

Bilateralni projekt Slovenija – Nemčija

Šifra projekta: ARRS: BI-DE/18-19-002

NASLOV PROJEKTA

**Organsko-anorganske prevleke za kontrolirano integriranje
Mg-implantatov z okoljskim tkivom**

*Development of biomimetic organic-inorganic coatings for improved
osseointegration of Mg-based implants*

ZAKLJUČNO POROČILO

Oznaka poročila: ARRS-MS-BI-ZP-2020-01/150

Vodja projekta v Sloveniji: Dr. Vanja KOKOL

Vodja projekta v Nemčiji: Dr. Bérengère LUTHRINGER

Ostali sodelujoči: Vera VIVOD, Zdenka PERŠIN, Renee UNBEHAU

Maribor, 26. 05. 2020



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH BILATERALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O BILATERALNEM PROJEKTU (BASIC INFORMATION)

1. Osnovni podatki

Sodelujoča država (Partner country)	DE Nemčija
Šifra bilateralnega projekta (Code of Bilateral Project in Slovenia)	BI-DE/18-19-002
Naslov bilateralnega projekta (Title of the Bilateral Project)	Organsko-anorganske prevleke za kontrolirano integriranje Mg-implantatov z okoljskim tkivom

2. Vodja bilateralnega projekta - nosilec v Sloveniji (Principal Investigator in Slovenia)

Vodja bilateralnega projekta¹ (Project leader)	15322 Vanja Kokol
Raziskovalna organizacija (Research organisation)	552 Univerza v Mariboru 795 Univerza v Mariboru, Fakulteta za strojništvo

3. Vodja bilateralnega projekta - nosilec v sodelujoči državi (Principal Investigator in the Partner Country)

Vodja bilateralnega projekta (Project leader)	Dr. Bérengère Luthringer
Raziskovalna organizacija (Research organisation)	Helmholtz-Zentrum Geesthacht, Institute of Materials Research

B. REZULTATI DOSEŽENI S POMOČJO BILATERALNEGA PROJEKTA (RESULTS ACHIEVED WITH THE HELP OF THE BILATERAL PROJECT)

4. Splošni rezultati bilateralnega projekta (General results of the bilateral project)²

SLO

Magnezijeve (Mg) zlitine so postale inovativni ortopedski materiali za vsadke zaradi svoje odlične razgradljivosti, kar odpravlja potrebo po ponovnem operativnem posegu za njihovo odstranitev. Vendar pa njihova prehitro razgradnja in kasnejša izguba mehanske stabilnosti pred celjenjem tkiva pogosto omejujeta njihovo uporabo. Poleg tega hkratna tvorba H₂ in OH-ionov v okoljskem mediju, zlasti neposredno po implantaciji, pred nastankom zaščitne razgradne plasti povzroči povečanje alkalnosti, kar vodi do zakasnitve procesa celjenja na mestu implantacije, pa tudi nekroza tkiva. V zadnjem desetletju je bilo razvitih veliko metod za izboljšanje teh lastnosti, kot je zlivanje Mg z drugimi elementi, kar je bil naš prvi pristop, pa tudi s površinsko modifikacijo ali prevleko z biokompatibilnimi in biološko razgradljivimi

polimeri, ki delujejo tudi kot korozijska pregrada in lahko služijo istočasno kot sistem za izločanje zdravila, genskih in rastnih spojin na vsaditvi vsadkov, kar je bil naš drugi pristop v raziskavah tega projekta.

Tako smo preučili razgradljivost in korozijske lastnosti binarnih zlitin Mg-4Ag in Mg-5Gd pripravljene z različnimi masnimi odstotki srebra (Ag) in gadolinija (Gd) (za npr. povečanje aktivnosti proti mikrobom in raku) in preučene v in-vitro pogojih (v simulirano raztopino telesne tekočine / SBF pH 7,4 pri 37°C) z uporabo različnih analitičnih tehnik in časovnih okvirov (do 3 dni v primerjavi z 28 dnevi) in v primerjavi s čisto (99,9 mas.%) Mg zlitino, in sicer pred (COBISS ID 21724182) in po obdelavi z poli-dopaminom / PDA in biomimetično želatino / GEL (COBISS ID 21234198). Medtem ko je prvi del raziskave dobro predstavljen v objavljenem znanstvenem prispevku, je drugi del (PDA / GEL oplaščena Mg zlitine) nakazal na tvorbo zaščitnega vmesnega sloja med površino zlitine in raztopino SBF, ki nadzira raztapljanje Mg in spodbuja nastajanje CaP spojin potrebnih v kostni regeneraciji.

GEL, denaturiran proizvod kolagena, biokompatibilna sestavina zunajceličnega matriksa, je bila uporabljena zaradi svojih arginin-glicin-aspartatnih zaporedij aminokislin - pomembnih pri celičnem prepoznavanju, ki lahko okrepijo osteointegracijo, hkrati pa zmanjšajo adhezija bakterijskih kolonij. Nanašanje take prevleke bi povzročilo nizko stopnjo razgradnje neposredno po implantaciji in v fazi zgodnjega remodeliranja tkiv ter večjo stopnjo razgradnje po celjenju tkiv, kadar mehanska celovitost ni več potrebna. V tem okviru smo preučevali morfološke in mehanske lastnosti 3D nosilcev, pripravljenih iz različno formuliranih raztopin GEL (posnemanje zunajceličnega matriksa okoliškega tkiva) z / brez integriranih bioaktivnih molekul, kot je protimikrobno aktivni hitozan, kvarcetin (z antioksidativnimi lastnostmi za preprečitev okužbe) in bisfosfonatni alendronat (za spodbujanje diferenciacije osteoblastov), ki smo jih zamrežili in-situ med postopkom zamrzovanja in liofilizacije z dodatkom EDC / NHS peptidnih zamreževalcev. Tako pripravljene nosilce smo okarakterizirali glede na njihovo bioaktivnost in biološki odziv in-vitro z osteogensko diferenciacijo in uporabo človeških mezenhimskih matičnih celic (COBISS ID 22592022). Med vzorci nismo opazili izrazitih razlik glede sposobnosti preživetja ali osteogene diferenciacije, čeprav so najbolj obetajoči rezultati pokazali vzorci pripravljene iz GEL in hitozana v masnem razmerju 1: 1 in z dodanim katehinom: t.j. 15 IU / L aktivnosti ATP po 15 dneh inkubacije. Ker so bile mehanske lastnosti in stabilnost nosilcev ključne za raziskavo in-vitro, so bili pripravljene dodatni vzorci iz različno premrežene GEL in testirani in-vitro z uporabo osteoblastnih celic. Rezultati bodo po zaključku raziskave objavljeni v znanstveni reviji.

Poli-dopamin / PDA, klinično sprejemljiv biokompatibilen in biološko razgradljiv polimer, je prepoznan kot stabilen in lepljiv vmesni sloj na kovinskih oksidnih površinah, saj nudi rekativna mesta za nadaljnjo biokonjugacijo in kemijsko modifikacijo površine, hkrati pa zagotavlja biokompatibilno in daje korozijsko odporno prevleko. Ker polimerizacija poteka le v določenem pH območju in ob prisotnosti oksidanta (običajno kisika), pri pogojih kjer so materiali na osnovi Mg podvrženi nenadzorovani oksidaciji in razgradnji, smo uporabili UV-obsevanje (ustvarjanje reaktivnih kisikovih vrst) za nadzor tvorbe funkcionalne PDA in-situ in njegove mikro-depozicije na površino Mg ploščice. Tako smo preučili vpliv časa inkubacije in pogojev mešanja ob odsotnosti ali prisotnosti UV-sevanja na površinske lastnosti Mg ploščic (površinski naboj / kemija, hidrofilitnost), njihove kristalinične in mehanske lastnosti, kot tudi koncentracijo izločenih Mg ionov in spreminjanje pH obdelovalnih raztopin (COBISS ID 22592534). Poleg tega smo preučevali protibakterijsko učinkovitost tako obdelanih Mg plošč proti E. coli, da bi ugotovili njen zaviralni potencial za kolonizacijo mikrobov in tvorbo biofilma. Pokazalo se je, da UV-podprta sinteza prevleke PDA ne more samo zmanjšati korozije Mg plošče, ampak tudi vplivati na njeno tanjšje plastenje in razporejanje po površini, kar ustvari makromolekularne strukture PDA, ki poleg površinske sestave in morfologije lahko zavirajo adhezijo bakterij. Znanstveni članek je v pripravi.

To je bilo prvo formalno-vzpostavljeno sodelovanje med obema institucijama, zato je bilo osredotočalo predvsem na izmenjavo idej in strokovnega znanja ter preverjanje možnega skupnega sodelovanja tudi v projektih iz drugih virov financiranja. V tem okviru preučujemo možnost prijave projektne vloge na enem od naslednjih razpisov ERC ali EraNet v okviru

H2020 ali Horizon Europe.

ANG

Magnesium (Mg) alloys have emerged as innovative orthopaedic implant materials due to their excellent degradability, which eliminates the need for a second surgery for their removal. However, their too rapid degradation, and subsequent loss of mechanical integrity before the tissue healing often limits their application. In addition, the simultaneous generation of H_2 and OH^- ions in the surrounding medium, especially directly after implantation, before the formation of a protective degradation layer, causes an increase of alkalinity, leading to a delay of the healing process at the implantation place, as well as tissue necrosis. Many methods have been developed over the last decade to combat these issues, like alloying the Mg with other elements, which was our 1st approach, as well as by its surface modification or coatings with biocompatible and biodegradable polymers, acting also as a corrosion barrier and delivering system for drugs, genes and growth factors at the implant interface, which was our 2nd approach in the frame of this project.

The Mg-4Ag and Mg-5Gd binary alloys` degradation and corrosion properties were thus prepared with different silver (Ag) and gadolinium (Gd) weight percent's (to boost e.g. antimicrobial vs. anticancer activity), and studied under *in vitro* conditions (in a Simulated Body Fluid / SNF solution of pH 7.4 at 37°C) by using various analytical techniques and time-frame windows (up to 3 vs. 28 days), and compared with the pure (99.9 wt%) Mg alloy, before (COBISS ID 21724182) and after their coating with poly-dopamine/PDA and biomimetic gelatin/GEL (COBISS ID 21234198). While the first part of this research is well presented in a published scientific paper, the second part (PDA/GEL dip-coated Mg alloys) indicated on a formation of a protective interface layer between the alloy surface and SBF solution, which control the dissolution of Mg and promotes the formation of CaP compounds, being important in bone regeneration.

GEL, a denatured product of collagen, biocompatible and extracellular matrix (ECM)-related biomimetic polymer, was used due to its arginine–glycine–aspartates sequences of amino acids – important in cellular recognition that may intensify the osteointegration, while simultaneously reducing the adhesion of bacterial colonies. Applying of such a coating would lead to a low degradation rate directly after the implantation and during the early tissue remodelling phase, and a higher degradation rate after tissue healing when mechanical integrity is not needed any more. In this frame, we have studied morphological and mechanical properties of 3D scaffolds, prepared from differently formulated GEL solutions (to mimic the extracellular matrix of surrounding tissue) without / with integrated bioactive molecules, as antimicrobial active chitosan, quarcetin (to bring also antioxidant properties, thus prevent infection), and bisphosphonate alendronate (to stimulate osteoblast differentiation), all being crosslinked *in situ* during the freeze-drying process using EDC/NHS peptide chemistry. The so prepared scaffolds were evaluated related their bioactivity and biological response *in-vitro* by means of osteogenic differentiation using human mesenchymal stem cells (COBISS ID 22592022). No distinct dependence of viability or osteogenic differentiation was observed between the samples, although the most promising results shows scaffolds prepared from GEL and chitosan in weight ratio of 1:1 and containing catechin: i.e. 15 IU/L activity of ATP after 15 days of incubation. As the mechanical properties and stability of the scaffolds were crucial for *in-vitro* study, additional samples were prepared from differently crosslinked GEL and tested *in-vitro* using osteoblast cells. The results will be published in a scientific journal upon completion of the research.

Poly-dopamine / PDA, clinically acceptable biocompatible and biodegradable polymer, has been recognized to act as a stable and adherent interface layer on metal oxide surfaces, bringing the anchoring sites for further bioconjugation and surface chemical modification while providing a biocompatible and corrosion resistant coating. As the polymerisation is induced only in a basic pH conditions and the present of an oxidant (usually oxygen), under which the Mg-based materials undergoes an uncontrolled oxidation and degradation, the UV irradiation (creating reactive oxygen species) was used to control the *in-situ* formation of functional PDA and its micro-patterning on a Mg plates surface. The impact of reaction time and stirring conditions in the absence or present of UV irradiation on Mg plates surface properties (surface charge / chemistry, hydrophilicity), crystallinity and mechanical

integrity, as well as concentration of realised Mg ions and pH changing of treating solutions, were studied (COBISS ID 22592534). In addition, the antibacterial efficacy of such a treated Mg plates against *E. coli* was investigated to ascertain its inhibitory potential for microbial colonization and biofilm formation. It was shown that UV-supported coating of PDA may not only reduce the corrosion of Mg plate, but also influence on its thinner layering and pattering on a surface, creating a PDA of macromolecular structures which, beside of the surface composition and morphology, may result to an inhibition of bacteria adhesion. The scientific article is under preparation.

This was the first formally established collaboration between both institutions, so it was mainly focus on exchanging the ideas and expertise's, and verifying possible *joint application for research grants from other funding sources*. In this frame, preliminary initiative for an ERC or Era-Net grants are discussed and may be prepared in one of the next open calls under H2020 or Horizon Europe initiative.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine, če obstajajo (Most important scientific results of the research team, if applicable)³

Znanstveni dosežek (Research Achievement)			
1.	COBISS ID	21724182	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Obnašanje razkroja zlitin Mg-4Ag in Mg-5Gd v pogojih in vitro in različnih časovnih okvirih
		ANG	Degradation behaviour of Mg-4Ag and Mg-5Gd alloys under in-vitro conditions and different time-frames
	Opis	SLO	Preučevali smo razgradne in korozijske lastnosti binarnih zlitin Mg-4Ag in Mg-5Gd v pogojih in vitro (v raztopini SBF s pH 7,4 pri 37 C) z uporabo različnih analitičnih tehnik in časovnih okvirov (med 3 in 28 dnevi) in v primerjavi s čisto Mg zlitino. Ugotovljene so bile različne kinetike in mehanizmi razgradnje zlitin, kar je vplivalo na dinamiko korozije. Meritve elektrokemijske impedance spektroskopije (EIS), ki so se izvajale do 3 dni, so pokazale, da je korozija vseh treh zlitin pod kinetično nadzorovanim mehanizmom, med katerimi samo čisti Mg in Mg-4Ag kažeta sposobnost ponovne pasivacije v tem časovnem okviru. Vendar so hitrosti korozije binarnih zlitin po 28 dneh inkubacije dosegle vrednost približno 0,33 mm / y in sproščanje 64 mg / L Mg ²⁺ ionov, ki jih spremlja sprememba pH do 8,3, nižje v primerjavi z čisto Mg zlitino (0,62 mm / l, 117 mg / L Mg ²⁺ , pH 9,0). Medtem ko smo na obeh binarnih zlitinah identificirali debele in homogene plasti različno oblikovanih in kemično sekundarno faznih Mg(OH) ₂ produktov, se na čisti površini zlitine Mg tvorijo MgO in struktura apatita. Zdi se, da je zlitina Mg-4Ag biomedicinsko najprimernejša za postopek razgradnje in vitro.
		ANG	The Mg-4Ag and Mg-5Gd binary alloys' degradation and corrosion properties were studied under in-vitro conditions (in a SBF solution of pH 7.4 at 37 C) by using various analytical techniques and time-frame windows (up to 3 vs. 28 days), and compared with the pure Mg alloy. Different kinetics and mechanisms of the alloys' degradation were identified, influencing their corrosion rates' dynamics. The Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS) measurements, being performed for up to 3 days, revealed that the corrosion of all three alloys are under a kinetic-controlled mechanism, among which only pure Mg and Mg-4Ag show a repassivation ability in this time-frame. However, the corrosion rates of binary alloys after 28 days of incubation reaching a value of around 0.33 mm/y and a release of 64 mg/L Mg ²⁺ ions, that was accompanied by a pH change up to 8.3, an be lower compared to the pure Mg alloy (0.62 mm/y, 117 mg/L of Mg ²⁺ , pH of 9.0). While thick and homogenous layers of differently-shaped and chemically secondary-phased Mg(OH) ₂ products were identified on both binary alloys, MgO products and an apatite structure are formed on the pure Mg alloy surface. The Mg-4Ag alloy

Znanstveni dosežek (<i>Research Achievement</i>)	
	seems to be biomedically the most appropriate regarding the in-vitro degradation process.
Objavljeno v	Elsevier Sequoia; Journal of alloys and compounds; 2019; Vol. 774; str. 980-987; Impact Factor: 4.175; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.689; A': 1; WoS: PZ, PM, EI; Avtorji / Authors: Tiyyagura Hanuma Reddy, Petovar Barbara, Finšgar Matjaž, Willumeit-Römer Regine, Luthringer Bérengere J C, Mohan Mantravadi Krishna, Kokol Vanja
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine, če obstajajo (*Most important socio-economically relevant results of the research team, if applicable*)⁴

Družbeno-ekonomsko relevantni dosežki (<i>Socio-economic Achievement</i>)					
1.	COBISS ID 22592022 Vir: COBISS.SI				
Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Učinek sestave in strukture želatinske formulacije na sposobnost preživetja vitromesenihalmnih matičnih celic in osteogeno diferenciacijo</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>The effect of gelatine-based scaffold formulation and structure on in vitromesenchymal stemcells viability and osteogenic differentiation</td> </tr> </table>	SLO	Učinek sestave in strukture želatinske formulacije na sposobnost preživetja vitromesenihalmnih matičnih celic in osteogeno diferenciacijo	ANG	The effect of gelatine-based scaffold formulation and structure on in vitromesenchymal stemcells viability and osteogenic differentiation
SLO	Učinek sestave in strukture želatinske formulacije na sposobnost preživetja vitromesenihalmnih matičnih celic in osteogeno diferenciacijo				
ANG	The effect of gelatine-based scaffold formulation and structure on in vitromesenchymal stemcells viability and osteogenic differentiation				
Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Predstavili smo vpliv različno strukturiranih nosilcev na njihove morfološke in mehanske lastnosti, kakor tudi na njihovo bioaktivnost in biološki odziv na osteogeno diferenciacijo človeških mezenhimskih matičnih celic. 3D nosilci so bili pripravljene iz različno formuliranih raztopin z uporabo želatine (ki posnema zunajcelični matriks okoljskega tkiva) z / brez integriranih bioaktivnih molekul kot protimikrobni aktivni hitozan, kvarcetin (ki prinaša tudi antioksidativne lastnosti in s tem prepreči okužbo) in bisfosfonat alendronat za spodbujanje osteoblasta diferenciacije, po postopku zamrzovanja in z uporabo EDC-NHS zamreževalcev in situ.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>We presented the influence of differently structured scaffolds on their morphological and mechanical properties, as well as their bioactivity and biological response by means of osteogenic differentiation using human mesenchymal stem cells. 3D scaffolds were prepared from differently formulated solutions using gelatine (to mimic the extracellular matrix of surrounding tissue) with/without integrated bioactive molecules as antimicrobial active chitosan, quarcetin (to bring also antioxidant properties, thus prevent infection), and bisphosphonate alendronate to stimulate osteoblast differentiation, be crosslinked in situ during the freeze-drying process using EDC-NHS chemistry.</td> </tr> </table>	SLO	Predstavili smo vpliv različno strukturiranih nosilcev na njihove morfološke in mehanske lastnosti, kakor tudi na njihovo bioaktivnost in biološki odziv na osteogeno diferenciacijo človeških mezenhimskih matičnih celic. 3D nosilci so bili pripravljene iz različno formuliranih raztopin z uporabo želatine (ki posnema zunajcelični matriks okoljskega tkiva) z / brez integriranih bioaktivnih molekul kot protimikrobni aktivni hitozan, kvarcetin (ki prinaša tudi antioksidativne lastnosti in s tem prepreči okužbo) in bisfosfonat alendronat za spodbujanje osteoblasta diferenciacije, po postopku zamrzovanja in z uporabo EDC-NHS zamreževalcev in situ.	ANG	We presented the influence of differently structured scaffolds on their morphological and mechanical properties, as well as their bioactivity and biological response by means of osteogenic differentiation using human mesenchymal stem cells. 3D scaffolds were prepared from differently formulated solutions using gelatine (to mimic the extracellular matrix of surrounding tissue) with/without integrated bioactive molecules as antimicrobial active chitosan, quarcetin (to bring also antioxidant properties, thus prevent infection), and bisphosphonate alendronate to stimulate osteoblast differentiation, be crosslinked in situ during the freeze-drying process using EDC-NHS chemistry.
SLO	Predstavili smo vpliv različno strukturiranih nosilcev na njihove morfološke in mehanske lastnosti, kakor tudi na njihovo bioaktivnost in biološki odziv na osteogeno diferenciacijo človeških mezenhimskih matičnih celic. 3D nosilci so bili pripravljene iz različno formuliranih raztopin z uporabo želatine (ki posnema zunajcelični matriks okoljskega tkiva) z / brez integriranih bioaktivnih molekul kot protimikrobni aktivni hitozan, kvarcetin (ki prinaša tudi antioksidativne lastnosti in s tem prepreči okužbo) in bisfosfonat alendronat za spodbujanje osteoblasta diferenciacije, po postopku zamrzovanja in z uporabo EDC-NHS zamreževalcev in situ.				
ANG	We presented the influence of differently structured scaffolds on their morphological and mechanical properties, as well as their bioactivity and biological response by means of osteogenic differentiation using human mesenchymal stem cells. 3D scaffolds were prepared from differently formulated solutions using gelatine (to mimic the extracellular matrix of surrounding tissue) with/without integrated bioactive molecules as antimicrobial active chitosan, quarcetin (to bring also antioxidant properties, thus prevent infection), and bisphosphonate alendronate to stimulate osteoblast differentiation, be crosslinked in situ during the freeze-drying process using EDC-NHS chemistry.				
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci				
Objavljeno v	V: Abstracts, 30th Annual Conference of the European Society for Biomaterials together with The 26th Annual Conference of The German Society for Biomaterials (DGBM), 9-13 September 2019, Dresden, Germany; Abstracts; 2019; Str. 1067; Avtorji / Authors: Kokol Vanja, Vivod Vera, Unbehau René, Vuherer Tomaž, Luthringer Bérengere J C				
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci				
2.	COBISS ID 22592534 Vir: COBISS.SI				
Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>UV-nadzorovan nanos (poli)dopaminskega premaza na Mg vzorcih</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>UV-controlled (poly)dopamine coating on Mg samples</td> </tr> </table>	SLO	UV-nadzorovan nanos (poli)dopaminskega premaza na Mg vzorcih	ANG	UV-controlled (poly)dopamine coating on Mg samples
SLO	UV-nadzorovan nanos (poli)dopaminskega premaza na Mg vzorcih				
ANG	UV-controlled (poly)dopamine coating on Mg samples				
	Kinetika polimerizacije dopamina na Mg implantatu (brez oksidnega površinskega sloja) v odvisnosti od reakcijskih pogojev ni dovolj raziskana, čeprav je njegova dolgotrajna (več urna) samo-polimerizacija lahko kritična za zelo koroziven material, kot je Mg implantat. Za hitrejšo				

Družbeno-ekonomsko relevantni dosežki (<i>Socio-economic Achievement</i>)	
Opis	<i>SLO</i> <p>tvorbo plasti polidopamina / PDA na površini Mg materiala, z čim manjšo spremembo njegove površine ali globlje strukture, smo tako primerjali dva različna postopka njegove obdelave: t.j. z rahlim mešanjem ali z UV-obsevanjem v različnih časovnih okvirih (od 30 min do 24 h) in v rahlo alkalnem mediju (Tris-HCl, pH = 8,5) pri sobni temperaturi (23°C) in ob priostnosti zračnega kisika. Reaktivni kisikovi radikali (ROS), ustvarjeni z UV-obsevanjem, bi naj bili bolj aktivni kot molekularni kisik in tako imeli vlogo oksidanta, potrebnega za začetek polimerizacije dopamina, s čimer bi lahko nadzorovali proces polimerizacije in-situ. Različno obdelane površine Mg vzorcev s PDA smo analizirali s FTIR spektroskopijo in določanjem stičnega kota (hidrofilnost), njihove kristaline in morfološke lastnosti pa z XPS in SEM analizo. Z tlačnim preizkusom smo določili mehanske lastnosti. Prav tako smo analizirali koncentracijo ionov Mg²⁺ v tekočini po inkubaciji in po izpiranju z ICP-OES analizo. Rezultati so pokazali kinetično hitrejšo in bolj nadzorovano polimerizacijo PDA na površini vzorcev, obdelanih s UV-obsevanjem, brez pomembnih sprememb njihove kristalne in morfološke strukture ali mehanskih lastnosti.</p>
	<i>ANG</i> <p>The kinetics of dopamine polymerization coating on a Mg-based implant (without native oxide surface layer) as a function of reaction conditions is not well elucidated, although its long time (several hours) self-polymerization may be a critical for highly corrosive material as Mg implant. Therefore, to provide rapid-formation of poly-dopamine/PDA layer on Mg material, without significant change of Mg surface and/or bulk structure, two different procedures, i.e., stirring and UV irradiation with various time-frames (from 30 min up to 24 h) were studied under slightly alkaline condition (Tris-HCl, pH=8.5) at room temperature (23°C) and ambient oxygen. Reactive oxygen species (ROS) generated by UV irradiation, including singlet oxygen, are more active than molecular oxygen and could play the role of the oxidant required to initiate the dopamine polymerization, thereby controlling the process in-situ. FTIR spectroscopy and contact angle measurements (hydrophilicity) were performed to evaluate the surface modification of Mg samples with PDA, while their crystalline and morphological properties were assessed with XPS and SEM analysis. In addition, mechanical properties of the samples using compression testing were performed. Furthermore, the liquid samples obtained after incubations and washings were analysed by ICP-OES analysis to measure Mg²⁺ ions concentration. The results indicated a kinetically faster and controlled polymerization of PDA coating of Mg sample surfaces treated under UV irradiation, without significant changing of its crystalline and morphological structure, or mechanical properties.</p>
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	V: Abstracts, 30th Annual Conference of the European Society for Biomaterials together with The 26th Annual Conference of The German Society for Biomaterials (DGBM), 9-13 September 2019, Dresden, Germany; Abstracts; 2019; Str. 1491-1492; Avtorji / Authors: Kokol Vanja, Peršin Zdenka, Vuherer Tomaž, Luthringer Bérengere J C
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3. COBISS ID	21234198 Vir: COBISS.SI
Naslov	<i>SLO</i> Biomimetična želatinska prevleka za manj-biorazgradljive in površinsko bioaktivne Mg-4Ag and Mg-5Gd zlitine
	<i>ANG</i> Biomimetic gelatine coating for less-biodegradable and surface bioactive Mg-4Ag and Mg-5Gd alloys
	Poli-dopamin (PDA) in želatina (GEL) sta bila ločeno nanešena na površino Mg ploščice, da bi povečali njeno korozijsko odpornost in izboljšala površinsko bioaktivnost. Okarakterizirana je bila kemična sestava

Družbeno-ekonomsko relevantni dosežki (<i>Socio-economic Achievement</i>)	
Opis	<i>SLO</i> nastalega sloja, in preučena površinska struktura in korozijske lastnosti vzorca. FTIR in XRD spektroskopska analiza in SEM slikanje so pokazale tvorbo kompaktna in gladka pasivne plast, ki vsebuje delce Mg(OH) ₂ in CaP po inkubaciji v simulirani telesni tekočini pri 37°C in 100 vrt./min do 168 ur, kar znatno upočasni kinetiko razgradnje tako oplaščenega vzorca v primerjavi z neprevlečenim. Karakterističnost korozije ploščice je bila ovrednotena z elektrokemično impedanco spektroskopijo (EIS) in potenciodinamičnim testom polarizacije, ki je pokazala na odpornost 70kΩ cm ² in gostoto korozijskega toka 1,43 μA cm ⁻² . Plast PDA / GEL torej ne služi le za nadzor raztapljanja magnezija, ampak tudi spodbuja tvorbo apatita, kar je pomembno za aplikacije v kostni regeneraciji.
	<i>AVG</i> Poly-dopamine (PDA) and gelatine (GEL) were dip-coated on Mg plate surface in a separate steps to enhance its corrosion resistance and improve its surface bioactivity. The chemical composition of the formed layer was characterized, and the surface morphological structure and corrosion behaviour was investigated. FTIR and XRD spectroscopy analysis and SEM imaging were performed to indicate the formation of a compact and smooth passive layer containing Mg(OH) ₂ and CaP particles after their incubation in Simulated Body Fluid at 37°C and 100 rpm for up to 168 hours, which significantly slower degradation rate of the Mg sample compared to an uncoated one. Characteristic of the plate corrosion was evaluated using electrochemical impedance spectroscopy (EIS) and potentiodynamic polarization test, yielding resistance of 70kΩ cm ² and corrosion current density of 1.43 μA cm ⁻² . The formed PDA/GEL layer not only serves as a barrier layer to control the dissolution of magnesium, but also promotes the apatite formation, which is important for the bone regeneration applications.
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	3rd Annual Conference and Expo on Biomaterials, March 05-06, 2018, Berlin, Germany. OMICS Publishing Group; Journal of biotechnology & biomaterials; 2018; Vol. 8; str. 85; Avtorji / Authors: Kokol Vanja, Tiyyagura Hanuma Reddy, Petovar Barbara, Finšgar Matjaž, Willumeit-Römer Regine, Luthringer Bérengere J C, Mohan Mantravadi Krishna
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

7.V okviru bilateralnega projekta so bili realizirani naslednji cilji (*Within the framework of the Bilateral Project, the following objectives were realized*)

Cilj bilateralnega projekta (<i>The objectives of the Bilateral Project</i>)	Število (Number)
Skupni znanstveni članek (<i>Joint scientific article</i>)	3
Skupni strokovni članek (<i>Joint professional article</i>)	
Skupne prijave na razpise okvirnega programa za raziskave in inovacije EU in na druge mednarodne projekte (<i>Joint applications for Calls for Proposals from the Research and Innovation Framework Program EU and other International Projects</i>)	
Skupna publikacija (<i>Joint Publication</i>)	
Avtorstvo/soavtorstvo patentov, standardov, licenc, novih proizvodov, tehnologij in tehnoloških rešitev, inovacij v preteklem obdobju financiranja bilateralnega projekta ((Co)author of patents, standards, licences, new products, technologies and technological Solutions and innovations in past period)	
Mednarodna konferenca (prispevek ali izvedba) (<i>International conference; contribution or implementation</i>)	3
Monografija (<i>Monograph</i>)	
Elaborat, študija (<i>Elaborat, Study</i>)	

Cilj bilateralnega projekta (<i>The objectives of the Bilateral Project</i>)	Število (<i>Number</i>)
Drugo (navedite) (<i>Other; please specify</i>)	

8.Pripombe in predlogi - neobvezno (*Comments, Suggestions - Optional*)⁵

--

9.Obiski v Sloveniji, ki so bili izvedeni (*Visits in Slovenia if applicable*)

	Ime in priimek obiskovalca (<i>Name and Surname of researcher</i>)	Kraj obiska (<i>Place of Visit</i>)	Datum OD (<i>Date From</i>)	Datum DO (<i>Date To</i>)
1.	Bérenghère Luthringer	Maribor	23.10.2018	25.10.2018
2.	Renee Unbehau	Maribor	23.10.2018	25.10.2018
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

10.Obiski v sodelujoči državi, ki so bili izvedeni (*Visits in the Partner Country if applicable*)

	Ime in priimek obiskovalca (<i>Name and Surname of researcher</i>)	Kraj obiska (<i>Place of Visit</i>)	Datum OD (<i>Date From</i>)	Datum DO (<i>Date To</i>)
1.	15322 Vanja Kokol	Berlin	4.3.2018	6.3.2018
2.	15322 Vanja Kokol	Geesthacht	7.3.2018	9.3.2018
3.	15322 Vanja Kokol	Dresden	9.9.2019	12.9.2019
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

11. Razlogi za neizvedbo obiskov - obvezno, če obiski niso bili realizirani (*Reasons for visits not realized – obligatory if applicable*)⁶

12. Vodja bilateralnega projekta v sodelujoči državi je seznanjen in se strinja z vsebino zaključnega poročila (*The Principal Investigator in the Partner Country agrees with this report*)

- DA (Yes)
 NE (No)

Obrazložitev, če je odgovor NE (*Explanation if the answer is NO*)

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v zaključnem poročilu, resnični in točni,
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS,
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirni obliki in
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci in soizvajalci bilateralnega projekta.

Podpisi:

Zastopnik oz. pooblaščenca oseba
raziskovalne organizacije (prijavitelj):

in

Vodja bilateralnega projekta:

Univerza v Mariboru, Fakulteta za
strojništvo

Vanja Kokol

ŽIG

Datum:

1.5.2020

Oznaka poročila: ARRS-MS-BI-ZP-2020-01/150

¹ Izraz vodja bilateralnega projekta je zapisan v moški slovnični obliki in je uporaben kot nevtralen za ženske in moške. (*The term Leader of a bilateral project is not gender-specific and shall be understood as neutral applying to both female and male genders*) [Nazaj](#)

² Največ 6.000 znakov vključno s presledki (*Max. 6.000 characters including spaces*) [Nazaj](#)

³ Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v raziskovalnem programu, projektu in bilateralnem projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

(*The scientific results of the research team can be the same as reported with any relevant research program or project; report results for which the bilateral project was essential. Enter the COBISS code of the result, the other data will be entered by the system*) [Nazaj](#)

⁴ Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v raziskovalnem programu, projektu in bilateralnem projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Zaključno poročilo o rezultatih bilateralnega projekta - 2020/1

Družbenoekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen, kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno ekonomsko relevantnega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. v preteklem letu vodja meni, da je izjemen dosežek to, da sta se dva mlajša sodelavca zaposlila v gospodarstvu na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovila svoje podjetje, ki je rezultat prejšnjega dela ... - v obeh primerih ni COBISS ID).

(The socio-economically relevant results of the research team can be the same as reported with any relevant research program or project; report results for which the bilateral project was essential. Enter the COBISS code of the result, the other data will be entered by the system) [Nazaj](#)

⁵ Največ 6.000 znakov vključno s presledki. Če odobrenih obiskov oziroma sredstev niste izkoristili v celoti, vas prosimo, da obvezno navedete razloge. (Max. 6.000 characters including spaces; please include reasons for incomplete use of exchanges or means, if applicable) [Nazaj](#)

⁶ Največ 6.000 znakov vključno s presledki (Max. 6.000 characters including spaces). [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-BI-ZP/2020-01 v1.00

8D-6A-96-1A-B6-87-38-C3-AC-86-53-95-EF-B8-E5-5B-91-38-DD-7E