný novým tkanivom. Navyše prítomnosť Mg vedie ku zlepšeniu osseointegrácie a následnej tvorbe kvalitnej mechanickej väzby na rozhraní implantátu s kosťou. Prítom si BIACOM® zachováva mechanické a únavové vlastnosti porovnateľné s Ti komerčnej čistoty, čo ho robí vhodným pre aplikácie, pri ktorých je implantát vystavený intenzívnemu a cyklickému mechanickému zaťaženiu (čo platí napr. pre zubné implantáty). Možno skonštatovať, že stanovené ciele projektu boli všetky naplnené. Nad úroveň návrhu projektu bola vykonaná komplexná in-vitro štúdia odozvy 4 bunkových kultúr na BIACOM® vzorky nepriamou kontaktnou metódou. Výsledky poukázali na nutnosť stabilizácie povrchu BIACOM® vzoriek zapríčinenú vysokou mierou degradácie Mg v prvotnom štádiu expozície. Boli optimalizované 2 odlišné spôsoby stabilizácie povrchu BIACOM® vzoriek, ktoré viedli ku žiaducej viabilite a proliferácii buniek a negatívnemu cyto/geno-toxickému efektu. Navyše v spolupráci s fi. MARTIKAN s.r.o. boli vyrobené pilotné BIACOM® zubné implantáty. Tie boli následne testované s pozitívnym výsledkom na únavovú životnosť a in-vitro biologickú odozvu podľa príslušných noriem pre biomedicínske implantáty. Pozitívne výsledky in-vivo implantačnej štúdie BIACOM® vzoriek implantovaných do holennej kosti 4 oviec potvrdili graduálny priebeh osseointegrácie na rozhraní kosť – implantát. Na rozdiel od kontrolných vzoriek Ti triedy 4 nastalo úplné prerastenie kostného tkaniva v blízkosti závitov vzoriek a tvorba zreých osteoidov 12 týždňov po chirurgickom zákroku, pričom sa nepreukázali žiadne nežiaduce zápalové reakcie a tvorba pľuzgierov. Mg zložka pôsobila ako prospešný modulátor na vytváranie osseoaktívneho povrchu spontánnym odbúraním v prostredí tela ovce a stimulátor tvorby nového kostného tkaniva.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)**

During the project implementation, a unique partially biodegradable composite (BIACOM® - Bio Active Composite) based on titanium (Ti) was developed as a material for use in prostodontic surgery. BIACOM®, prepared by powder metallurgy methods, is characterized by the combination of two mutually insoluble metals of different properties into a sound composite. The biodegradable component - (Mg) magnesium is embedded into the bearing Ti matrix structure at an optimal content of 17 vol.%, in the form of homogeneously distributed, intentionally arrayed and interconnected microfibers. Thanks to its specific

microstructure, the bioinert permanent Ti matrix (Ti Grade 1) ensures the mechanical properties of the implant during its function in the human body. Owing to the Mg component, BIACOM® minimizes the main shortcomings of contemporary commercial Ti implants - the so-called stress-shielding effect and insufficient surface bioactivity. Mg reduces the Young's modulus (E) compared to conventional Ti and Ti alloys and thus minimizes the mechanical incompatibility of the implant with bone. In addition, the Mg component degrades selectively and in a controlled manner upon reaction of the implant in reaction with corrosive human body environment, which is accompanied by the gradual formation of surface porosity. This leads to a further positive reduction in E, with the degraded Mg gradually being replaced by new tissue. In addition, the presence of Mg leads to improved osseointegration and subsequent formation of a good mechanical bonding at the interface of the implant with the bone. At the same time, BIACOM® retains mechanical and fatigue properties comparable to those of Ti with commercial purity, which makes it suitable for applications in which the implant is subjected to intense and cyclic mechanical loading (which applies, for example, to dental implants). It can be stated that the set goals of the project were all fulfilled. On the top of the project goals, a comprehensive in-vitro study of the response of 4 cell cultures to BIACOM® samples was performed by the indirect contact method. The results indicated the need to stabilize the surface of BIACOM® samples caused by a high degradation rate of Mg in the initial stage of exposure. Two different ways of stabilizing the surface of BIACOM® samples were proposed and optimized, which led to the desired viability and cell proliferation and a negative cyto/genotoxic effect. In addition, in cooperation with the company MARTIKAN s.r.o. pilot BIACOM® dental implants were fabricated. The implants were subsequently tested with a positive result for fatigue endurance and in-vitro biological response according to the relevant standards for biomedical implants. Positive results of a in-vivo implantation study of BIACOM® samples implanted epicrestally into the tibia of 4 sheep confirmed the gradual course of osseointegration at the bone-implant interface. In contrast to Ti Grade 4 control implants, complete bone overgrowth occurred near the sample threads and mature osteoid formation took place 12 weeks after surgery, with no adverse inflammatory reactions and swelling. The Mg component acted as a beneficial modulator for the formation of an osseosurface by spontaneous degradation in the environment of the sheep's body and a stimulator of the formation of new bone tissue.