

Структура и антибактериальные свойства однослойных Cu-Nb и Cu-Ta покрытий на биомедицинском сплаве Ti-6Al-4V с различным содержанием меди

Б.Н. Азаматов*, А.А. Борисов, А.В. Джес, Б. Маратұлы

Восточно-Казахстанский технический университет им. Д. Серикбаева, Усть-Каменогорск, Казахстан
*bazamatov@ektu.kz

Аннотация. Двухкомпонентные металлические покрытия на основе Cu-Ta и Cu-Nb были получены методом магнетронного напыления при совместном распылении мишеней из чистых металлов Cu, Nb, Ta. Оценка антибактериальных и противомикробных свойств покрытий проводилась *in vitro* с использованием метода дисковой диффузии, также известного как метод радиальной диффузии в агар. Было установлено, что покрытия толщиной 10 мкм продемонстрировали различную степень ингибирования покрытия Ta-Cu достигала 24.0 мм для *S. Aureus* и 17.0 мм для *S. Albicans*. Для покрытия Nb-Cu толщиной 10 мкм максимальная зона ингибирования достигала 25.0 мм для *S. Aureus* и 15.5 мм для *S. Albicans*. Антимикробное действие покрытий Ta-Cu и Nb-Cu более эффективно против бактерий, чем против грибков, и при одинаковой толщине покрытия Ta-Cu лучше подходят для защиты эндопротеза от микробных инфекций, чем покрытия Nb-Cu. Покрытия Ta-Cu и Nb-Cu перспективны для производства эндопротезных имплантатов с повышенной устойчивостью поверхности как к бактериям, так и к грибкам. Полученные результаты перспективны для развития технологий получения покрытий для медицинских имплантатов с повышенными бактерицидными и биосовместимыми свойствами поверхности.

Ключевые слова: магнетронное распыление; антибактериальное покрытие; перипротезная инфекция.

1. Введение

Использование сплава Ti-6Al-4V в качестве биоматериала для изделий медицинского назначения в широких масштабах вполне объяснимо. Этот сплав имеет превосходное сочетание механических, биомедицинских, технологических и коммерческих показателей [1–5]. К сожалению, сплав Ti-6Al-4V не может препятствовать микробной колонизации на своей поверхности, а также выделению из своего объема таких токсичных металлов как алюминий и ванадий в окружающие ткани. Для предотвращения этих явлений применяются многофункциональные покрытия, обладающие одновременно как бактерицидными, так и барьерно-защитными свойствами [6–15]. Антибактериальными свойствами обладают некоторые металлы (а также их оксиды и нитриды) в настоящее время широко используемые в медицине [16, 17]. Клинические исследования показали, что имплантаты, изготовленные из титанового сплава Ti6Al4V, будут разъедаться жидкостями организма, выделяя токсичные ионы металлов с побочными эффектами, такие как V^{+5} и Al^{+3} , и вызывая местную иммунную дисфункцию, воспаление и цитотоксические реакции в организме человека, а также, что сплав Ti6Al4V сам по себе не обладает бактерицидной активностью, и даже более того – титановый сплав с богатой ванадием фазой может привлекать адгезию бактерий [18]. Поэтому клинические исследования по улучшению антикоррозионных и антибактериальных свойств сплава Ti6Al4V в настоящее время являются серьезной проблемой.

Биосовместимым покрытиям на поверхности имплантатов и других медицинских изделий, полученным с применением магнетронного распыления ежегодно посвящается большое количество публикаций. Покрытия, получаемые методом магнетронного распыления в вакууме, обладают высокими показателями чистоты, что особенно важно для изделий медицинского назначения. Магнетронное распыление обладает некоторыми преимуществами

по сравнению с другими методами [19, 20], эта гибкая технология позволяет управлять процессом напыления, получать покрытия заданного состава и с заданными физическими свойствами, а также просто масштабировать процесс получения покрытий до производственных размеров оборудования с простотой эксплуатации.

В последние годы двухкомпонентные покрытия Cu-Ti, Cu-Ta, Cu-Nb, Ti-Ta и многокомпонентные покрытия Cu-Ta-Nb, Ti-Ta-Nb привлекли большое внимание при модификации поверхности промышленных [21–29], и биомедицинских [30–34] материалов благодаря их превосходным физическим и химическим свойствам и биосовместимости. Также исследовались однокомпонентные пленки Nb [35, 36] и Ta [26, 37, 38], и пленки на основе оксидов Nb [39–41], Ta [30, 31, 42, 43] и Cu [44]. Покрытия состава Cu-Nb и история разработок покрытий для биомедицинских применений на основе этих элементов обсуждаются в работе [45], а состава Cu-Ta в работе [46].

Целью данного исследования была оценка антибактериальных свойств по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (in vitro) для однослойных двухкомпонентных покрытий Cu-Ta и Cu-Nb разной толщины на подложках из титанового сплава Ti-6Al-4V, чтобы получить максимальный антибактериальный эффект при необходимых и достаточных стабильности, механической прочности и химической стойкости.

2. Методика эксперимента

Магнетронное напыление покрытий Cu-Ta и Cu-Nb на диски из титанового сплава осуществляли на установке EPOS-PVD-440 (ЭПОС-Инжиниринг, Россия), снабжённой тремя магнетронами постоянного тока (магнетрон-479, Beams&Plasmas) и ионным источником ИИ-400 (Beams&Plasmas, Россия). Мишени были изготовлены из чистой меди, тантала и ниобия и имели размеры: 472×132×18. Монослойные покрытия напыляли с помощью одновременного сораспыления двух магнетронов постоянного тока. Режимы и условия магнетронного напыления были следующими: в качестве рабочего газа использовался аргон; расход рабочего газа (аргона) составлял 62 мл/мин; базовое давление в камере – $7 \cdot 10^{-6}$ мбар; рабочее давление в камере – $2 \cdot 10^{-3}$ мбар. Расстояние H от каждой из мишеней до подложки было одинаковым – 210 мм (см. Рис. 1).

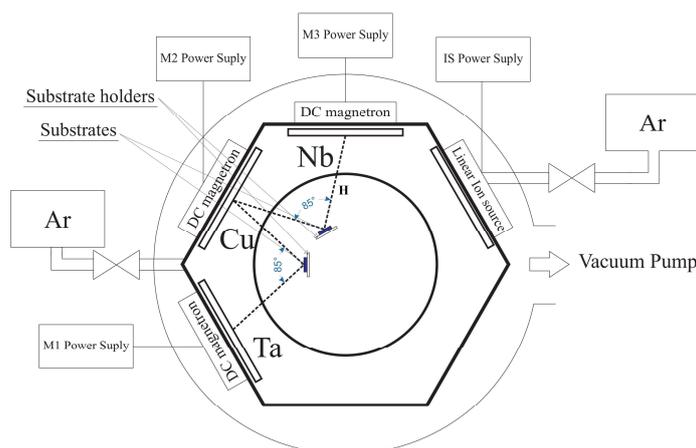


Рис. 1. Схема экспериментальной установки.

Напыление покрытия Cu-Ta и Cu-Nb производилось в течение 90 и 180 минут для получения покрытий толщиной 2 и 10 мкм соответственно. Режимы для покрытий Cu-Ta: Для танталовой мишени сила разрядного тока – 3.0 А; разрядное напряжение – 315 В. Для медной мишени сила разрядного тока – 0.6 А; разрядное напряжение – 400 В. Режимы для покрытий

Cu-Nb: для ниобиевой мишени сила разрядного тока – 3.0 А; разрядное напряжение – 285 В. Для медной мишени сила тока – 0.6 А; разрядное напряжение – 374 В.

В качестве подложки использовался титановый сплав Ti-6Al-4V (ГОСТ 26492-85, аналог grade 5, DOT, Rostock, Германия), в виде прутков в состоянии поставки диаметром 10 мм, из которых на станке с числовым программным управлением (ЧПУ) CTX 510 ecoline (DMG MORI AG, Германия) нарезались диски толщиной 2 мм.

Непосредственно перед магнетронным напылением образцы очищали в дистиллированной воде в ультразвуковой ванне Stegler 22DT (Shenzhen Bestman Instrument Co.,Ltd., China) в течение 30 минут и сушили на воздухе в течение 40-60 минут, затем подвергали очистке ионным источником ИИ-400 (Beams&Plasmas, Россия), установленным в вакуумной камере магнетронной установки, со следующими параметрами: давление базовое в камере – $7 \cdot 10^{-6}$ мбар; давление рабочее в камере – $1.8 \cdot 10^{-3}$ мбар; расход рабочего газа (аргон) – 124 мл/мин; разрядное напряжение – 280 В, разрядный ток – 1.7 А, расстояние от ионного источника до образца – 350 мм; время обработки – 20 минут, после чего непосредственно проводилось магнетронное напыление.

3. Результаты эксперимента и их анализ

Определение антимикробной активности образцов в отношении штаммов *S. Albicans* и *S. Aureus*, осуществляли следующим образом. Тестируемые штаммы первоначально культивировали в МПБ и инкубировали при 37 °С в течение 24 часов в термостате. Затем готовили свежую суспензию с концентрацией клеток $3 \cdot 10^7$ колониеобразующих единиц на мл (КОЕ·мл⁻¹) для золотистого стафилококка и $1 \cdot 10^6$ КОЕ·мл⁻¹ для *Candida albicans*. Эти концентрации соответствуют стандарту бактериальной мутности, равному 0.5 в соответствии с McFarland. Затем эту суспензию равномерно распределяли в виде “газона” по поверхности чашки Петри, содержащей 0.1 мл питательной среды МПА, используя стерильный микробиологический шпатель.

Результаты исследования антимикробной активности Ta-Cu и Nb-Cu пленок представлены в Табл. 1 и 2, как результаты измерения областей подавления роста бактериальных штаммов, и на Рис. 2, как изображения роста тест-штаммов бактерий на металлических дисках с покрытиями, включая изображения контрольного полипропиленового (PP) диска.



Рис. 2. Покрытие Ta-Cu на диске из сплава Ti-6Al-4V и контрольном полипропиленовом диске в питательном растворе *S. Aureus*.



Рис. 3. Покрытия Ta-Cu на дисках из сплава Ti-6Al-4V и контрольном полипропиленовом диске в питательном растворе *C. Albicans*.

Зоны ингибирования бактерий *Staphylococcus aureus*, наблюдаемых в этом эксперименте для покрытий толщиной 10 мкм составили до 24.0 мм для Ta-Cu и до 25.0 мм для Nb-Cu. Для покрытий толщиной 2 мкм зоны ингибирования бактерий *Staphylococcus aureus* до 20 мм для Ta-Cu и 0 для Nb-Cu.

Для бактерий *Candida albicans* покрытия Ta-Cu толщиной 2 мкм проявили заметный противогрибковый эффект, создав зону замедленного ингибирования протяженностью до 12 мм. Покрытия Ta-Cu толщиной 10 мкм были еще более эффективными, с зонами ингибирования в диапазоне от 13.0 до 17.0 мм. Покрытия Nb-Cu толщиной 10 мкм проявляли умеренный противогрибковый эффект в отношении штаммов *Candida albicans*, создавая зону задержки до 15.5 мм. Покрытия Nb-Cu толщиной 2 мкм не проявляли никакой противогрибковой активности в отношении к *Candida albicans*.

Таблица 1. Зоны угнетения роста двухсуточных тест-культур бактерий *S. Aureus*.

Образцы проб	Зоны ингибирования, мм
Ta-Cu 2 мкм	20.010
Ta-Cu 10 мкм	24.010
Nb-Cu 2 мкм	0
Nb-Cu 10 мкм	25.0
Контроль РР	Нет ингибирования

Таблица 2. Зоны угнетения роста двухсуточных тест-культур бактерий *C. Albicans*.

Образцы проб	Зоны ингибирования, мм
Ta-Cu 2 мкм	12.0
Ta-Cu 10 мкм	17.0
Nb-Cu 2 мкм	0
Nb-Cu 10 мкм	15.5
Контроль РР	Нет ингибирования

4. Заключение

Выполнена оценка антибактериальных свойств по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (*in vitro*) для покрытий Cu-Nb и Cu-Ta разной толщины на подложках из биомедицинского титанового сплава Ti-6Al-4V. Сравнение зон ингибирования бактерий *Staphylococcus aureus*, наблюдаемых в этом эксперименте для покрытий толщиной 10 мкм: до 24.0 мм для Ta-Cu и до 25.0 мм для Nb-Cu. Для покрытий толщиной 2 мкм зоны ингибирования составили до 20 мм для Ta-Cu и 0 для Nb-Cu.

Покрытия Ta-Cu с толщиной в 2 микрона эффективно подавляли рост бактерий до 20.0 мм и грибов до 12.0 мм, в то время как покрытия Nb-Cu такой же толщины не оказывали ингибирующего действия ни на бактерии, ни на грибки.

Полученные результаты перспективны для развития технологий получения покрытий для медицинских имплантатов с повышенными бактерицидными и биосовместимыми свойствами поверхности.

Благодарности

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № ИРН AP14871715).

5. Литература

- [1] J. Wilson, *Metallic biomaterials: State of the art and new challenges*. In *Fundamental Biomaterials: Metals*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Shaston, UK: Woodhead Publishing, 1–33, 2018, doi: 10.1016/B978-0-08-102205-4.00001-5

- [2] J.W. Nicholson, Titanium Alloys for Dental Implants: A Review. *Prosthesis*, **2**, 100–116, 2020, doi: 10.3390/prosthesis2020011
- [3] M. A-H. Gepreel, M. Niinomi, Biocompatibility of Ti alloys for long term implantation. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **20**, 407–415, 2013, doi:10.1016/j.jmbbm.2012.11.014
- [4] M. Kaur, K. Singh, Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **102**, 844–862, 2019, doi:10.1016/J.MSEC.2019.04.064
- [5] D. Apostu, O. Lucaciu, G.D.O. Lucaciu, B. Crisan, L. Crisan, M. Baciut, F. Onisor, G. Baciut, R.S. Campian, S. Bran, Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration, *Drug Metab. Rev.*, **49**, 92–104, 2017, doi: 10.1080/03602532.2016.1277737
- [6] M. Saini, Y. Singh, P. Arora, V. Arora, and K. Jain, Implant biomaterials: A comprehensive review, *World J. Clin. Cases*, vol. **3**, 52–57, 2015, doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.52
- [7] J. Cizek, J. Matejcek, Medicine Meets Thermal Spray Technology: A Review of Patents. *J Therm Spray Tech*, **27**(8), 1251–1279, 2018, DOI:10.1007/s11666-018-0798-8
- [8] A. Civantos, C. Dominguez, R.J. Pino, G. Setti, J.J. Pavon, E. Martinez-Campos, F.J.G. Garcia, J.A. Rodriguez, J.P. Allain, Y. Torres, Designing bioactive porous titanium interfaces to balance mechanical properties and in vitro cells behavior towards increased osseointegration, *Surf. Coat. Technol.*, **368**, 162–174, 2019; doi:10.1016/j.surfcoat.2019.03.001
- [9] W. Liu, S. Liu, L. Wang, Surface Modification of Biomedical Titanium Alloy: Micromorphology, Microstructure Evolution and Biomedical Applications, *Coatings*, **9**, 249, 2019, doi:10.3390/coatings9040249
- [10] A. Sola, D. Belluci, V. Cannillo, Functionally graded materials for orthopedic applications—an update on design and manufacturing, *Biotechnol. Adv.*, **34**, 504–531, 2016, doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.013
- [11] D. Ke, A.A. Vu, A. Bandyopadhyay, S. Bose, Compositionally graded doped hydroxyapatite coating on titanium using laser and plasma spray deposition for bone implants, *Acta Biomater.*, **84**, 414–423, 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2018.11.041
- [12] A. Ataei, Y. Li, C. Wen, A comparative study on the nanoindentation behavior, wear resistance and in vitro biocompatibility of SLM manufactured CP–Ti and EBM manufactured Ti64 gyroidscaffolds, *Acta Biomaterialia*, **97**, 587–596, 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.08.008
- [13] A.A. John, S.K. Jaganathan, E. Supriyanto, A. Manikandan, Surface modification of titanium and its alloys for the enhancement of osseointegration in orthopaedics, *Curr. Sci.*, **111**, 1003–1015, 2016, doi:10.18520/cs/v111/i6/1003-1015
- [14] L.E. Murr, Strategies for creating living, additively manufactured, open-cellular metal and alloy implants by promoting osseointegration, osteoinduction and vascularization: An overview, *J. Mater. Sci. Technol.*, **35**, 231–24, 2019, doi: 10.1016/j.jmst.2018.09.003
- [15] L. Zhao, P.K. Chu, Y. Zhang, Z. Wu, Antibacterial coatings on titanium implants. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **91**, 470–480, 2009, doi: 10.1002/jbm.b.31463
- [16] А.А. Мелешко, А.Г. Афиногенова, Г.Е. Афиногенов, А.А. Спиридонова, В.П. Толстой, Антибактериальные неорганические агенты: эффективность использования многокомпонентных систем, *Инфекция и иммунитет*, **10**(4), 639–654, 2020.
- [17] C. Moore, T. DiChristina, *In Environmental Microbiology Encyclopedia*, (Gabriel Bitton, Ed.). New York: John Wiley&Sons, Inc., 2002.
- [18] A. Wang, et al., Backscattered electron imaging and electron backscattered diffraction in the study of bacterial attachment to titanium alloy structure, *J. Microsc.*, **270**, 53–63, 2018, doi: 10.1111/jmi.12649
- [19] К.К. Кадыржанов, Ф.Ф. Комаров, А.Д. Погребняк, В.С. Русаков, Т.Э. Туркебаев, *Ионно-лучевая и ионно-плазменная модификация материалов*. М.: Изд-во МГУ, 2005.

- [20] Д.М. Аубакирова, Н.К. Ердьбаева, В.Ф. Пичугин, С.В. Плотников, *Монография. Технологии получения тонких пленок специального назначения*. Усть-Каменогорск: ВКГТУ, 2019.
- [21] Т.В. Журавина, И.А. Батаев, А.А. Руктуев, А.П. Алхимов, О.Г. Ленивцева, О.А. Ленивцева, Вневакуумная электронно-лучевая наплавка порошков системы титан-тантал-ниобий на титан VT1-0, *Обработка металлов (технология, оборудование, инструменты)*, 1, 90–95, 2012.
- [22] В.Г. Шморгунов, О.В. Слаутин, Д.А. Евстропов, А.О. Таубе, Ю.И. Бондаренко, Структура и механические свойства металло-интерметаллидных композитов системы Ti-Cu, *Вестник СибГИУ*. №1(7), 2014.
- [23] В.Н. Володин, Ю.Ж. Тулеушев, Е.А. Жаканбаев, Структура и некоторые свойства сплавов бета-тантала с медью в пленках, *Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан*, 05, 32–36, 2013.
- [24] Ю.Ж. Тулеушев, В.Н. Володин, Е.А. Жаканбаев, Наноразмернолегированные медью покрытия из бета-тантала: получение, структура и свойства, *ФММ*, 114(7), 2013.
- [25] А.М. Глезер, И.Е. Пермякова, Перспективные материалы на основе системы Cu-Nb: получение, свойства, применение, *Перспективные материалы и технологии: монография: в 2 т.*, Витебск: УО ВГТУ, Т.2, 54–72, 2017.
- [26] Е.Ю. Зайцев, А.В. Спирин, С.В. Заяц, А.С. Кайгородов, С.Н. Паранин, Исследование механических свойств компактных и волокнистых материалов на основе наноструктурного медь-ниобиевого композита, *Физика. Технологии. Инновации: тезисы докладов X Международной молодежной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академиков И. В. Курчатова и А. П. Александрова*, Екатеринбург, 15–19 мая 2023 г., Екатеринбург: Издательство АМБ, 736–738, 2023.
- [27] L. Deng, K. Han, K.T. Hartwig, T.M. Siegrist, L. Dong, Z. Sun, X. Yang, and Q. Liu, Hardness, electrical resistivity, and modeling of in situ Cu–Nb microcomposites, *Journal of Alloys and Compounds*, **602**, 331–338, 2014.
- [28] A. Bahrami, J. Álvarez, O. Depablos-Rivera, R. Mirabal-Rojas, A. Ruíz-Ramírez, S. Muhl, and S.E. Rodil, Compositional and Tribo-Mechanical Characterization of Ti-Ta Coatings Prepared by Confocal Dual Magnetron Co-Sputtering, *Advanced Engineering Materials*, **20**, 2018.
- [29] A. Bahrami, C.F. Onofre Carrasco, A.D. Cardona, T. Huminiuc, T. Polcar, and S.E. Rodil, Mechanical properties and microstructural stability of CuTa/Cu composite coatings, *Surface and Coatings Technology*, **364**, 22–31, 2019, doi: 10.1016/j.surfcoat.2019.02.072
- [30] Z. Ding, Q. Zhou, Y. Wang, Z. Ding, T. Yinghong, and Q. He, Microstructure and properties of monolayer, bilayer and multilayer Ta₂O₅-based coatings on biomedical Ti-6Al-4V alloy by magnetron sputtering, *Ceramics International*, **47**, 1133–1144, 2021.
- [31] S. Zhao, S.Liu, Y. Xue, N.Li, K.W. Xu, W. Qiu, X. Li, J. Wang, Q. Wu, and C. Shi, Microstructure and Properties of Monolayer Ta and Multilayer Ta/Ti/Zr/Ta Coatings Deposited on Biomedical Ti-6Al-4V Alloy by Magnetron Sputtering, *Coatings*, **13**(7), 1234, 2023, doi: 10.3390/coatings13071234
- [32] V. Stranak, H. Wulf, H. Rebl, C. Zietz, K. Arndt, R. Bogdanowicz, B. Nebe, R. Bader, A. Podbielski, Z. Hubicka, R. Hippler, Deposition of thin titanium–copper films with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods, *Materials Science and Engineering C*, **31**, 1512–1519, 2011, doi:10.1016/j.msec.2011.06.009
- [33] V. Stranak, H. Wulff, P. Ksirova, C. Zietz, S. Drache, M. Cada, Z. Hubicka, R. Bader, M. Tichy, C.A. Helm, R. Hippler, Ionized vapor deposition of antimicrobial Ti–Cu films with controlled copper release, *Thin Solid Films*, **550**, 389–394, 2014.

- [34] A.D. Pogrebnyak, R. Kimossov, A. Myakinin, S.V. Plotnikov, A. Turlybekuly, S.Zhanyssov, A. Kistaubayeva, D. Shokataeva, and A. Tsorayev, Physical and Biological Properties of TiNbTa Alloy, *2018 IEEE 8th International Conference Nanomaterials: Application & Properties (NAP)*, 1–3, 2018.
- [35] R. Gunzel, S. Mandl, E. Richter, A. Liu, B.Y. Tang, and P.K. Chu, Corrosion protection of titanium by deposition of niobium thin films, *Surface & Coatings Technology*, **116**, 1107–1110, 1999.
- [36] R. Olivares-Navarrete, J.J. Olaya, C. Ramirez, and S.E. Rodil, Biocompatibility of Niobium Coatings, *THE Coatings*, **1**, 72–87, 2011.
- [37] A.C. Hee, *Wear and corrosion resistance of tantalum coating on titanium alloys for biomedical implant applications*, *PhD Thesis*, 2017.
- [38] С.В. Смирнов, И.А. Чистоедова, В.А. Литвинова, Структура и свойства тонких пленок тантала, полученных магнетронным распылением, *Доклады Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники*, **4**(12), 80–83, 2005.
- [39] M. Kalisz, M. Grobelny, M. Mazur, D. Wojcieszak, M. Swiniarski, M. Zdrojek, J. Domaradzki, and D. Kaczmarek, Mechanical and electrochemical properties of Nb₂O₅, Nb₂O₅:Cu and graphene layers deposited on titanium alloy (Ti6Al4V). *Surface & Coatings Technology*, **271**, 92–99, 2015.
- [40] T.C. Senocak, K.V. Ezirmik, F. Aysin, Simsek O.N., and S. Cengiz, Niobium-oxynitride coatings for biomedical applications: Its antibacterial effects and in-vitro cytotoxicity. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, **120**, 111662, 2020.
- [41] G. Ramirez, S.E. Rodil, H. Arzate, S. Muhl, and J.J. Olaya, Niobium based coatings for dental implants, *Applied Surface Science*, **257**, 2555–2559, 2011.
- [42] А.В. Цимбалистов, Ю.А. Быстров, В.Л. Ласка и др. Лечение больных с непереносимостью акрилатов методом изоляции протезов тонкими вакуумными пленками окиси тантала, *Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России*. Москва, 11–14 сентября, 285–287, 2000.
- [43] Е.С. Михайлова, Использование покрытий оксида тантала для лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов, *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*, **5**(1), 18–23, 2013.
- [44] G.A. Norambuena, R. Patel, M.J. Karau, C.C. Wyles, P.J. Jannetto, K.E. Bennet, Hanssen A.D., and R.J. Sierra, Antibacterial and Biocompatible Titanium-Copper Oxide Coating May Be a Potential Strategy to Reduce Periprosthetic Infection: An In Vitro Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, **475**, 722–732, 2017.
- [45] M. Safavi, F. Walsh, L. Visai, J. Khalil-Allafi, (). Progress in Niobium Oxide-Containing Coatings for Biomedical Applications: A Critical Review, *ACS Omega*, **7**(11), 9088–9107, 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c00440
- [46] Zhu M., Fang J., Li Y., Zhong C., Feng S., Ge X., Ye H., Wang X., Zhu W., Lu X., Ren F., The Synergy of Topographical Micropatterning and Ta|TaCu Bilayered Thin Film on Titanium Implants Enables Dual-Functions of Enhanced Osteogenesis and Anti-Infection, *Adv Healthc Mater.* **10**(9), e2002020, 2021, doi: 10.1002/adhm.202002020, Epub: 2021 Mar 11. PMID: 33709499.