

# 纳米含氟磷灰石涂层及其在模拟溶液中的行为

曲海波, 宋晨路, 程逵, 沈鸽, 翁文剑, 杜丕一, 韩高荣

(浙江大学材料科学与工程学系, 浙江 杭州 310027)

**摘要:**以  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{P}_2\text{O}_5$  乙醇溶液为先驱体, 六氟磷酸( $\text{HPF}_6$ )为氟引入剂, 采用溶胶-凝胶法在钛合金基板上制备含氟羟基磷灰石涂层. 获得的涂层晶粒尺寸为 120~150 nm. 实验结果表明, 加入  $\text{HPF}_6$  后形成的含氟磷灰石涂层在模拟体液中有良好的生物活性特性, 在柠檬酸改性的磷酸缓冲溶液中表现出较好的稳定性.

**关键词:**溶胶-凝胶; 含氟磷灰石; 六氟磷酸; 涂层

**中图分类号:** TQ174      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1009-606X(2002)04-0370-05

## 1 前言

钛合金(Ti6Al4V)被广泛用作骨植入替代材料, 它有一定的生物相容性, 但无生物活性, 使钛合金表面无法与新生骨组织直接键合, 对治疗效果有着不利的影响. 采用羟基磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (简记为 HA)在钛合金表面涂覆, 是一种有效的改善其生物活性的方法. HA 涂层能使钛合金植入体与骨组织直接键合, 且结合强度很高. 但 HA 在体液中有一定的溶解度, 在植入一段时间后会 出现涂层和骨组织结合强度下降的问题<sup>[1,2]</sup>.

氟磷灰石  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (简记为 FA)是磷灰石众多同型异构体中的一种, FA 晶体结构与人体骨和牙齿的无机相的组成相近, 是一种良好的生物材料. 与 HA 相比, 由于  $\text{F}^-$  比  $\text{OH}^-$  小, 使得氟磷灰石比羟基磷灰石的晶体结构更紧密, 在人体内的溶解度较小. 控制磷灰石的溶解度对生物活性磷灰石表面改性的钛合金植入物是非常重要的, 合适的溶解度才能使磷灰石表面层既具有良好的生物活性, 又能保持改性层长期稳定的存在, 保证钛合金植入物与新生骨有长期良好的键合. 实验结果也显示, 含氟羟基磷灰石(HA/FA 固溶体)表面改性层在临床应用中比 HA 具有更好的综合性能<sup>[3]</sup>.

含氟磷灰石薄膜或涂层制备有多种方法. 等离子喷涂法<sup>[4]</sup>是常用的方法, 由于过程温度高, 氟非常容易挥发, 因此, 形成的涂层组成较难控制. 离子束溅射法<sup>[5]</sup>也很难控制涂层的整体氟含量. 热解法<sup>[6]</sup>涉及到较为复杂的实验步骤, 并且含氟磷灰石的形成温度也较高(~900°C). 溶胶-凝胶法是有效的制备薄膜和涂层的方法<sup>[7]</sup>, 组成容易调整, 在生物活性涂层制备方面有良好的应用前景.

以  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  和  $\text{P}_2\text{O}_5$  的乙醇溶液为先驱体、三氟醋酸为氟引入剂, 采用溶胶-凝胶法能制备出 HA 涂层<sup>[8]</sup>和含氟羟基磷灰石粉末<sup>[9]</sup>, 但三氟醋酸的沸点太低(72.5°C), 在制备涂层时引入氟的效率非常低. 本文在前期研究工作的基础上, 以  $\text{HPF}_6$  作为氟引入剂, 用溶胶-凝胶法在钛合金基板上制备含氟磷灰石涂层.

利用模拟体液对羟基磷灰石涂层进行模拟体液的浸泡实验, 可以分析和评价羟基磷灰石涂层在模拟人体条件下的性能<sup>[10-13]</sup>. 目前对于含氟磷灰石涂层在模拟体液下的实验结果报道甚少, 因此, 对含氟羟基磷灰石涂层在模拟体液中的行为进行研究, 分析其生物活性和稳定性, 有着重要的意义.

收稿日期: 2001-10-26, 修回日期: 2001-11-22

基金项目: 国家教育部博士点基金资助项目(编号: 98033536); 浙江省自然科学基金资助项目(编号: 598061)

作者简介: 曲海波(1976-), 男, 硕士研究生, 河南洛阳人, 主要从事生物材料研究; 翁文剑, 通讯联系人, wengwj@zju.edu.cn.

## 2 实验

首先将四水硝酸钙 $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$  (分析纯)和五氧化二磷 $[\text{P}_2\text{O}_5]$  (分析纯)分别配成乙醇( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , 分析纯)溶液. 当五氧化二磷溶解于乙醇并反应后, 形成 $\text{PO}(\text{OH})_{3-x}(\text{OEt})_x (0 \leq x \leq 2)^{[14]}$ . 将Ca和P先驱体溶液配成混合溶液, 作为纯羟基磷灰石涂层的涂膜液体(HAS). 将Ca和P先驱体溶液与 $\text{HPF}_6$  ( $\text{HPF}_6/\text{Ca}=0.1$ )混合, 并回流 6~12 h 后, 作为含氟羟基磷灰石涂层的涂膜液体(HFS). HAS和HFS涂膜液中的Ca/P摩尔比都为1.67.

用钛合金(Ti6Al4V)板(20 mm×40 mm×1 mm)作为涂膜的基板. 将用无水乙醇超声清洗并干燥后的基片竖直浸入涂膜液中, 保持 1 min 后, 以 8 cm/min 的速度提拉出溶液, 在 150°C 干燥 15 min, 600°C 热处理 15 min, 然后置于空气中自然冷却. 每一涂层试样重复涂膜 5 次, 以增加涂层的厚度.

采用X射线粉末衍射仪(RIGAKU, D/MAX-RA型, Cu  $K\alpha$ 靶, 步长 0.02°, 扫描速度 4°/min)测定涂层试样的晶相, 用扫描电镜(HITACHI S570)观察涂层形貌, 用XPS (VG ESCALAB MKII)分析薄膜试样元素组成, 数据用C1s的结合能(285 eV)为基准进行校正, 误差范围为±0.05 eV.

用模拟体液(SBF)<sup>[15]</sup>衡量涂层的生物活性. 将涂层试样浸泡于 37°C 恒温的 SBF 中, 每隔 24 h 用新鲜 SBF 替换浸泡溶液. 试样浸泡时间为 1~14 d. 试样取出后用去离子水浸泡 20 min, 然后在 50°C 烘干后在电子天平(Mettler-Toledo PB602-N, 精度±0.0001 g)上称重.

用柠檬酸改性的磷酸缓冲溶液(CPBS)作为模拟人体的微酸性环境(其组成见表 1), 衡量涂层的溶解性(稳定性). 实验过程与用模拟体液时完全相同.

表 1 柠檬酸修饰磷酸缓冲溶液的化学组成

Table 1 Composition of citric acid modified PBS (CPBS) (pH=5)

Constituent	NaCl	KCl	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	Citric acid
Content (g/L)	8.00	0.20	2.90	0.20	1.05

## 3 结果和讨论

用 HAS 和 HFS 涂膜液在钛合金基板上形成的涂层都具有纯的磷灰石相(图 1 曲线 a 和 c), 但无氟和含氟涂层的磷灰石晶体结构常数有较明显的区别, 前者 a 轴为 9.419Å, c 轴为 6.873Å, 后者 a 轴为 9.376Å, c 轴为 6.881Å. 与羟基磷灰石的晶体结构常数(a 轴 9.418Å, c 轴 6.884Å)和氟磷灰石的晶体结构常数(a 轴为 9.374Å, c 轴为 6.883Å)相比, 无氟涂层的晶相应是纯羟基磷灰石, 而含氟涂层的晶相应是  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_x\text{F}_{1-x}$ , XPS 测量其氟含量约为 F/Ca(摩尔比)=0.16, 另外由于氟的掺入有助于磷灰石的发育<sup>[16]</sup>, 使得含氟涂层的晶相 XRD 强度(曲线 c)明显高于无氟涂层(曲线 a).

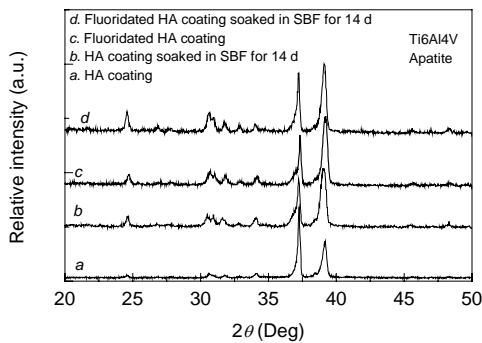


图 1 磷灰石涂层的 XRD 图谱  
Fig.1 XRD patterns of the coatings

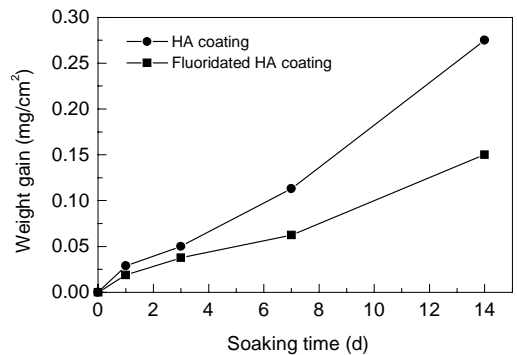


图 2 涂层在 SBF 中的行为  
Fig.2 Weight gain of the coatings vs. soaking time in SBF

无氟和有氟涂层在 SBF 中浸泡后涂层质量变化与浸泡时间的关系如图 2 所示. 经过浸泡, 2 个涂层试样都明显增重, 但无氟涂层的增加量高于有氟涂层, 这主要是由于氟取代了羟基, 对 SBF 中磷灰石的沉积有一定的影响. 浸泡后涂层试样仍然保持磷灰石晶相, 并且由于膜厚增加, 其 XRD 强度有所增加(图 1 曲线 *b* 和 *d*). 浸泡后涂层的形貌发生较大的变化. 浸泡前无氟涂层含有较多的裂纹[图 3(a)], 晶粒尺寸为 120 nm, 在 SBF 中浸泡 14 d 后, 由于磷灰石的沉积和裂纹中磷灰石的生长, 使涂层裂纹变少或变窄[图 3(b)]. 浸泡前含氟涂层无裂纹[图 4(a)], 晶粒尺寸为 200 nm, 均匀地分布着孔径为 350 nm 的小孔, 在 SBF 中处理 14 d 后, 涂层中的小孔消失, 形貌显得更为均匀和平整[图 4(b)]. 可以看出, 2 种涂层都具有良好的生物活性.

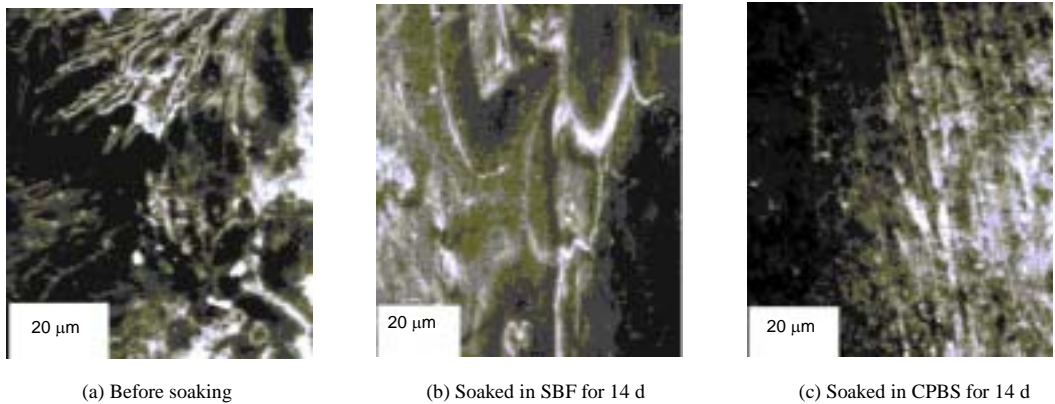


图 3 钛合金基板上 HA 涂层的电子显微照片

Fig.3 SEM micrographs of HA coating on titanium substrate

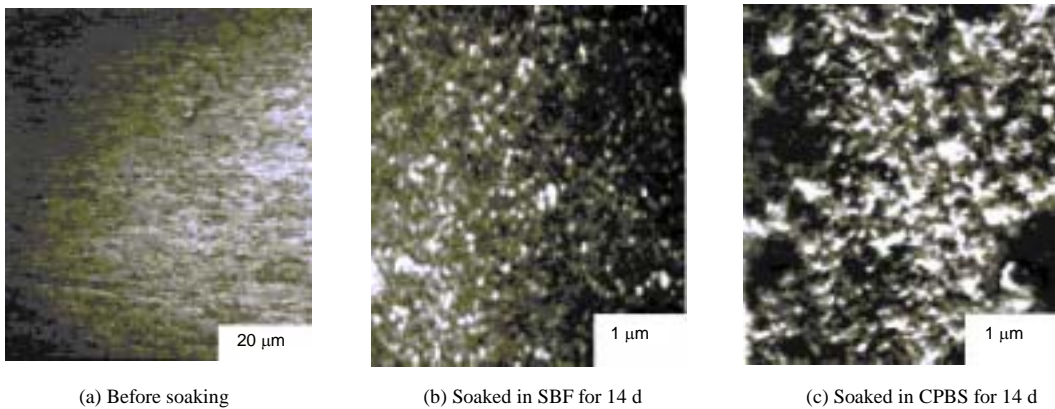


图 4 钛合金基板上含氟羟基磷灰石涂层的电子显微照片

Fig.4 SEM micrographs of FA/HA coating on titanium substrate

人骨中含有 1%( $\omega$ )柠檬酸, 占人体柠檬酸含量的 70%<sup>[17]</sup>. 体液中的柠檬酸根在骨组织的生长过程中起着重要作用. 柠檬酸改性的磷酸缓冲溶液(CPBS)常作为模拟体液试验药物的缓释特性<sup>[18,19]</sup>. 另外, 外科手术及人体感染都会造成体液或者局部体液的环境变化, 引起植入材料周围体液 pH 降低. 因此本实验用 CPBS 浸泡涂层以表征涂层的溶解性(稳定性). 涂层在 CPBS 中浸泡后, 其质量减少与浸泡时间的关系如图 5 所示, 显示含氟涂层的失重低于无氟涂层, 并且在前三天无氟涂层失重明显大于含氟涂层. 经 14 d 浸泡后, 无氟涂层已经明显地显露出钛合金基板的抛光划痕[图 3(c)],

而含氟涂层仍均匀地存在于基板上[图 4(c)]. 实验结果表明, 含氟涂层具有良好的稳定性, 这主要是氟的掺入发挥了作用<sup>[20, 21]</sup>.

## 5 结论

用溶胶-凝胶法在  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{PO}(\text{OH})_x(\text{OEt})_{3-x}$  混合溶液中加入或不加入  $\text{HPF}_6$ , 在钛合金基板上制备出了含氟和无氟羟基磷灰石涂层. 含氟羟基磷灰石涂层在模拟体液中表现出与羟基磷灰石涂层相当的生物活性. 含氟羟基磷灰石涂层在柠檬酸改性的磷酸缓冲溶液中表现出比羟基磷灰石涂层更好的稳定性. 本工作为钛合金植入物的表面生物改性提供了一种新的有效途径.

### 参考文献:

- [1] Jyh D S, Ping J C, Chern L J H. Characterization of Hydroxyapatite and Titanium Coatings Sputtered on Ti-6Al-4V Substrate [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 44(3): 266–279.
- [2] WANG B C, CHANG E, YANG C Y. Histomorphometric Study on Osteoconduction and Osseointegration of Titanium Alloy with and Without Plasma-sprayed Hydroxyapatite Coating Using Back-scattered Electron Images [J]. *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine*, 1993, 4: 394–403.
- [3] Gineste L, Gineste M, Ranz X, et al. Degradation of Hydroxylapatite, Fluorapatite, and Fluorhydroxyapatite Coatings of Dental Implants in Dogs [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 48(3): 224–234.
- [4] Tsui Y C, Doyle C, Clyne T W. Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings on Titanium Substrates: Part 2. Optimisation of Coating Properties [J]. *Biomaterials*, 1998, 22: 2031–2043.
- [5] Kim T N, FENG Q L, LUO Z S, et al. Highly Adhesive Hydroxyapatite Coatings on Alumina Substrates Prepared Ion-beam Assisted Deposition [J]. *Surface and Coatings Technology*, 1998, 99: 20–23.
- [6] Partenfelder U, Engel A, Russel C. A Pyrolytic Route for the Formation of Hydroxyapatite/Fluoroapatite Solid Solutions [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1993, 4: 292–295.
- [7] Brinker J, Scherer G W. *Sol-Gel Science: the Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing* [M]. New York: Academic Press Inc., 1992. 787.
- [8] WENG W J, Baptista J L. The Preparation and Characterization of Hydroxyapatite Coatings on Ti6Al4V Alloy by a Sol-Gel Method [J]. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1999, 82: 27–32.
- [9] CHENG K, SHEN G, WENG W J, et al. Synthesis of Hydroxyapatite/Fluoroapatite Solid Solution by a Sol-Gel Way [J]. *Mater. Lett.*, 2001, 51: 37–41.
- [10] DING S J, SU Y M, JU C P, et al. Structure and Immersion Behavior of Plasma-sprayed Apatite-matrix Coatings [J]. *Biomaterials*, 2001, 22: 833–845.
- [11] Cleries L, FernHndez-Pradas J M, Morenza J L. Behavior in Simulated Body Fluid of Calcium Phosphate Coatings Obtained by Laser Ablation [J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 1861–1865.
- [12] Tanahashi M, Kokubo T, Nakamura T, et al. Ultrastructural Study of an Apatite Layer Formed by a Biomimetic Process and Its Bonding to Bone [J]. *Biomaterials*, 1996, 17: 47–51.
- [13] Ishikawa K, Takagi S, Chow L C, et al. Behavior of a Calcium Phosphate Cement in Simulated Blood Plasma in Vitro [J]. *Dent. Mater.*, 1994, 10: 26–32.
- [14] WENG W J, Baptista J L. Sol-Gel Derived Porous Hydroxyapatite Coatings [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1998, 9: 159–163.
- [15] Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, et al. Solution Able to Reproduce in Vitro Surface-structure Changes in Bioactive Glass-ceramic A-W [J]. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1990, 24: 721–734.

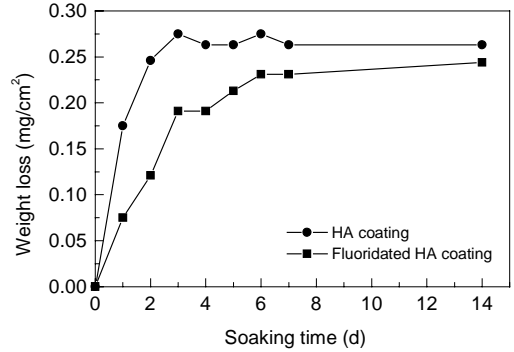


图 5 涂层在 CPBF 中的行为

Fig.5 Weight loss of the coatings vs. soaking time in CPBF

- [16] Amjad J. Calcium Phosphates in Biological and Industrial Systems [M]. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers, 1998. 67–83.
- [17] Neuman W F, Neuman M W. The Chemical Dynamics of Bone Mineral [M]. Chicago: University of Chicago, 1958. 14.
- [18] Robson H, Craig D Q M, Deutsch D. An Investigation into the Release of Cefuroxime Axetil from Taste-masked Stearic Acid Microspheres: II. The Effects of Buffer Composition on Drug Release [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 195: 137–145.
- [19] Espinoza R, Hong E, Villafuerte L. Influence of Admixed Citric Acid on the Release Profile of Pelanserin Hydrochloride from HPMC Matrix Tablets [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 201: 165–173.
- [20] Okazaki M, Tohda H, Yanagisawa T, et al. Differences in Solubility of Two Types of Heterogeneous Fluoridated Hydroxyapatites [J]. Biomaterials, 1998, 19: 611–616.
- [21] Christoffersen J, Christoffersen M R, Johansen T. Some New Aspects of Surface Nucleation Applied to the Growth and Dissolution of Fluorapatite and Hydroxyapatite [J]. Journal of Crystal Growth, 1996, 163: 304–310.

## A Preliminary Study on *in vitro* Behaviors of Sol–Gel Derived Nano Fluorapatite/Hydroxyapatite Coatings

QU Hai-bo, SONG Chen-lu, CHENG Kui, SHEN Ge, WENG Wen-jian, DU Pi-yi, HAN Gao-rong

(Dept. Material and Eng., Zhejiang Univ., Hangzhou, Zhejiang 310027, China)

**Abstract:** A fluorapatite/hydroxyapatite coating on Ti6Al4V substrate was prepared by sol–gel technique using  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , hexafluorophosphoric acid (HPF6) as the starting materials and the fluorine-introducing reagent. The results show that the sol–gel derived fluorapatite/hydroxyapatite coating has a good *in vitro* behavior in the simulated body fluid, and has a better stability in the citric acid modified phosphate buffer solution than hydroxyapatite coating. The sol–gel derived coatings are composed of nano apatite crystallites.

**Key words:** sol–gel; fluorapatite/hydroxyapatite; hexafluorophosphate; coating