

文章编号: 1000-2278(2003)02-0107-04

## Ca—P 仿生人工骨材料的设计与制备

王欣宇 韩颖超

(武汉理工大学生物中心, 430070)

### 摘 要

本文设计了用磷酸钙生物陶瓷制备仿生人工骨的工艺路线, 从原料合成、材料成型和烧结等讨论了仿骨材料的制备方法。

关键词: 磷酸钙生物陶瓷, 仿骨材料, 制备

中图分类号: TQ174.75 文献标识码: A

## DESIGN AND PREPARATION OF Ca—P BIOMIMETIC ARTIFICIAL BONE MATERIALS

Wang Xinyu Han Yingchao

(Wuhan University of Technology)

### Abstract

The technology process of preparation biomimetic artificial bone using calcium phosphate bioceramics was designed, the preparation methods of biomimetic bone material were discussed following the sequent of synthesis, shaping and sintering.

Keywords calcium phosphate bioceramic, biomimetic bone material, preparation

## 1 前 言

临床上常因创伤、肿瘤、感染、先天性缺陷等原因导致骨缺损, 是骨科每天都面临的治疗问题。目前, 对骨缺损的治疗一般采用骨移植。自体移植可能造成血流失、血肿、疼痛、感染并给患者带来很大痛苦; 异体移植则可能造成排异、感染、病毒且价格昂贵。以上治疗方法都不能满足人们的迫切需求。研制理想的骨移植材料是医学和生物材料科学领域中的重要课题。

## 2 工艺设计

应用于骨替代的各种复合材料中, 生物活性磷酸钙类陶瓷是基础材料之一, 其中具有代表性的是羟基

磷灰石(HA)和磷酸三钙( $\alpha$ -TCP、 $\beta$ -TCP)。另外, 根据生物特性要求, 骨替代材料必须具有细胞载体框架结构、可控制的非均质多微孔连通结构以及具有结构梯度和材料分布梯度的功能梯度要求。

仿骨材料的制备工艺路线设计如图 1。

## 3 制备方法

### 3.1 原料合成

可采用多种方法合成 Ca/P 比在 1.50~1.67 的磷灰石的纳米级原始粉末。

#### (1) 快速均匀沉淀法

快速均匀沉淀法是新近发展的一种制备纳米微粒的技术。其特点是利用酸度、温度对反应物解离的影响, 在一定条件下制得含有所需反应物的稳定的前驱

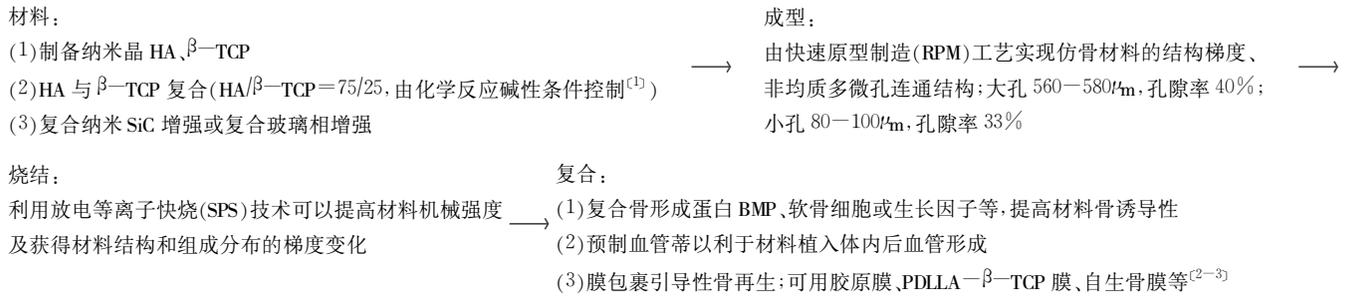


图 1 仿骨材料的制备工艺路线

Fig. 1 Preparation technology of biomimetic bone materials

体溶液,通过迅速改变溶液的酸度、温度来促使颗粒大量生成,并借助表面活性剂防止颗粒团聚,从而获得均匀分散的纳米微粒。

以含等化学计量的  $H_3PO_4$  (A·R·) 和  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  (A·R·) 作为起始溶液,用 0.22 微米的微孔滤膜过滤后,在一定的温度下迅速倒入剧烈搅拌着的含十二烷基硫酸钠(SDS)的冷氨水中,再继续轻微搅拌 5 分钟左右,离心分离并用蒸馏水多次洗涤,得到纳米微粒。

### (2)磷酸钙和磷酸三甲酯体系溶胶凝胶法

以硝酸钙  $[Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O]$  和磷酸三甲酯  $[(CH_3O)_3PO]$  为初始原料,通过溶胶、凝胶干燥和烧结等工艺过程,完成相应的物理和化学变化而最终生成羟基磷灰石粉末。

反应方程式为:  $10Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O + 6(CH_3O)_3PO \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + \text{其它}$

首先,将化学药品硝酸钙和磷酸三甲酯以适当的配比(质量比约为 2.86:1)配成溶胶液,用氨水调配其 pH 值约为 7.5;然后倒进坩埚,放入加温炉中,在固定的干燥温度下(60 $^{\circ}C$ )进行干燥;待凝胶干燥后,以 12 $^{\circ}C/min$  的速度升温到 650 $^{\circ}C$  左右,恒温烧结 3 小时后,缓慢降至室温得到样品。

### (3)Ca(OH)<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O 体系

在设定反应体系 Ca/P 比为 1.50 的情况下,一定量的  $Ca(OH)_2$  和蒸馏水用搅拌器强烈搅拌使之混合均匀直至  $Ca(OH)_2$  在蒸馏水中不团聚而呈更细小颗粒分布,室温下将所得混合液缓慢滴入处于电磁搅拌下的一定量的  $H_3PO_4$  水溶液中;滴加完毕后继续搅拌反应 3~5h,静置沉淀,用蒸馏水反复洗涤、过滤 3 次,于 120 $^{\circ}C$  干燥得  $\beta$ -TCP 原粉,最后在箱式电阻炉中于

800 $^{\circ}C$  焙烧 3h,自然降温得  $\beta$ -TCP 结晶产物。

### (4)Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O 体系

搅拌下于室温将  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  的水溶液滴加到  $(NH_4)_2HPO_4$  的水溶液中,滴加完毕,继续搅拌反应 3~5h;静置沉淀,用蒸馏水反复洗涤、过滤 3 次,于 120 $^{\circ}C$  干燥得  $\beta$ -TCP 原粉,最后在箱式电阻炉中于 800 $^{\circ}C$  焙烧 3h,自然降温得  $\beta$ -TCP 结晶产物。

### (5)柠檬酸盐溶胶凝胶法

按照比例称取一定量的  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  和  $NH_4H_2PO_4$ ,加入与 Ca 离子等摩尔量的柠檬酸,用 1:1 的硝酸加热溶解,用氨水调节 pH=3 左右,回流 4 小时,70 $^{\circ}C$  水浴蒸发得一透明溶液,100 $^{\circ}C$  干燥 12 小时,得到干凝胶,最后在一定温度下焙烧一段时间后得到原料。

### (6)醇盐水解法

分别向硝酸钙和苯基二氯磷中加入一定量的 2-乙氧基乙醇,在 120 $^{\circ}C$  进行回流,制得钙和磷的醇盐;将两种醇盐混合,再在 120 $^{\circ}C$  进行回流,得到钙磷的醇盐;加水水解,150 $^{\circ}C$  进行干燥,在 1000 $^{\circ}C$  焙烧得到粉末。

## 3.2 材料成型

多孔陶瓷的成型工艺很多,如添加造孔剂工艺、发泡工艺、有机泡沫浸渍工艺、溶胶凝胶工艺等。表 1 列出了几种传统工艺方法的特点<sup>[4]</sup>。对仿骨材料结构梯度、非均质多微孔连通结构的要求,可应用快速原型制造技术来实现。

### (1)发泡法

该工艺是向陶瓷组分中添加有机或无机化学物质,在处理期间形成挥发性气体,产生泡沫,经干燥和烧成制得多孔陶瓷,包括网眼型和泡沫型两种。与泡

表1 几种多孔陶瓷制备工艺的比较

Table 1 Comparison of preparation technology of porous ceramics

成型方法	孔径	气孔率(%)	优点	缺点
添加造孔剂工艺	10 $\mu$ m—1mm	0—50	1. 采用不同的成型方法可制得形状复杂的制品 2. 可制取各种气孔结构的制品	1. 气孔分布均匀性差 2. 难以制取高气孔率制品
有机泡沫浸渍工艺	100 $\mu$ m—5mm	70—90	1. 适于制取高开气孔率制品且气孔相互贯通 2. 工艺简单, 成本低	1. 制品形状受限制 2. 制品成分密度不易控制
发泡工艺	10 $\mu$ m—2mm	40—90	1. 适于制取闭气孔制品, 气孔率高 2. 试样强度高	1. 对原料要求高 2. 工艺条件不易控制
溶胶凝胶工艺	2nm—10nm	0—95	1. 适于制取微孔制品和薄膜材料 2. 气孔分布均匀	1. 生产率低 2. 工艺条件不易控制

沫浸渍工艺相比, 该法更易控制制品的形状、成分和密度, 并可制备出各种孔径和不同形状的多孔陶瓷。

#### (2) 添加造孔剂工艺

该工艺是在陶瓷配料中添加造孔剂混合成型, 利用造孔剂在坯体中占一定的空间, 然后经过加热处理, 将添加的造孔剂燃烧或挥发而留下气孔来制备多孔陶瓷。利用这种工艺可以制得形状复杂、气孔结构各异的多孔制品, 但制品气孔率不能过高, 一般低于 50%, 且气孔分布均匀性差。

#### (3) 有机泡沫浸渍工艺

有机泡沫浸渍工艺是制备高气孔率(70—90%)多孔陶瓷的一种有效工艺, 并且此类多孔陶瓷具有开孔三维网状骨架结构。该工艺简单、操作方便, 无需复杂设备, 制造成本低, 是一类经济实用并且具有广阔发展前景的多孔陶瓷制造工艺。

#### (4) 泡沫注凝法

该方法是将泡沫法同结构陶瓷制备中的注凝法结合起来, 最大的特点是生坯在气孔率高达 90% 时仍能保持足够强度。

#### (5) 快速原型制造技术

快速原型制造(RPM)技术是 80 年代末发展起来的一门光、机、电、材料一体化的成形新技术。它是基于离散/堆积成形原理的新型数字化成形技术。它在计算机的控制管理下, 根据零件的 CAD 模型, 通过材料的精确堆积制造出原型或零件<sup>[5]</sup>。RPM 技术提供了一种像计算机外设一样的设备, 能将计算机上的设计快速准确地复制成三维实体, 就像打印图文一样方便, 因此也称为三维(立体)打印机。

RPM 技术有数十种快速制造工艺, 从原料种类来

分可将这些技术分为固相法、液相法、气相法及固—气相法四类, 如表 2 所示。其中有可能用于人工骨材料制备的工艺主要有: 立体光照, 激光选择烧结, 熔融沉积成形, 常温多头喷射成形, 三维打印法, 片层添加法。

表2 RPM 技术的工艺方法分类

Table 2 Classification of RPM technology

类型	工艺	原料
固相法	片层添加(LOM)	薄片材料, 如陶瓷薄片
	熔融沉积(FDM)	丝状热塑材料, 如陶瓷与粘接剂混合材料
	激光选择烧结(SLS)	粉末材料, 如陶瓷粉末
	三维打印(TDP)	粉末材料+粘接剂
液相法	立体光照(SLA)	光敏固化高分子材料(十固化粉末)
气相法	化学气相沉积(CVD)	气体
固—气相法	选区反应烧结(SLRS)	气体+粉末材料

### 3.3 材料烧结

传统的烧结技术不能满足仿骨材料强度和功能梯度的要求。放电等离子烧结(SPS)技术通过瞬时产生的放电等离子使烧结体内部每个颗粒均匀地自身发热和使颗粒表面活化, 因而具有非常高的热效率和可在相当短的时间内使被烧结体达到致密, 所得的材料致密度高, 晶粒细小<sup>[6]</sup>。该技术用于仿骨材料的制备具有下面一些优点:

(1) 由于放电等离子烧结可以提供温度梯度场, 可以用于仿骨材料的制备, 将致密的羟基磷灰石和多孔

的磷酸三钙复合烧结,获得仿骨材料的组成梯度。

(2)放电等离子体产生局部高温使晶粒局部即结合,使制得的多孔磷酸三钙具有很好的孔隙结构,利用温度梯度场可以使材料在不同温度下进行烧结,控制孔隙的尺寸大小,实现孔隙的梯度分布,获得仿骨材料的结构梯度。

(3)快速升降温可以控制烧结的过程,实现快速烧结,抑制晶粒长大,可以大大提高仿骨材料的机械强度,改善其质量。

Ca-P 仿骨材料的组成梯度以及孔隙分布的结构梯度,可以实现仿骨材料的功能梯度,使其降解速率与成骨速率相匹配,并且由于强度的提高而能达到骨替代材料的生物力学要求。

## 4 结 语

生物材料的发展已经进入一个新的阶段,赋予材料以生物结构和生物功能使其植入体内后可诱导骨组织再生,充分调动人体自体修复和完善的能力,从而实

现损伤或病变骨组织的永久修复,这已成为二十一世纪骨替代生物材料发展的方向和前沿。通过优化材料的设计和制备工艺,可以获得性能优良的仿生人工骨材料,满足临床治疗的迫切需要。

## 参 考 文 献

- 1 J. M. Bouler et al. Biphasic calcium phosphates: Influence of three synthesis parameters on the HA/ $\beta$ -TCP ratio, 2000. 6; 680—684
- 2 于 雷, 靳安民. 膜引导性骨再生的研究进展. 骨与关节损伤杂志, 2000. 15(1); 78—79
- 3 Zhang Cong et al. Osteoinductivity and biomechanics of a porous ceramic with autogenic periosteum, 2000. 6; 354—358
- 4 朱新文, 江东亮. 有机泡沫浸渍工艺——一种经济实用的多孔陶瓷制备工艺. 硅酸盐通报, 2000. 19(3); 45
- 5 颜永年等. 人工骨的快速成型制造. 材料导报, 2000. 14(2); 11—12
- 6 梅炳初等. 放电等离子烧结技术制备 Ti-Al 金属间化合物. 2000 年中国材料研讨会论文摘要集, 2000. 11; 113