

INVESTIGATION OF THE BIOMEDICAL PROPERTIES OF $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ THIN FILMS ON TITANIUM FOR BIOMEDICAL IMPLANT APPLICATIONS

Nguyen Thi Thanh Tuyen¹, Nguyen Thi Mai Anh¹, Le Tien Ha²,
Ta Quoc Tuan^{1,3}, Tran Van Huong¹, Pham Hung Vuong^{1,3*}

¹Hanoi University of Science and Technology (HUST), ²TNU - University of Sciences

³School of Materials Science and Technology, HUST

ARTICLE INFO		ABSTRACT
Received:	30/7/2024	In this study, $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ thin films on titanium were fabricated by the hydrothermal method at 200°C for biomedical implant applications. Rare earth ions Er^{3+} and Yb^{3+} were codoped into the SrTiO_3 host matrix by fixing the Er^{3+} concentration and varying the Yb^{3+} concentration. The structure and properties of the films were characterized by X-ray diffraction (XRD), and scanning electron microscopy (SEM). The perovskite-structured material coating was annealed at 800°C. The material forms flake-like structures with a fairly uniform size, with a flake thickness of about 2-5 nm and a flake size of about 3-6 μm . Surface properties were investigated by contact angle measurement. The $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ material exhibited significantly higher wettability compared to Ti. A confocal laser scanning microscope (CLSM) confirmed good adhesion of kidney cells to the test samples after 48 hours of culture. The results indicate that the $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ thin films possess promising biomedical properties, making them suitable for biomedical implants.
Revised:	07/10/2024	
Published:	08/10/2024	
KEYWORDS		
The hydrothermal		
SrTiO_3		
Cell adhesion		
Contact angle		
Titanium		

NGHIÊN CỨU TÍNH CHẤT Y SINH CỦA MÀNG $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ LÊN TITAN ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG CÂY GHEP Y SINH

Nguyễn Thị Thanh Tuyền¹, Nguyễn Thị Mai Anh¹, Lê Tiến Hà²,
Tạ Quốc Tuấn^{1,3}, Trần Văn Hương¹, Phạm Hùng Vương^{1,3*}

¹Đại học Bách khoa Hà Nội, ²Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên

³Trường Vật liệu - Đại học Bách khoa Hà Nội

THÔNG TIN BÀI BÁO		TÓM TẮT
Ngày nhận bài:	30/7/2024	Trong nghiên cứu này, màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ phủ lên titan được chế tạo thành công bằng phương pháp thủy nhiệt ở 200°C cho mục đích cấy ghép y sinh. Các ion đất hiếm Er^{3+} và Yb^{3+} được đồng pha tạp vào màng nền SrTiO_3 bằng cách cố định nồng độ Er^{3+} và thay đổi nồng độ Yb^{3+} . Cấu trúc và tính chất của màng được đặc trưng bởi nhiễu xạ tia X (XRD), và ảnh hiển vi điện tử quét (SEM). Lớp phủ của vật liệu có cấu trúc perovskite được xử lý ở nhiệt độ 800°C. Vật liệu hình thành các màng vảy có kích thước khá đồng đều, có chiều dày thành vảy khoảng từ 2 - 5 nm và kích thước vảy khoảng 3 - 6 μm . Tính chất bề mặt được khảo sát bằng phương pháp đo góc thấm ướt với vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ có khả năng thấm ướt cao hơn vượt trội so với Ti. Kính hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu (CLSM) được sử dụng để kiểm tra trạng thái phân bố của tế bào và xác nhận tế bào thận chuột bám dính tốt trên mẫu thử nghiệm sau 48h nuôi cấy. Kết quả chỉ ra rằng, lớp màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ có tính chất y sinh tốt phù hợp cho mục đích ứng dụng làm vật liệu cấy ghép y sinh.
Ngày hoàn thiện:	07/10/2024	
Ngày đăng:	08/10/2024	
TỪ KHÓA		
Thủy nhiệt		
SrTiO_3		
Bám dính tế bào		
Góc thấm ướt		
Titan		

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10839>

* Corresponding author. Email: vuong.phamhung@hust.edu.vn

1. Giới thiệu

Trong những năm gần đây, nghiên cứu trong lĩnh vực vật liệu y sinh cho các ứng dụng chỉnh hình đã được tập trung để phát triển các phương pháp mới giúp vật liệu cấy ghép tích hợp tốt hơn và hiệu quả hơn vào cơ thể. SrTiO_3 là vật liệu đa chức năng, vật liệu này có các đặc tính to lớn như quang học, hằng số điện môi cao, sắt điện, ổn định hóa học, ít tổn thất điện môi, chi phí thấp và thân thiện với môi trường. Xem xét các ứng dụng đa dạng và rộng lớn của nó, một số tính chất của SrTiO_3 đã được nghiên cứu liên quan đến các ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau như quang điện tử [1], [2], quang xúc tác [3], [4], và y sinh [5]. Strontium Titanate (SrTiO_3) là loại perovskite gần đây được giới thiệu như một vật liệu hữu ích cho các ứng dụng y sinh [6]. SrTiO_3 là một chất nền tốt cho sự tăng trưởng apatite vì độ dẫn điện và phân cực của nó. Ngoài ra, SrTiO_3 còn được phát triển làm vật liệu cấy ghép trong hỗn hợp với hydroxyapatite cho các ứng dụng y sinh [7], [8].

Kim loại đất hiếm Er^{3+} , Yb^{3+} đã được sử dụng để pha tạp vào vật liệu nền SrTiO_3 . Kim loại đất hiếm Er^{3+} , Yb^{3+} có tính chất quang nổi trội trong nhiều vật liệu quang học tuy nhiên trong bài báo này chúng tôi chỉ nghiên cứu tính chất y sinh của vật liệu. Đối với ứng dụng cấy ghép y sinh vật liệu có độ xốp cao giúp làm tăng khả năng thấm ướt của vật liệu. Vật liệu trên cơ sở SrTiO_3 đã được chứng minh là một vật liệu có tính tương thích sinh học tiềm năng [9]. SrTiO_3 cũng đã được ghi nhận có khả năng hình thành khoáng xương trong môi trường giả dịch thể (SBF) [10], [11].

Mục đích của nghiên cứu này là tổng hợp thành công $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ lên Ti bằng phương pháp thủy nhiệt. Khảo sát cấu trúc và tính chất của màng. Tính tương thích sinh học của vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ được thử nghiệm qua nghiên cứu tương tác của mẫu với tế bào thận chuột (BHK) trong môi trường nuôi cấy.

2. Thực nghiệm

2.1. Phương pháp thực nghiệm

Vật liệu màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ được tổng hợp bằng phương pháp thủy nhiệt với các tiền chất gồm: vật liệu màng TiO_2 phủ trên nền Ti, NaOH, $\text{Sr}(\text{OH})_2$, $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, YbCl_3 và H_2O . Màng TiO_2 phủ trên nền Ti được chế tạo bằng phương pháp anốt hóa như được công bố ở công trình trước của nhóm [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cố định hàm lượng Er^{3+} và thay đổi hàm lượng ion Yb^{3+} để điều chỉnh hình thái của vật liệu. Quy trình chế tạo được mô tả chi tiết như sau: Đầu tiên hòa tan NaOH vào 10 ml nước cất được đựng trong cốc thủy tinh 50 ml, khuấy đều bằng khuấy từ cho tan hết được cốc dung dịch 1. Sau đó, cho 7,4 mg $\text{Sr}(\text{OH})_2$ vào 40 ml nước cất khuấy đều bằng máy khuấy từ cho đến khi tan hết được cốc dung dịch 2. Tiếp theo, trộn 2 cốc dung dịch đã làm xong ở trên vào với nhau và khuấy tiếp trong vòng 5 phút thu được hỗn hợp A. Để pha tạp $\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ vào tiến hành pha dung dịch $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và YbCl_3 với tỉ lệ 1 mg = 0,5 ml H_2O , sau đó khuấy đều cho tan hết rồi nhỏ từ từ dung dịch này vào hỗn hợp A, tiếp tục khuấy trong vòng 1h. Trong nghiên cứu này chúng tôi thay đổi nồng độ Yb^{3+} từ 0,5% đến 2%. Sau 1h khuấy, cho dung dịch vào bình teflon có để sẵn tấm TiO_2 phủ lên Ti. Thủy nhiệt hỗn hợp trong lò nung ở nhiệt độ 200 °C trong vòng 24h. Cuối cùng khi thủy nhiệt xong, lấy tấm $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ ra khỏi bình teflon, đem rửa lại bằng nước cất và rung siêu âm trong 1 phút để loại bỏ hóa chất còn dư thừa trên tấm. Tiếp đến nung tấm $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ này trong 2h ở 800 °C.

2.2. Phương pháp phân tích

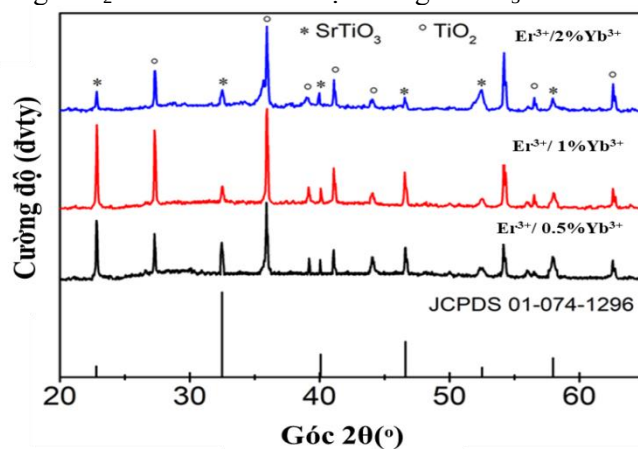
Để xác định độ tinh khiết của màng vật liệu sau khi chế tạo được kiểm tra bằng phép đo XRD (D8-Advance, Bruker), micro-Raman (Renishaw). Hình thái cấu trúc của vật liệu cũng được phân tích bằng hệ máy hiển vi điện tử quét (SEM, JSM-6700F, JEOL). Tính ưa nước của mẫu được đo bằng góc thấm ướt. Tính chất y sinh, tính bám dính tế bào được nghiên cứu bằng cách thử nghiệm mẫu trong môi trường nuôi cấy in vitro sử dụng tế bào thận chuột (BHK) ở thời gian nuôi cấy là 48h. Mẫu sau thời gian nuôi cấy được cố định sử dụng 4% paraformaldehyde. Huỳnh

quang nhân và thành tế bào của mẫu được nhuộm DAPI và phalloidin. Mẫu sau khi nhuộm được đặt lên lam kính và quan sát dưới kính hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu (FV3000RS, Olumpus).

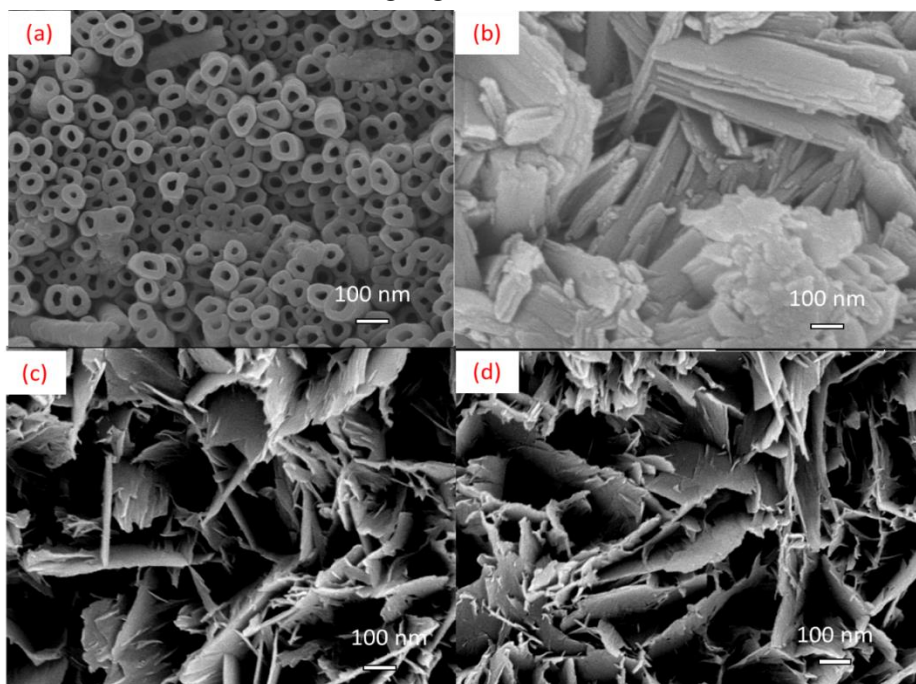
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc tinh thể của vật liệu

Hình 1 trình bày giản đồ nhiễu xạ XRD của $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ tổng hợp bằng phương pháp thủy nhiệt với các nồng độ pha tạp Yb^{3+} khác nhau. Quan sát các đỉnh nhiễu xạ của các mẫu cho thấy vật liệu phù hợp với thể chuẩn SrTiO_3 là JCPDS số 01-074-1296 có cấu trúc mạng tinh thể trực thoi thuộc nhóm không gian $Pbnm$ có các góc $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí $2\theta = 22,8^\circ; 32,4^\circ; 40,1^\circ; 46,5^\circ; 58,07^\circ$ được quan sát sắc nét, tương ứng với các mặt Miller (002), (110), (111), (200), (211). Ngoài ra, có xuất hiện các đỉnh nhiễu xạ của TiO_2 , điều này là do việc đã sử dụng vật liệu màng TiO_2 trên đế Ti để chế tạo màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$.



Hình 1. Phổ XRD của màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ ở các nồng độ pha tạp Yb^{3+} khác nhau tương ứng là 0,5; 1; 2%

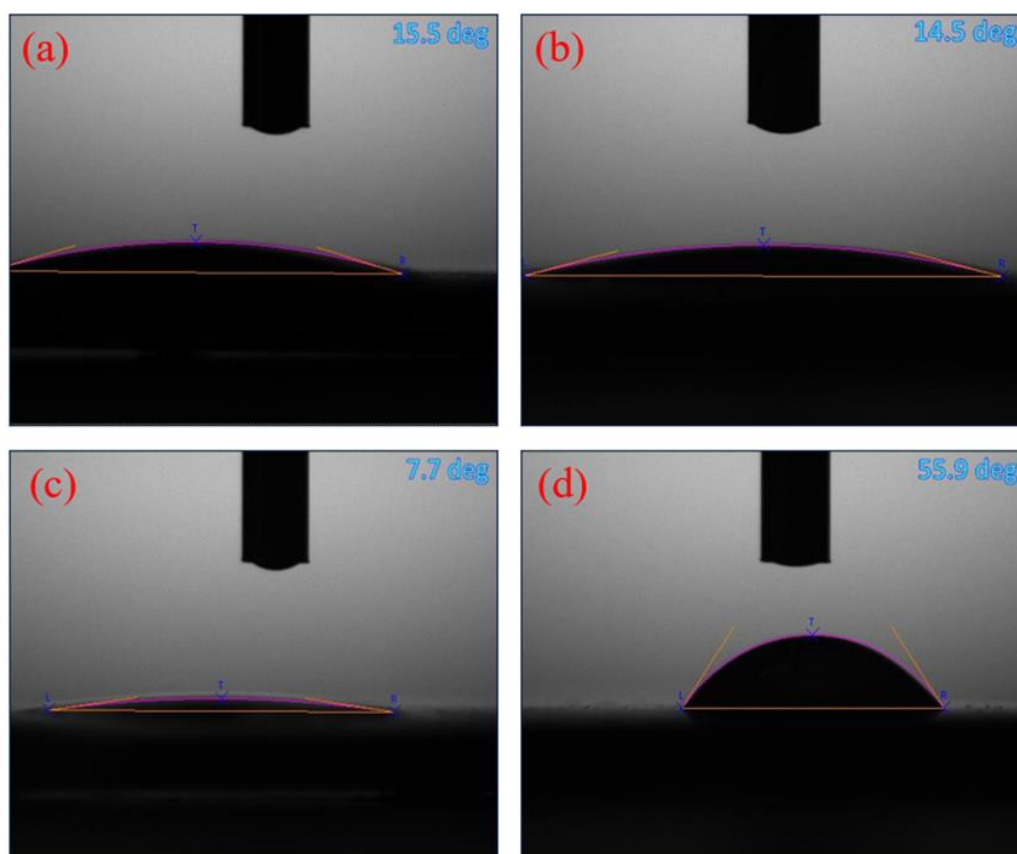


Hình 2. Ảnh SEM của vật liệu: (a) màng TiO_2 , (b) 0,5% Yb^{3+} , (c) 1% Yb^{3+} , (d) 2% Yb^{3+} của màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$

Để đánh giá cụ thể hơn về kích thước, cấu trúc và hình thái của mẫu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ ở các nồng độ pha tạp Yb^{3+} khác nhau mẫu nghiên cứu được tiến hành chụp ảnh SEM. Hình thái học bề mặt và kích thước của vật liệu TiO_2 và $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ được thể hiện trong hình 2. Hình 2(a) cho thấy vật liệu TiO_2 có cấu trúc dạng ống tương đối đồng đều với đường kính lỗ ống khoảng 5-50 nm. Các màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ chế tạo được thể hiện ở hình 2(b-c). Ảnh SEM của các mẫu với nồng độ pha tạp Yb^{3+} khác nhau từ 0,5% đến 2% cho thấy hình thái bề mặt vật liệu có dạng tựa như các vảy có kích thước nano xếp chồng lên nhau. Ở nồng độ pha tạp là 0,5% Yb^{3+} các lớp màng bắt đầu hình thành khá dày có nhiều lớp xếp chồng lên nhau có kích thước màng khoảng vài trăm nm, hình 2 (b). Tuy nhiên khi tăng nồng độ pha tạp lên 1 – 2% Yb^{3+} hình dạng các lớp màng rõ ràng và mỏng hơn. Kích thước khá đồng đều, có chiều dày thành vảy khoảng từ 2 - 5 nm và kích thước vảy khoảng 3 -6 μm .

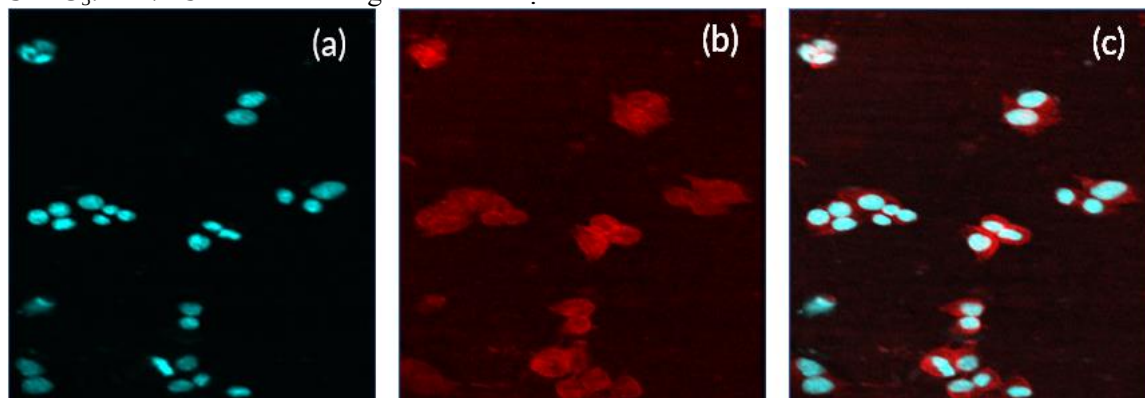
3.2. Tính tương thích sinh học của vật liệu

Phép đo góc thấm ướt sử dụng nước khử ion nhỏ trên bề mặt vật liệu cho thấy góc thấm ướt bề mặt của vật liệu màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ ở các nồng độ Yb^{3+} khác nhau thấp hơn so với nền Ti (Hình 3). Điều này chỉ ra rằng bề mặt màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ có tính ưa nước vượt trội. Đáng chú ý, có sự khác biệt đáng kể về góc thấm ướt giữa nền Ti, và màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$. Góc thấm ướt của Ti, $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/0,5\%\text{Yb}^{3+}$, $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/1\%\text{Yb}^{3+}$, và $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/2\%\text{Yb}^{3+}$ có giá trị lần lượt là $55,9^\circ$; $15,5^\circ$; $14,5^\circ$ và $7,7^\circ$. Đặc biệt trong nghiên cứu này cho thấy khả năng ưa nước của vật liệu còn phụ thuộc vào nồng độ ion đất hiếm Yb^{3+} đồng pha tạp. Trên cơ sở kết quả này, mẫu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/2\%\text{Yb}^{3+}$ được chọn làm mẫu đại diện để thử nghiệm tính tương thích sinh học.



Hình 3. Góc thấm ướt của (a) $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/0,5\%\text{Yb}^{3+}$, (b) $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/1\%\text{Yb}^{3+}$, (c) $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/2\%\text{Yb}^{3+}$, và (d) Ti

Kính hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu được sử dụng để kiểm tra trạng thái phát triển và phân bố của tế bào cấy trên vật liệu. Hình 4 là kết quả nuôi cấy tế bào thận chuột (BHK) trên mẫu vật liệu trong vòng 48h. Hình 4a thể hiện nhân tế bào được quan sát thấy là màu xanh. Bên cạnh đó, màu đỏ là thành tế bào được thể hiện ở hình 4b. Sau 48h tế bào trên vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ phát triển tốt trên nền vật liệu. Hình 4c thể hiện rõ các tế bào sống tốt trên vật liệu, các thành tế bào bao xung quanh nhân tế bào, khẳng định rằng vật liệu không có độc tính. Kết quả nghiên cứu tương tác của tế bào trên mẫu vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ đã cho thấy rằng vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ có tính tương thích sinh học.



Hình 4. Tế bào nuôi cấy trên mẫu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ sau 48h
(a) nhân tế bào, (b) thành tế bào (c) nhân và thành tế bào

4. Kết luận

Vật liệu của màng $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ được chế tạo thành công lên đế Ti bằng phương pháp thủy nhiệt kết hợp với nung ở nhiệt độ 800°C cho ứng dụng trong cấy ghép y sinh. Vật liệu chế tạo được có cấu trúc các màng vảy khá đồng đều, có chiều dày thành vảy khoảng từ 2 - 5 nm và kích thước vảy khoảng 3 - 6 μm . Góc thấm ướt của vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ thấp hơn so với nền Ti. Ngoài ra khi tăng nồng độ pha tạp Yb^{3+} có góc thấm ướt giảm. Tế bào thận chuột (BHK) bám dính tốt trên mẫu thử nghiệm sau 48h nuôi cấy. Từ các kết quả trên cho thấy vật liệu $\text{SrTiO}_3:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ có tính tương thích sinh học cao và có tiềm năng ứng dụng trong cấy ghép y sinh.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo trong chương trình đề tài khoa học và công nghệ cấp bộ mã số CT2022.03/ CT2022.03.BKA.06.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] A. R. Benrekia, N. Benkhetto, A. Nassour, M. Driz, M. Sahnoun, and S. Lebègue, "Structural, electronic and optical properties of cubic SrTiO_3 and KTaO_3 : Ab initio and GW calculations," *Phys. B Condens. Matter*, vol. 407, no. 13, pp. 2632-2636, 2012.
- [2] S. Saha, T. P. Sinha, and A. Mookerjee, "Contact us My IOPscience Structural and optical properties of paraelectric SrTiO_3 Structural and optical properties of paraelectric SrTiO_3 ," *Quantum*, vol. 12, pp. 3325-3336, 2000.
- [3] J. Wang, S. Yin, M. Komatsu, Q. Zhang, F. Saito, and T. Sato, "Preparation and characterization of nitrogen doped SrTiO_3 photocatalyst," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 165, no. 1-3, pp. 149-156, 2004.
- [4] Y. Xu *et al.*, "Review of doping SrTiO_3 for photocatalytic applications," *Bull. Mater. Sci.*, vol. 46, no. 1, pp. 1-14, 2023.
- [5] S. Sahoo, A. Sinha, V. K. Balla, and M. Das, "Synthesis, characterization, and bioactivity of SrTiO_3 -incorporated titanium coating," *J. Mater. Res.*, vol. 33, no. 14, pp. 2087-2095, 2018.
- [6] Y. Wang, D. Zhang, C. Wen, and Y. Li, "Processing and Characterization of $\text{SrTiO}_3\text{-TiO}_2$

- Nanoparticle-Nanotube Heterostructures on Titanium for Biomedical Applications,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 7, no. 29, pp. 16018-16026, 2015.
- [7] A. Escobar *et al.*, “Strontium Titanate (SrTiO₃) Mesoporous Coatings for Enhanced Strontium Delivery and Osseointegration on Bone Implants,” *Adv. Eng. Mater.*, vol. 21, no. 7, pp. 1-8, 2019.
- [8] A. K. Dubey, B. Basu, K. Balani, R. Guo, and A. S. Bhalla, “Multifunctionality of perovskites BaTiO₃ and CaTiO₃ in a composite with hydroxyapatite as orthopedic implant materials,” *Integr. Ferroelectr.*, vol. 131, no. 1, pp. 119-126, 2011.
- [9] R. Pazik, A. Ziecina, B. Pożniak, M. Malecka, L. Marciniak, and R. J. Wiglusz, “Up-conversion emission and in vitro cytotoxicity characterization of blue emitting, biocompatible SrTiO₃ nanoparticles activated with Tm³⁺ and Yb³⁺ ions,” *RSC Adv.*, vol. 6, no. 45, pp. 39469-39479, 2016.
- [10] Y. L. Yang and N. Guo, “In situ fabrication and wettability of Ca₂SiO₄/CaTiO₃ biocoating by laser cladding technology on Ti-6Al-4V alloy,” *Mater. Sci. Technol. (United Kingdom)*, vol. 29, no. 5, pp. 598-604, 2013.
- [11] M. Kon, R. Sultana, E. Fujihara, K. Asaoka, and T. Ichikawa, “Calcium Titanate Film-Coating on Titanium with Hydrothermal Treatments,” *Key Eng. Mater.*, vol. 330-332, pp. 737-740, 2007.
- [12] D. H. Quan *et al.*, “Synthesis of TiO₂ Nanotubes for Improving the Corrosion Resistance Performance of the Titanium Implants,” *VNU J. Sci. Math. - Phys.*, vol. 38, no. 4, pp. 61-68, 2022.