

INTEGRITET BIOMEDICINSKIH IMPLANTA OD LEGURA TITANA (DRUGI DEO)

INTEGRITY OF BIOMEDICAL IMPLANTS OF TITANIUM ALLOYS (SECOND PART)

Pregledni rad / Review paper

UDK /UDC: 669.295, 615.46:616.314-7

Rad primljen / Paper received: 15.4.2008.

Adresa autora / Author's address:

¹⁾ Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Beograd, Srbija

²⁾ Tehnološko-metalurški fakultet u Beogradu, Srbija

marko@tmf.bg.ac.yu

Ključne reči

- legure titana
- biomedicinsko inženjerstvo
- biokompatibilnost
- integritet biomedicinskog implanta

PRIMENA TITANA I LEGURA TITANA U ORTOPEDIJI

U polju ortopedije, koja se bavi skeletnim poremećajima, kao što su povrede ili oboljenja kosti, zglobova, kičme, mišića i tetiva, legure titana i drugih metala nalaze široku primenu u stabilizaciji ozleda potpornih tkiva ili kao zameна za koštano tkivo. Metalniimplanti, koji se često koriste u ortopedskoj hirurgiji uključuju zglobne proteze (totalne proteze kuka, kolena i lakta), delove za fiksaciju preloma (pločice, zavrtnji, eksterni fiksatori) i delove za fiksaciju kičme.

U tabeli 3 pregledno su navedeni metalni materijali koji se koriste u medicini i stomatologiji (videti prvi deo članka u prošlom broju IVK).

Zglobne proteze

Operacije kojima se hirurškim putem zamenjuju zglobovi kuka i kolena su deo uobičajene medicinske prakse. Pomenute hirurške intervencije vrše se kod pacijenata sa osteoartritom i reumatoidnim artritom. Implanti u ovom slučaju predstavljaju cevi koje se ubacuju u medularni kanal kosti kako bi stabilisali protezu i delove zgloba. Kad je reč o totalnoj protezi kuka bitno je pomenuti da se glava butne proteze najčešće izrađuje od kobalt-hrom legure, dok se komponenta koja zapravo zamenjuje butnu kost izrađuje od legure titana. Pokretni delovi zgloba, koje se međusobno dodiruju, kao što je čašica butne kosti, se obično izrađuju od kobalt-hrom legure i polietilena velike gustine kako bi se postiglo značajno smanjenje trenja između kliznih površina zgloba.

Međutim, ugradnja totalnih zglobnih proteza je indikovana samo kod starijih pacijenata sa ozbiljnim osteoartritom ili pacijenata sa reumatoidnim artritom zbog njihovog ograničenog veka trajanja. Naime, dosadašnja klinička ispitivanja su pokazala da do značajnog oštećenja totalnih zglobnih proteza, usled njihovog habanja i loma, dolazi 5–10 godina nakon njihovog ugrađivanja u ljudski organizam.

Konstrukcije totalnih zglobnih proteza i materijali od kojih se one izrađuju značajno su unapredene poslednjih decenija, ali problem njihovog životnog veka i dalje postoji zbog čega su istraživanja vezana za ovu problematiku od izuzetnog značaja.

Keywords

- titanium alloys
- biomedical engineering
- biocompatibility
- integrity of biomedical implant

APPLICATIONS OF TITANIUM AND TITANIUM ALLOYS IN ORTHOPEDICS

In the field of orthopaedics that deals with musculoskeletal disorders such as injuries or diseases of the bone, joints, spine, muscles and tendons, titanium alloys and alloys of other metals have found widespread use for stabilizing the lesions of these supporting tissues or as bone substitutes. Metallic implants often used in orthopaedic surgery include joint prostheses (total hip, knee and elbow joints), fracture fixation devices (plates, hip screws and external fixators) and spinal fixation devices.

Metallic materials used in medicine and dentistry are listed in Table 3 (see first part of the article in the previous issue of SI&L).

Joint prostheses

Procedures for joint replacement surgery on the hip and knee are common in orthopaedic surgery. These joint replacement procedures are indicated for patients with severe degenerative osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Implants used in these procedures consist of a stem which is inserted into the medullary canal of the bone to stabilize the prostheses and the articulating parts. Femoral head prosthesis for the total hip joint is made of cobalt-chromium alloy, while the stem component is made of titanium alloy. The articulating surfaces, such as knee and hip caps, are commonly made of cobalt-chromium alloy and ultra-high density polyethylene in order to achieve the low friction of sliding surfaces.

Total joint arthroplasty is usually indicated only for older patients with severe osteoarthritis and patients with rheumatoid arthritis because of their limited durability. Namely, clinical investigations revealed that severe damage of total joint replacements, because of either wear or breakage, can be expected during the 5–10 year period after implantation in human body.

Designs and materials for total joint prostheses have improved in the last few decades; however the prostheses available now still continue to pose problems about durability and this is why further research in this field is necessary.

Fiksatori lomova

Delovi koji se koriste za fiksaciju lomova uključuju pločice, zavrtnje, žice, klinove i eksterne fiksatore, a izrađuju se od različitih metalnih legura, najčešće od legura titana.

Pločice za fiksaciju kosti. Opšte uzevši, pločice za fiksaciju se koriste kao dobar metod za tretiranje lomova kostiju, kao što je to lom podlaktice. Proteklih nekoliko godina postignut je veliki napredak kada je u pitanju materijal za njihovu izradu, ali i njihov dizajn. Pomenuta poboljšanja uticala su na eliminisanje brojnih problema, koji uključuju i elektrolizu, neadekvatnu stabilizaciju polomljene kosti i lom implanta. S obzirom da su mesta koja se stabilisu pločicama isuviše kruta, u nekim slučajevima se za imobilizaciju koriste znatno elastičniji eksterni fiksatori ili se tradicionalni materijali za njihovu izradu (nerđajući čelik i kobalt-hrom legure) zamjenjuju novijim materijalima, kao što su to legure titana. Legure titana, kao materijal za izradu pločica za fiksaciju preloma, predstavljaju značajno poboljšanje, s obzirom da se odlikuju znatno boljom statičkom i zamornom čvrstoćom nego nerđajući čelici i livene kobalt legure. Prilikom postavljanja pločica za fiksaciju, neophodno je upotrebiti pločicu odgovarajuće dužine, kao i odgovarajući broj zavrtnjeva, kako bi se umanjilo naprezanje i izbegao lom pločice tokom cikličnog opterećenja u ljudskom organizmu.

Intramedularni klinovi. Sa korišćenjem intramedularnih klinova u ortopedskoj hirurgiji se počelo četrdesetih godina prošlog veka. Intramedularni klinovi se koriste kod pacijentata kod kojih je došlo do loma dugih kostiju, tako što se postavljaju u medularni kanal kosti. Na ovaj način omogućena je odlična fiksacija mesta preloma, ali je stvorena i mogućnost da pacijenti povrate pokretljivost zglobova i tako se ranije vrate svojim uobičajenim dnevnim aktivnostima. Za razliku od pločica i zavrtnjeva koji se takođe koriste za fiksaciju preloma, intramedularni klinovi važe za implantne delove kod kojih postoji mogućnost raspodele opterećenja, što je izuzetno značajno, s obzirom da oni predstavljaju unutrašnju potporu polomljene kosti. Savijanje je najznačajnije opterećenje koje hirurški postavljeni intramedularni klinovi moraju da podnesu, mada su tokom svog radnog veka izloženi i sabijanju i torziji, pa je od izuzetnog značaja da su ugrađeni klinovi dovoljno izdržljivi na pomenuta opterećenja ne bi li se izbegao njihov lom dok polomljena kost u potpunosti ne zaceli. Iz tog razloga se smatra da intramedularni klinovi malog prečnika, izrađeni od legure velike čvrstoće i dobre elastičnosti, doprinose ubrzanim procesu zaceljivanja.

Eksterni fiksatori. Eksterni fiksatori se često koriste u ortopedskoj hirurgiji i to tako što se fragmenati kosti stabilisu zavrtnjima koji prolaze kroz njih i povezani su sa fiksatorom, koji se nalazi van tela pacijenta. Prednost stabilizacije slomljenih kostiju korišćenjem eksternih fiksatora se ogleda u značajno manje invazivnoj hirurškoj intervenciji koja se može izvesti pravljnjem malog hirurškog reza, čime je izbegnuta mogućnost značajnog gubitka krvi pacijenta. Tri tipa eksternih fiksatora se koriste u ortopediji: monolateralni fiksator, prstenasti fiksator i hibridni fiksator. Ranije su eksterni fiksatori izrađivani od nerđajućeg čelika, ali se danas za njihovu izradu koriste legure titana i legure aluminijuma, dok se zavrtnji izrađuju od Ti-6Al-4V legure.

Fracture fixation devices

Fracture fixation devices, made of metallic alloys and most commonly titanium alloys, include plates, screws, wires, intramedullary nails and external fixation devices.

Bone plates. Generally, the use of bone plates is a good way to treat articular fractures, such as the forearm fracture. In the last few years, significant improvements have been made when bone plates material and design are in question. These improvements have eliminated numerous problems including metal electrolysis, inadequate stabilization of the fractured bone and implant breakage. Since fracture sites stabilized by bone plates are too rigid, in some cases more elastic fixation devices, such as external fixators, are used or traditional bone plate materials (stainless steels and cobalt-chromium alloys) are replaced with new and improved materials, such as titanium alloys. Titanium alloys, as bone plate materials, represent significant improvement since these alloys possess static and fatigue strength, superior to both stainless steel and the cast form of cobalt alloy. When applying a plate for bone fixation the adequate working plate length and the appropriate number of screws must be used in order to minimize the stresses and avoid implant failure under cyclic loading in the human body.

Intramedullary nails. In the 1940s, the closed intramedullary nailing technique was introduced in orthopaedic surgery. Intramedullary nails are used for shaft fractures of the long bones in patients where the device is inserted into the medullary canal of the bone. This device provides excellent stability of the fracture site, giving patients the possibility to restore joint mobility and earlier resume their usual daily activities. When compared to bone plates and screws used for fracture fixation, intramedullary nails as medical implants have the advantage of being load distributing devices which is extremely important, since the intramedullary nail acts as an internal splint for a fractured bone. Bending is the major loading mode that an intramedullary nail that is surgically implanted in the human body, is expected to resist, even though nails are also exposed to the compressive and torsional loading during their lifespan. The implanted device should be strong enough to avoid failure until the complete healing of the fractured bone is achieved. Therefore, an intramedullary nail with the small diameter and made of an alloy of greater strength and elasticity will contribute to a favourable healing process.

External fixation. The external fixator is one of the fracture fixation devices often used in orthopaedic surgery. Here, bone fragments are stabilized by the screw pins inserted into bone fragments that are connected with the fixator body outside the patients body. Stabilization of fractures by means of the external fixator has the advantage of enabling less invasive surgery, which means that operations can be done with small skin incisions, thus incurring less blood loss of the patient. Three types of external fixators are clinically used in orthopaedics: mono-lateral fixator, the ring fixator, and the hybrid fixator. Previously, external fixators were made of stainless steel, but newer fixation devices used today are made of titanium or aluminium alloys, while screw pins are made of Ti-6Al-4V alloy. The advantage of titanium alloys is recognised in their low

Prednost legura titana se pre svega ogleda u njihovoj maloj specifičnoj težini, velikoj specifičnoj čvrstoći i boljoj biokompatibilnosti nego što je to slučaj kod drugih legura.

Kičmeniimplanti. Kičmeniimplanti se koriste za stabilizaciju delova kičme koji su pretrpeli određenu traumu ili su oštećeni zbog pojave spondiloze i oštećenja intervertebralnih diskusa. Najčešće se kičmeniimplanti trajno ugrađuju u organizam s obzirom da bi druga operacija kojom bi se oni uklanjali bila izuzetno teška, a samim tim i rizična za pacijenta. Legure titana su, zbog svoje izuzetne biokompatibilnosti i kompatibilnosti sa magnetnom rezonancicom (MR), materijali od kojih se ovaj tip implanata izrađuje već dugi niz godina, mada se poslednjih godina ubrzano radi na razvoju legura koje u svom sastavu ne bi sadržale vanadijum, a koristile bi se za njihovu izradu.

KOROZIJA METALNIH IMPLANTNIH MATERIJALA I POJAVA POVRŠINSKIH OKSIDA

Neki metalni materijali sami od sebe ne pokazuju znake toksičnosti ali proizvodi njihove korozije, metalni joni i produkti habanja pokazuju znake toksičnosti kada se nađu u dodiru sa biomolekulima i ćelijama organizma. Naime, kada dođe do korozije metalnih materijala u živom organizmu, produkti korozije se mogu javiti u vidu rastvorenih metalnih jona koji, ako se pokažu biotoksičnim, mogu izazvati neželjene komplikacije po zdravlje pacijenata. Pokazalo se da propadanje metalnihimplanata u živim tkivima nastaje kao posledica oštećenja materijala usled zamora ili trenja, koji su najčešće izazvani korozijom. Zbog sprečavanja moguće toksičnosti po organizam neophodno vršiti opsežna *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, koja bi simulirala ponašanje biokompatibilnih metalnih materijala u živom organizmu.

Metode ispitivanja rastvorljivosti metalnih materijala

Test zaranjanja je test koji se najčešće koristi za ispitivanje korozione postojanosti biokompatibilnih metalnih materijala. Telesne tečnosti su neutralni rastvori, ali ako bi se neutralne tečnosti koristile u testu zaranjanja, rastvorljivost metalnih jona mogla bi biti izuzetno niska, pa se ovaj test uglavnom koristi kako bi se procenio uticaj produkata metabolizma ili biomolekula na koroziju biokompatibilnih metalnih materijala.

Rastvorljivost metalnih jona u Hankovom rastvoru koji sadrži hinolin hidroksid, kada je u pitanju Ti-6Al-4V legura, je praktično zanemarljiva, ali je rastvaranje titana i aluminijuma iz Ti-6Al-4V legure primećeno kada je Hankovom rastvoru dodata etilen-diamin-tetra sirčetna kiselina (EDTA). Takođe, primećena je i pojava rastvaranja titana, aluminijuma i vanadijuma kada je Hankovom rastvoru dodat natrijum acetat, /21/. Navedeni rezultati su pokazali da je rastvaranje Ti-6Al-4V legure značajno ubrzano kada su u rastvoru prisutni određeni organski molekuli.

Takođe, ispitivanja su pokazala da se u prisustvu makrofaga uzorak titana rastvara. Rastvaranje je ubrzano u prisustvu prahova polietilena velike molekularne težine, dok se u prisustvu enzimskog antioksidanta rastvaranje znatno usporava (sl. 3), /9/. Drugim rečima, može se zaključiti da se rastvaranje titana može izazvati prisustvom aktivnih oksidantsa, generisanih u prisustvu makrofaga, u rastvoru.

specific weight, in higher specific strength, and a superior biocompatibility compared to the other alloys.

Spinal implants. Spinal implants are used to stabilize the unstable spinal parts caused by trauma or by slipped vertebrae (spondylolisthesis) originating from degenerative intervertebral disks. In most cases, spinal implants are permanently implanted in the human body because of difficulties that might appear from removing them under secondary surgery which can be extremely risky for the patient. For a number of years, titanium alloys are preferred as materials for spinal implants because of their superior biocompatibility and magnetic resonance (MR) compatibility, but in the recent years, vanadium-free titanium alloys have undergone fast development as spinal implant materials so to improve even further the biocompatibility of implants.

CORROSION OF METALLIC IMPLANT MATERIALS AND APPEARANCE OF SURFACE OXIDES

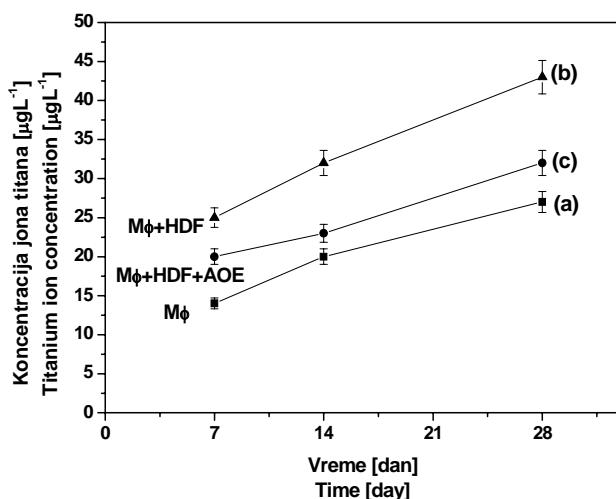
Some metallic materials on their own show no signs of toxicity, but their products of corrosion, metallic ions and wear debris may show toxicity when they combine with biomolecules and organic cells. Namely, when a metallic implant corrodes in the living tissue, the corrosion products could form from the dissolved metal ions and if these corrosion products prove to be biotoxic, undesired health problems may arise. It is shown that the decay of metallic implants in living tissue results from fatigue and fretting damages, usually related to corrosion, and as such they may result in metallic components toxicity. Because of that *in vivo* and *in vitro* evaluation of biometallic materials must be done under adequate conditions, simulating those in the living tissue.

Metal dissolution test methods

The immersion test is the most common corrosion evaluation method for biocompatible metallic materials. Body fluids are neutral solutions, but when a neutral solution is used in an immersion test, metal ion solubility might remain too low in many cases, and because of that an immersion test is used mainly to evaluate the effects of metabolic products or biomolecules on the corrosion of biocompatible metallic materials.

Dissolution of metallic ions from Ti-6Al-4V alloy in Hank's solution containing quinoline hydroxide is practically negligible, but titanium and aluminium are dissolved when ethylene diamine tetracetic acid (EDTA) is added into Hank's solution. Also, titanium, aluminium and vanadium are noticeably dissolved when sodium citrate is added to Hank's solution, /21/. The above research results indicate that dissolution of metal ions from Ti-6Al-4V alloy is considerably accelerated by the presence of certain organic molecules in the solution.

In addition, tests have shown that titanium specimen is dissolved with incubation of macrophages. This dissolution is promoted when ultrahigh molecular weight polyethylene powders are added, while the dissolution is retarded when antioxidant enzyme is added (Fig. 3), /9/. In other words, titanium dissolution may be induced with active oxidants, generated in the presence of macrophages in the solution.



Pošto se biokompatibilni materijali ugrađuju u ljudski organizam, in vivo ispitivanja su izuzetno značajna i sprovode se implantacijom biokompatibilnih materijala u živi životinjski organizam. Unutar tela životinje, rastvoreni metalni joni bivaju akumulirani u unutrašnjim organima i podvrgnuti metaboličkim procesima, zbog čega je praktično nemoguće utvrditi tačnu količinu rastvorenih metalnih jona. Ipak, nakon implantacije metalnog materijala u telo životinje, prisustvo jona metala se može detektovati, kako u unutrašnjim organima, tako i u okolnim tkivima, /22, 23/. Oslobađanje metala iz implanta u živi organizam može se odvijati u vidu proizvoda habanja, jona metala ili metalnih komponenata kao što su oksidi, soli ili kompleksne supstance, pa se analizom može sagledati samo ukupan nivo metala prisutnog u živim tkivima, ali ne i nivo prisustva pojedinih hemijskih komponenata.

Tokom eksploracije implanata, kao što su veštački zglobovi, fiksatori kostiju i kičme, trenje je izuzetno izraženo pa se produkti habanja prenose u okolna tkiva, što može izazvati pojavu metalozisa. S obzirom da se test uranjanja, analiza rastvora i određivanje rastvorljivosti implantne legure vrši nakon ispitivanja habanja materijala ili zamora materijala pri trenju, preporučljivo je prethodno izvršiti filtraciju rastvora i iz njega odstraniti produkte habanja kako oni ne bi uticali na konačan rezultat same analize.

Hemijska sredina korozivna za metalne materijale

Telesne tečnosti sadrže različite amino kiseline i proteine, koji utiču na pojavu korozije metalnih materijala, /24/, s obzirom da predstavljaju elektrolite kod kojih su promene pH vrednosti neznatne (pH se kreće u rasponu od 7,0 do 7,35) jer su u pitanju puferski rastvori. Pored toga, prisustvo kiseonika rastvorenog u telesnim tečnostima ubrzava koroziju implantnih metalnih materijala, pa su in vitro ispitivanja korozione postojanosti implantnih metalnih materijala u različitim rastvorima izuzetno značajna.

In vitro ispitivanje bi trebalo izvesti u uslovima koji bi bili što približnijim uslovima in vivo ispitivanja. Empirijska saznanja sugerisu da do pojave korozije metala dolazi usled prisustva Cl^- jona, pa se iz tog razloga za praćenje i simulaciju korozije u živim organizmima koriste slani rastvori koji sadrže 0,9% NaCl. Međutim, s obzirom da u navedenom slanom rastvoru nedostaju neke komponente koje sadrže

Slika 3. Koncentracija jona titana u medijumu u kojem je došlo do inkubacije titana i makrofaga ($M\phi$): (a) rastvor bez dodataka, (b) rastvoru je dodat polietilenски prah velike gustine (HDP), (c) rastvoru je dodat HDP + enzimski antioksidans (AOE), /9/.

Figure 3. Titanium ion concentration in culture medium in which titanium disk and macrophage ($M\phi$) are incubated: (a) no additions, (b) addition of high-density polyethylene powder (HDP), and (c) addition of HDP + antioxidant enzyme (AOE), /9/.

Since biomaterials are used in the living body, in vivo tests are extremely important and these tests are conducted by implanting biomaterials in a living animal. In the body of a living animal dissolved ions from the implanted metallic materials will be accumulated in internal organs and are subjected to metabolic processes, which makes it impossible to determine the accurate amount of dissolved metallic ions. Nevertheless, when a metallic implant is mounted in the body of an animal, metallic ions can be detected in internal organs as well as in the surrounding tissues, /22, 23/. Metal is released from an implant into the living organism in the form of wear debris, metallic ions or metallic compounds, such as oxides, salts or complex substances. Therefore, the overall metal level, but not the level of individual chemical forms present, might be detected by means of metal analysis in a living tissue.

Devices such as artificial joints, bone and spine fixers, used in an environment where friction and fretting occur, will produce wear debris that will be conveyed to the surrounding living tissues, causing metallosis. Since the immersion test, solution analysis, and determination of implant material solubility are conducted after the wear and fretting fatigue tests are completed, it is recommended at first to complete solution filtration and remove all wear debris so that it cannot influence the final results of analysis.

Corrosive chemical environment for metallic materials

Body fluids contain various amino acids and proteins that influence metallic corrosion, /24/, because they are electrolytes with small changes in pH values (pH values can vary from 7.0 to 7.35) and because body fluids are buffer solutions. In addition, the concentration of dissolved oxygen in body fluids accelerates the corrosion of implant metallic materials and because of that in vitro evaluation of biomaterials corrosion performance in diverse test solutions is of fundamental importance.

Ideally, in vitro test must be carried out under conditions identical to the in vivo conditions of living tissue. Empirical knowledge suggests that corrosion of metals is caused by presence of Cl^- ions and owing to that, monitoring and simulation of corrosion processes in the living body is done with 0.9% NaCl saline solutions. However, because saline solution lacks several inorganic components contained in

telesne tečnosti, za in vitro ispitivanja se koriste različiti tipovi rastvora, pobrojani u tabeli 4.

Ringerov rastvor ne sadrži fosfatni ion, u PBS(–) rastvoru pak nema Ca^{2+} i Mg^{2+} katjona, dok je sastav Hankovog rastvora sličan ekstracelularnim fluidima. Medijum ćelijskih kultura (MEM), sa velikim brojem različitih amino kiselina, često se koristi kao biološki rastvor za ispitivanje korozione postojanosti metalnih materijala. MEM rastvor se najčešće koristi kao dodatak serumu od embrionalnih ćelija govečeta (FBS) sa ciljem ispitivanja uticaja proteina na proces korozije.

Telesne tečnosti predstavljaju puferske rastvore, pa i rastvori za ispitivanje korozione postojanosti metala moraju biti puferski rastvori sa postojanom vrednošću pH, jer fluktuacija pH može značajno uticati na rezultate korozionih ispitivanja. Takođe, kako je parcijalni pritisak kiseonika, $p(\text{O}_2)$, u telesnim tečnostima relativno nizak i prisustvo rastvorenog kiseonika u rastvorima za ispitivanje korozione postojanosti značajno utiče na rezultate ispitivanja, zato se prisustvo i nivo rastvorenog kiseonika moraju strogo kontrolisati.

Tabela 4. Sastav rastvora koji simuliraju telesne tečnosti (g supstance u 1 l vode), /2/.
Table 4. Compositions of simulated body fluids (g in 1 l water), /2/.

Ringerov rastvor / Ringer's solution	
NaCl	6,5
KCl	0,14
CaCl ₂	0,12
NaHCO ₃	0,2
glukoza / glucose	0,4
Fosfatni puferski slani rastvor (PBS(–)) / Phosphate buffered saline (PBS(–))	
NaCl	8,0
KCl	0,2
Na ₂ HPO ₄	1,15
KH ₂ PO ₄	0,2
Hankov rastvor / Hank's solution	
NaCl	8,0
KCl	0,4
CaCl ₂	0,14
NaHCO ₃	0,35
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	0,06
KH ₂ PO ₄	0,06
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,20
glukoza / glucose	1,00
Iglov MEM rastvor / Eagle's minimum essential medium (MEM)	
NaCl	6,8
KCl	0,4
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,2649
NaHCO ₃	2,0
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0,14
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,2
crveni fenol / phenol red	0,017
hlorin hlorid / chlorine chloride	0,001
L-glutamin / L-glutamine	0,2923
L-cistein / L-cysteine	0,024
druge amino kiseline, vitamini, itd. / other amino acids, vitamins, etc.	1,5423
α -MEM	
Iglov MEM rastvor kome je dodato osam amino kiselina, četiri vitamina i piruvična kiselina Eagle's MEM added with eight amino acids, four vitamins and pyruvic acid	

Elektrohemijiska analiza

Korozija biokompatibilnih metalnih materijala se može objasniti elektrohemijском teorijom, /25/. Anodna polarizacija je jednostavna metoda elektrohemijiskog merenja pri

body fluids, various types of simulating solutions are used instead for in vitro tests, listed in Table 4.

In Ringer's solution the phosphate ion is absent, in the PBS(–) solution, cations like Ca^{2+} and Mg^{2+} are not present, while the composition of Hank's solution is similar to that of inorganic ions contained in extracellular fluids. The cell culture medium (minimum essential medium, MEM), containing a variety of amino acids, is often employed as a biological solution for metal corrosion tests. MEM is normally used in addition to fetal bovine serum (FBS) to estimate the effect of proteins on the corrosion process.

Body fluids are buffer solutions and because of that, test solutions should also be buffer solutions with no fluctuation of pH, since pH fluctuation during monitoring can considerably influence corrosion test results. Also, since partial pressure of oxygen, $p(\text{O}_2)$, in body fluids is rather low and the presence of dissolved oxygen in a corrosion resistance test solution significantly influences test results, presence of dissolved oxygen must be strictly controlled.

α titanium alloys

The corrosion of metallic biocompatible materials can be explained according to electrochemical theory, /25/. Anodic polarization is a simple electrochemical measurement method

ispitivanju korozije biokompatibilnih metalnih materijala. Ranija ispitivanja anodne polarizacije nerđajućeg čelika, Co-Cr-Mo legura, titana, Ni-Ti legura i Ti-6Al-4V legure u fiziološkim rastvorima, /26/, pokazala su da se titan i Ti-6Al-4V legura odlikuju višim kritičnim tzv. „breakdown“ potencijalom i nižim strujama pasivizacije, što dokazuje da se ovi materijali odlikuju boljom otpornošću prema koroziji. Takođe, dokazano je da prisustvo proteina ubrzava proces korozije nerđajućeg čelika i čistog titana, ali i da ne utiče na korozionu postojanost Ti-6Al-4V legure, /27/. Trenje u prisustvu proteina povećava brzinu korozije nerđajućeg čelika, ali ne utiče na koroziju titana i Ti-6Al-4V legure, /27/, dok habanje ubrzava proces korozije titana i legura titana u slanom fosfatnom puferskom rastvoru (PBS), /28/. Dokazano je, takođe, da na polarizaciono ponašanje Ti-6Al-4V legure ne utiče stanje površine legure, niti prisustvo rastvorenog kiseonika ili pH rastvora, /29/.

Pasivni površinski slojevi

Kada dođe do oštećenja oksidnog filma obrazovanog na površini metalnog materijala, proces korozije materijala napreduje, pri čemu se metalni joni oslobađaju neprekidno sve dok se pasivizirajući površinski film ne obnovi. Iz tog razloga se može reći da broj metalnih jona, koji su oslobođeni, direktno zavisi od vremena potrebnog za obnavljanje površinskog pasivizirajućeg filma.

Vreme potrebno da se pasivizirajući film obnovi na površini metalnog materijala u 0,9% slanom rastvoru može se proceniti merenjem potencijala otvorenog kola, nakon što se izvrši abrazija površine metalnog materijala, /30, 31/. Rezultati prikazani u tabeli 5 pokazuju da je vreme potrebno za obnavljanje pasivizirajućeg filma na površini SUS316L nerđajućeg čelika najduže, dok je najkraće za Ti-6Al-4V leguru, čime je i dokazano da se sa površine nerđajućeg čelika tokom korozije oslobađa veliki broj metalnih jona.

Praćenje promene vrednosti potencijala na površini titana tokom procesa obnavljanja pasivizirajućeg filma u Hankovom rastvoru pokazalo je da je brzina obnavljanja zaštitnog pasivizirajućeg filma znatno manja nego u slučaju slanog rastvora.

Tabela 5. Vreme regeneracije površinskih oksidnih filmova, /2/.

Legura	Vreme regeneracije (min)
SUS316L	35,3
Ti-6Al-4V	8,2
Co-28Cr-6Mo	12,7
Zr-2,5Nb	13,8

Obnavljanje površinskih oksidnih filmova

Odmah nakon ugrađivanja implanata u ljudski organizam dolazi do reakcija između površine metalnih materijala i živih tkiva. S obzirom da je kompatibilnost tkiva uslovljena odvijanjem pomenutih reakcija, površinske karakteristike materijala su izuzetno značajne. Naime, sastav površinskog oksidnog filma menja se u zavisnosti od sredine u kojoj se materijal nalazi, iako je film stabilan na makroskopskom nivou.

Površinski oksidni film titana se sastoji od amorfognog ili nisko-kristalnog i nestehiometrijskog TiO_2 oksida, otpornog na hloridne jone, /32/. Međutim, nakon poliranja ovog površinskog filma u vodi, u njegovom sastavu se mogu registrovati ne samo Ti^{4+} , već i Ti^{3+} i Ti^{2+} joni, /33, 34/. Površinski oksidni film koji se obrazuje na površini Ti-6Al-

for corrosion in metallic biocompatible materials. Previously published investigations regarding the anodic polarization curves of stainless steel, Co-Cr-Mo alloys, titanium, Ni-Ti alloys and Ti-6Al-4V alloy, obtained in simulated physiological solutions, /26/, revealed that titanium and Ti-6Al-4V alloy have higher breakdown potentials and lower passivity currents, indicating that these materials have a higher corrosion resistance. Also, the presence of proteins increases corrosion rate of stainless steel and pure titanium, but does not have any effect on Ti-6Al-4V, /27/. Fretting combined with proteins increases corrosion rate of stainless steel, but does not have any effect on pure titanium and Ti-6Al-4V alloy, /27/, while wear accelerates the corrosion of titanium and titanium alloys in a phosphate buffered saline (PBS), /28/. Additionally, it is revealed that the polarization behaviour of titanium and Ti-6Al-4V is not influenced by dissolved oxygen, pH, or by surface finishing, /29/.

Passivity of surface films

When the surface oxide film of a metallic material is disrupted, corrosion commences and metallic ions are released continuously until the passive surface film is regenerated. Therefore, it is concluded that the number of metallic ions released is directly governed by the re-passivation time of the film.

Re-passivation times of the film on metallic materials in 0.9% saline solutions can be estimated by measuring the open-circuit potential after performing abrasion of the metallic materials surfaces, /30, 31/. Summarised results given in Table 5 show that the re-passivation time is the longest for SUS316L stainless steel and shortest for the Ti-6Al-4V alloy, supporting the idea that a large number of metallic ions are released from the stainless steel surface during corrosion.

Collected re-passivation potential data on the pure titanium surface, during the surface passive film regeneration process, showed that the re-passivation rate of protective film in Hank's solution was considerably slower than in the saline solution.

Table 5. Regeneration time of surface oxide films, /2/.

Alloy	Regeneration time (min)
SUS316L	35,3
Ti-6Al-4V	8,2
Co-28Cr-6Mo	12,7
Zr-2,5Nb	13,8

Regeneration of surface oxide films

Reactions between surfaces of metallic materials and living tissues are initial events that occur instantaneously when materials are implanted into the human body. Since tissue compatibility is governed by these reactions in the initial stage, the surface properties of materials are important. Namely, the composition of surface oxide film changes according to the environment even though the film is macroscopically stable.

Titanium surface oxide film consists of amorphous or low-crystalline and non-stoichiometric TiO_2 , resistant to chloride ions, /32/. When this film is polished in water it contains not only Ti^{4+} , but also Ti^{3+} and Ti^{2+} ions, /33, 34/. The composition of the film formed on the surface of Ti-6Al-4V alloy is almost the same as the composition of the

4V legure je sličnog sastava filmu koji se javlja na površini čistog titana, izuzev što se u njegovom sastavu detektuje i prisustvo oksida aluminijuma, /35/.

Kalcijum, fosfor i sumpor se mogu naći u površinskom filmu titana koji je hirurški ugrađen u ljudsku vilicu, /36/. Do obrazovanja kalcijum fosfata na površini titana i legura titana dolazi u prisustvu Hankovog i drugih rastvora, koji simuliraju telesne tečnosti, /35, 37/, što za rezultat prvenstveno ima apsorpciju fosfatnih jona, /38, 39/. Hidratisani fosfatni joni bivaju apsorbovani hidratisanom površinom titan oksida tokom oslobođanja protiona, /40/. Joni kalcijuma, pak, bivaju apsorbovani fosfatnim jonima, koje apsorbuje površina titana, što uslovljava obrazovanje kalcijum fosfata. Takođe se mora pomenuti da tokom uranjanja titana u Hankov rastvor, koji sadrži albumin, dolazi do obrazovanja neuniformnog i poroznog apatita koji sadrži albumin, /41/. Pomenuti fenomen je karakterističan za titan i legure titana, /36/.

ZAMOR METALNIH IMPLANTNIH MATERIJALA IZAZVAN KOROZIJOM I ZAMOR METALNIH IMPLANTNIH MATERIJALA IZAZVAN TRENJEM I KOROZIJOM

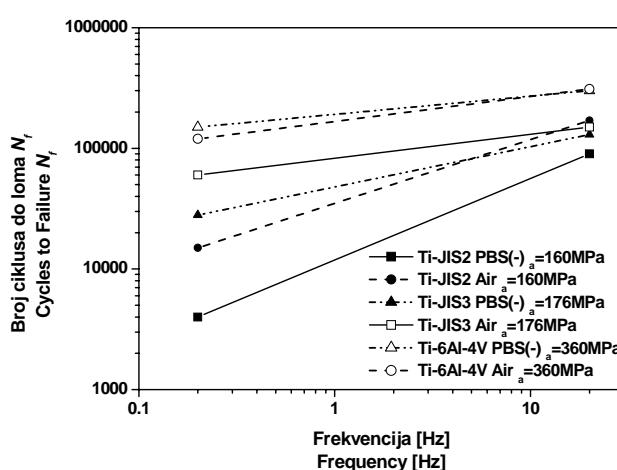
Korozija materijala je fenomen koji u velikoj meri zavisi od vremena. Zbog toga se ispitivanja trenja i zamora biokompatibilnih metalnih materijala u korozivnoj sredini vrše pri frekvenciji opterećenja od ~ 1 Hz, odnosno, frekvenciji koja je bliska frekvenciji ciklusa ljudskog hoda. Uticaj frekvencije ciklusa opterećenja na lom pri ispitivanju zamora materijala u rastvorima koji simuliraju telesne tečnosti prikazan je na sl. 4, /42/.

titanium surface film, except it contains a small amount of aluminium oxide, /35/.

Calcium, phosphorus and sulphur are found in the surface film of titanium which is surgically implanted into the human jaw, /36/. Calcium phosphates are formed on titanium and its alloys in the presence of Hank's and other solutions that simulate body fluids, /35, 37/, resulting in the preferential adsorption of phosphate ions, /38, 39/. Hydrated phosphate ions are adsorbed by a hydrated titanium oxide surface during the release of protons, /40/. Calcium ions are adsorbed by phosphate ions, which in turn are being adsorbed on a titanium surface, causing calcium phosphate to be formed. In this regard, when titanium is immersed in Hank's solution containing albumin, a nonuniform and porous albumin containing apatite is formed, /41/. The above mentioned phenomenon is characteristic of titanium and its alloys, /36/.

CORROSION FATIGUE AND FRETTING CORROSION FATIGUE OF IMPLANT METALLIC MATERIALS

Corrosion is a time-dependent phenomenon. Therefore, fatigue and fretting fatigue tests of biocompatible metallic materials are conducted in a corrosive environment using a loading frequency of ~ 1 Hz, because 1 Hz is a frequency close to the walking cycle of human beings. Influence of cycle frequency to failure in fatigue tests in a pseudo-body-fluid is shown in Fig. 4, /42/.



Slika 4. Uticaj frekvencije na broj ciklusa koji prethode lomu usled zamora materijala, /42/
Figure 4. Influence of frequency on cycles to failure in fatigue tests, /42/.

Za ispitivanje na zamor biokompatibilnih metalnih materijala postoje određeni ASTM standardi koji nose oznake F1801-97, F1717-96, F1612-95, F1539-95 i F1440-92, dok se za ispitivanje trenja pri koroziji biokompatibilnih metalnih materijala koristi ASTM standard, oznake F897-84. Prema F1801-97 standardu za ispitivanje aksijalnog zatezanja cilindričnih uzoraka, preporučeni uslovi ispitivanja obuhvataju ispitivanja na vazduhu na temperaturi 37°C u 0,9% slanom rastvoru i pri frekvenciji opterećenja od 1 Hz.

Međutim, za ispitivanje zamora pri trenju biokompatibilnih metalnih materijala ne postoje standardizovani postupci,

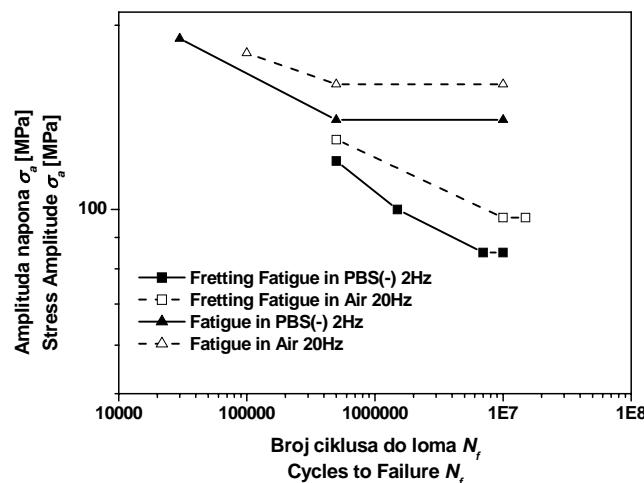
For fatigue testing of biocompatible metallic materials there is an ASTM standard containing ASTM designations F1801-97, F1717-96, F1612-95, F1539-95 and F1440-92, while for fretting corrosion testing of biocompatible metallic materials there is an ASTM designation F897-84. According to F1801-97, for axial tension tests with cylindrical specimens, recommended test conditions include testing in air at 37°C in 0.9% saline solution under a loading frequency of 1 Hz.

However, there is no standard for fretting fatigue testing of biocompatible metallic materials, but results of fretting

ali u literaturi ipak postoje rezultati ispitivanja, izvedenih od strane određenih grupa istraživača, /43/.

Habanje, do koga dolazi pri trenju, značajno ubrzava proces korozije zbog stvaranja nove i nezaštićene metalne površine materijala usled oštećenja površinskih oksidnih slojeva. Nakon ispitivanja habanja pri trenju poželjno je izvršiti i analizu metalnih jona i produkata habanja, prisutnih u fluidu, s obzirom da oni mogu biti značajan uzrok toksičnosti metalnih materijala na ljudski organizam.

S-N krive CP titana, sastava 3, i Ti-6Al-4V legure opterećene na zamor i zamor izazvan trenjem prikazane su na sl. 5 i 6, /42, 11/. Ispitivanja su izvedena na vazduhu i u PBS(–) rastvoru. Rezultati su pokazali da su vrednosti zamorne čvrstoće pri pojavi trenja i CP titana i Ti-6Al-4V legure niže nego vrednosti zamorne čvrstoće.



Slika 5. S-N krive CP titana, sastava 3, na vazduhu i u PBS(–) rastvoru, /42/.

Figure 5. S-N curves of CP Ti (grade 3) in air and in PBS(–), /42/.

RAZVOJ NOVIH LEGURA TITANA ZA BUDUĆU PRIMENU U MEDICINI

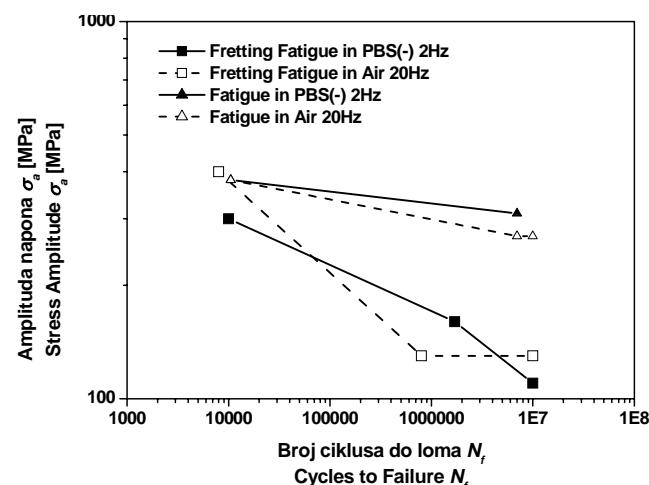
Titan i legure titana, posebno legure $\alpha + \beta$ tipa kao što je Ti-6Al-4V, smatraju se najprikladnijim biokompatibilnim metalnim materijalima zbog njihove odlične kombinacije mehaničkih karakteristika, otpornosti prema koroziji i biokompatibilnosti. Međutim, vrednost njihovih modula elastičnosti je ipak značajno veća u poređenju sa vrednostima modula elastičnosti ljudske kosti, /44/. Pored toga, istraživanja vođena tokom protekle decenije pokazala su da je vanadijum izuzetno toksičan, pa se iz tog razloga intenzivno radi na razvoju novih legura koje sadrže elemente koji ne bi bili toksični za ljudski organizam. Pored toga, za razvoj novih biokompatibilnih legura titana, izuzetno je značajno i da se postignu niže vrednosti Jangovog modula elastičnosti.

Osnovna ideja u razvoju novih legura za primenu u medicini je, stoga, da se vanadijum i aluminijum zamene niobijumom, tantalom i cirkonijumom, ne bi li se na taj način izbegle negativne karakteristike do sada široko primenjivane Ti-6Al-4V legure, jer se pokazalo da je toksičnost pomenućih elemenata izuzetno niska. Neke novije legure na čijem razvoju se intenzivno radi navedene su i u tabeli 6.

fatigue investigations conducted by some research groups are attainable in literature, /43/.

Fretting wear considerably accelerates corrosion, since it generates fresh and unprotected metallic surfaces by disrupting oxide films on the material surfaces. After a fretting fatigue test, it is desirable to analyse metallic ions and wear debris present in the test fluid, because metallic ions can be highly toxic to human bodies.

S-N curves of CP titanium, grade 3, and Ti-6Al-4V alloy under fatigue and fretting fatigue loading are shown in Figs. 5 and 6, /42, 11/. The tests were carried out in air and in PBS(–) solution. Test results showed that CP titanium and Ti-6Al-4V alloy fretting fatigue strength values are lower than fatigue strength values of these materials.



Slika 6. S-N krive Ti-6Al-4V legure na vazduhu i u PBS(–) rastvoru, /11/.

Figure 6. S-N curves of Ti-6Al-4V alloy in air and in PBS(–), /11/.

DEVELOPMENT OF NEW TITANIUM ALLOYS FOR FUTURE MEDICAL APPLICATIONS

Titanium and its alloys, especially $\alpha + \beta$ type Ti-6Al-4V alloy, are considered to be most attractive biocompatible metallic materials due to their excellent combination of mechanical properties, corrosion resistance and biocompatibility. Their elasticity modulus is, however, still greater compared with that of the human bone, /44/. Also, diverse researches conducted during the last decade showed that vanadium is strongly toxic, and because of this substitute alloys that consist low-toxicity elements to the human organism are being developed and examined. An additional objective in developing new biocompatible titanium alloys is to decrease the Young's elasticity modulus.

The basic idea in the new development of alloys in medical applications is to replace vanadium and aluminium with niobium, tantalum and zirconium, in order to overcome unwanted characteristics of the widely used Ti-6Al-4V alloy, since cytotoxicity of these elements is very low. Some of the more recently developed titanium alloys are listed in Table 6.

Tabela 6. Standardizovane legure titana, /2/.
Table 6. Standardized titanium alloys, /2/.

Legura Alloy	Tip Ti legure Type of Ti alloy	UNS broj UNS number	ASTM standard	ISO standard
Ti-3Al-2.5V	$\alpha + \beta$	R56320	ASTM B 348	
Ti-5Al-2.5Fe	$\alpha + \beta$			ISO 5832-10
Ti-6Al-7Nb	$\alpha + \beta$	R56700	ASTM F1295	ISO 5832-11
Ti-15Mo	β	R58150	ASTM F 2066	
Ti-13Nb-13Zr	β	R58130	ASTM F1713	
Ti-12Mo-6Zr-2Fe	β	R58120	ASTM F1813	
Ti-45Nb	β	R58450	AMS 4982	
Ti-35Nb-7Zr-5Ta	β	R58350		
Ti-55.8Ni	intermetalna intermetallic		ASTM F 2063	

Legura koja pokazuje izuzetna svojstava je Ti-13Nb-13Zr legura, proteklih godina razvijena u SAD. Ova legura je legura titana β tipa i odlikuje se niskim vrednostima modula elastičnosti i čvrstoćom značajno poboljšanom u odnosu na komercijalnu Ti-6Al-4V leguru, zbog čega je izuzetno interesantna za primenu u biomedicinskom inženjerstvu.

ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada prikazan je pregledni osvrt na osnovne grupe metalnih materijala koje se koriste u biomedicinskom inženjerstvu, na osnovu čega se može zaključiti da titan i legure titana pokazuju značajne prednosti u odnosu na ostale grupe biokompatibilnih metalnih materijala kada je u pitanju njihova primena u medicini.

S obzirom da se biokompatibilni materijali koriste, ne samo u ortopediji, već i u drugim oblastima medicine, gde se nalaze u stalnoj interakciji sa živim tkivima, može se zaključiti da je za razvoj novih materijala za primenu u medicini izuzetno značajno poznavanje i razumevanje pomenutih interakcija, zbog čega biokompatibilnost i netoksičnost materijala postaju kritični faktori daljem razvoju implantnih metalnih materijala. Takođe, kao osnovna smernica daljem razvoju biokompatibilnih metalnih materijala izdvaja se i potreba za postizanjem niskih vrednosti modula elastičnosti savremenih biokompatibilnih metalnih legura, koja bi obezbedila što manju razliku između modula elastičnosti kosti i implantnog materijala, a čime bi se sprečilo dalje oštećivanje koštanog tkiva i smanjenje gustine kostiju.

LITERATURA – REFERENCES

- Brooks, C.R., Heat treatment, structure and properties of nonferrous alloys, American Society for Metals, Metals Park, Ohio, USA, 1982, p. 329.
- Sumita, M., Hanawa, T., Ohnishi, I., Yoneyama, T., Volume 9: Bioengineering – Comprehensive Structural Integrity, Eds. I. Milne, R.O. Ritchie, B. Karihaloo, Y.W. Mai, S.H. Teoh, Elsevier Ltd., Oxford, UK, p. 131.
- Tsuchiya, T., Metallic Biomaterials – Fundamentals and Applications, Eds. M. Sumita, Y. Ikada, T. Tateishi, IPC Tokyo, Japan, 2000, p. 408.
- Bhambri, S.K., Gilbertson, L.N., Biomaterials – Mechanical Properties, ASTM STP 1173, 1994, p. 111.
- Teoh, S.H., *Int. J. Fatigue*, 22 (2000), p. 825.
- Harris, W.H., World Tribology Forum in Arthroplasty, Eds. C. Rieker, S. Oberholzer, U. Wyss, Hans Huber, Bern, Switzerland, 2001, p. 17.
- Williams, D.F., *Mat. Sci. Eng. A*, 14 (1998), p. 3.
- Silverstein, S.C., Steinman, R.M., Cohn, Z.A., *Ann. Rev. Biochem.*, 46 (1977), p. 669.
- Mu, Y., Kobayashi, T., Sumita, M., Yamamoto, A., Hanawa, T., *J. Biomed. Mater. Res.*, 49 (2000), p. 238.
- O'Connor, J.J., Fretting Fatigue, Ed. R.B. Waterhouse, Applied Science Publishers, London, UK, 1981, p. 23.
- Yamamoto, A., Kobayashi, T., Maruyama, N., Nakazawa, K., Sumita, M., *J. Japan. Inst. Metals*, 59 (1995), p. 463.
- Hildebrand, H.F., Hornez, J.C., Metals as Biomaterials, Eds. J.A. Helsen, H.J. Breme, Wiley, New York, USA, 1998, p. 265.

One of the most promising alloys is undoubtedly the Ti-13Nb-13Zr alloy, developed in USA during the last few years. This alloy is a β -type titanium alloy with properties of low elasticity modulus and much higher strength than the commercial Ti-6Al-4V alloy, making this alloy exceptionally interesting for future biomedical engineering applications.

CONCLUSION

This article reviews the diverse metallic materials for biomedical engineering applications and it is shown that titanium and titanium alloys possess numerous advantages, compared with other biocompatible metallic materials that are found in medical applications.

Since biocompatible materials are widely used in orthopaedics, as well as in other medical fields, where these materials closely interact with living tissues, it is concluded that the knowledge and understanding of mentioned interactions is of prime concern, whereupon biocompatibility and non-toxicity of implant materials are becoming critical factors in their future development. Also, one of major goals of the development of implant metallic materials is to attain low values of the Young's modulus of elasticity in modern biocompatible metallic materials in order to narrow the difference between elasticity modules of the bones and implants materials, that will contribute to overcoming extended damage of the human bone tissue and shrinking of bone density.

13. Petrie, R.S., Hanssen, A.D., Osmon, D.R., Ilstrup, D., *Am. J. Ortho.*, 27 (3) (1998), p. 172.
14. IARC monographs, On the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Surgical Implants and Other Foreign Bodies, IARC monographs, Lyon, France, 1999, p. 65.
15. Destefani, J.D., Metals Handbook–10th Edn., ASM International, 1996, p. 586.
16. Mazurova, G.E., *Obrabotka Titanovih Splavov Dovleniem*, Metallurgija, Moskva, 1977, p. 3.
17. Cvikkher, Y., *Titan i ego splavi*, Metallurgija, Moskva, 1979, p. 511.
18. Naka, S., *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 1 (3) (1996), p. 333.
19. Maruyama, N., Kobayashi, T., Sumita, M., *J. Japan. Soc. Biomater.*, 13 (1995), p. 14.
20. ASTM, Annual Book of ASTM Standards – Sec. 13: Medical Devices, 2000, p. 1245.



INTEGRITET I VEK KONSTRUKCIJA

Zajedničko izdanje
Društva za integritet i vek konstrukcija (DIVK)
i
Instituta za ispitivanje materijala

STRUCTURAL INTEGRITY AND LIFE

Joint edition of the
Society for Structural Integrity and Life
and the
Institute for Materials Testing

<http://divk.org.yu/ivk>

Cenovnik oglasnog prostora u časopisu IVK za jednu godinu
(Advertising fees for one subscription year (per volume))

Kvalitet*Quality	Dimenzije*Dimensions (mm)	Cene u din.	EUR
Kolor*Colour	• obe strane*two pages 2xA4	40.000	700
	• strana*page A4/1	25.000	450
	Dostava materijala: CD (Adobe Photoshop/CorelDRAW) Print material: CD (Adobe Photoshop/CorelDRAW)		
Crno/belo*Black/White	• strana*page A4/1	12.000	250
	• 1/2 str A4*1/2 page A4(18x12)	8.000	150
	Dostava materijala: CD (Adobe Photoshop/Corel DRAW) Print material: CD (Adobe Photoshop/Corel DRAW)		

Pomažući članovi DIVK imaju popust od 40% navedenih cena.
(DIVK supporting members are entitled to a 40% discount on upper prices.)