



纳米羟基磷灰石的制备及结晶尺寸的控制

郭连峰* 张文光 王成焘

(上海交通大学机械与动力工程学院, 上海 200030)

关键词: 羟基磷灰石 纳米颗粒 结晶 过饱和度
分类号: Q614.23+1 O613.62 TQ174.1

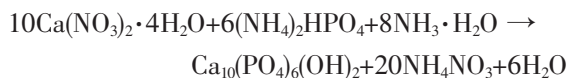
羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是人体骨骼、牙齿的主要无机成分。人工合成的羟基磷灰石具有良好的生物相容性、生物活性和骨传导性,是一种优良的硬组织替代材料。纳米材料具有很多独特的性能,纳米陶瓷具有高强度、高韧性等优点。纳米HA粒子对多种癌细胞有抑制作用,而对正常细胞无影响^[1],与HDPE复合后可以提高HA/HDPE复合材料的力学性能^[2]。

纳米羟基磷灰石的合成方法主要是水相合成,包括化学沉淀法、水热反应法、溶胶-凝胶法、自燃烧法和微乳液法等。化学沉淀法因具有实验条件要求不高,反应容易控制,适合制备超细粉体等优点而得到了广泛应用^[3-5]。对于化学沉淀法合成纳米羟基磷灰石粉体工艺,国内外研究人员进行了大量的研究^[6-13],但水溶液下不同工艺参数对纳米羟基磷灰石结晶生成的影响机理有待进一步研究。本文分析了溶液中纳米羟基磷灰石结晶生成的机理,进一步研究了主要工艺参数对产物纯度和结晶尺寸的影响,包括溶液浓度、反应温度、反应时间、产物的洗涤方法等,为工艺参数的确定提供理论依据。

1 试验部分

1.1 HA粉体的合成方法

采用化学沉淀法制备羟基磷灰石粉体,实验中采用的试剂如下:硝酸钙,分析纯;磷酸氢二铵,分析纯;氨水,分析纯;无水乙醇,分析纯。反应方程式如下:



反应条件为:(1)分别配制 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液和 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液,加氨水调节溶液的 pH 值在 10~10.5 之间。由于 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 的再结晶作用,20℃时 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液 pH 值最大可调节到 10.5 左右, $0.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液 pH 值最大可调节到 10.1 左右;(2)反应温度为 20℃、37℃、55℃、75℃。实验中发现,反应温度达到 75℃后,氨水大量挥发,混合液开始沸腾,pH 值不易控制,因此实验时的最高反应温度宜低于 75℃;(3)反应时间 0~24 h;(4)陈化时间 24 h。反应时,用相同物质的量浓度的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液和 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液进行反应,两种溶液的体积比为 1.67,搅拌条件下把 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液滴加到 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中,用精密 pH 计在线检测 pH 值,加入氨水使 pH 值保持在 10~10.5 之间。反应完成后,悬浮液分别用去离子水和无水乙醇清洗 3~4 次、抽滤,滤饼置于干燥箱中干燥,最后用玛瑙研钵研磨备用。

1.2 HA粉体的表征

钙、磷含量用 IRIS Advantage 1000 型电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP)测定;用 EQUINOX 55 型傅立叶红外光谱仪测定纳米 HA 颗粒的 FT-IR 图谱;用 Dmax-r C 型 X 射线衍射仪测定颗粒的晶相,条件为 Cu 靶 $K\alpha$ 射线,管压 40 kV,管电流 100 mA;样品用无水乙醇超声分散后,用 JEM-100CXII 型透射电镜观测颗粒的形貌和尺寸。

收稿日期:2003-07-02。收修改稿日期:2003-11-15。

国家自然科学基金资助项目(No.50235020)。

* 通讯联系人。E-mail: glf@sjtu.edu.cn

第一作者:郭连峰,男,38岁,博士研究生,研究方向:生物材料。

2 结果与讨论

2.1 结晶过程分析

结晶过程是一个复杂的相变过程,受热力学和动力学条件等的制约,与溶解度、温度、过饱和度、搅拌、杂质等有关^[14]。羟基磷灰石的生成经历了由磷酸八钙 $\rightarrow$ 非晶态磷酸钙 $\rightarrow$ 缺钙磷灰石 $\rightarrow$ 羟基磷灰石的转化过程^[13]。常温下磷酸八钙(溶度积 $K_{sp}=2\times 10^{-49}$)、磷酸钙($K_{sp}=2.83\times 10^{-30}$)和羟基磷灰石($K_{sp}=2.34\times 10^{-59}$)几乎不溶于水,反应时只要向硝酸钙溶液中加入少许磷酸氢二铵溶液,就可以在瞬间形成很大的过饱和度,成核过程以均相成核为主。成核速率和核生长速率与过饱和度、温度、搅拌强度、结晶尺寸和生长习性等有关^[14],最终沉淀生成的羟基磷灰石结晶的粒度取决于成核和核生长的相对速度。

2.2 滴加速率和搅拌强度的确定

过饱和度是影响成核速率和核生长速率的主要因素之一,在反应时过饱和度的控制十分重要。在滴加磷酸氢二铵溶液时,在滴入处的局部产生很大的过饱和度,使成核和晶核的生长速率分布不均,不利于得到粒度分布均匀的结晶,需要通过搅拌提高混合速度,使过饱和度的分布尽快趋于均匀。经过反复试验,确定磷酸氢二铵溶液的滴加速率不超过 $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 比较合适,在剧烈搅拌的条件下易于得到粒度分布均匀的粉体。另一方面,过快的滴加速率易使未完全离解的 HPO_4^{2-} 离子直接参与反应,影响产物的纯度。Bouyer^[15]研究表明过快的滴加速度会使 HPO_4^{2-} 和 H_2PO_4^- 参与反应,最终得到的产物为缺钙磷灰石。

2.3 溶液浓度的影响

钙、磷含量分析、FT-IR 光谱分析、XRD 衍射分析表明,反应物的浓度对最终得到的 HA 粉体的纯度无影响。用浓度高的硝酸钙和磷酸氢二铵溶液反应时,可以通过减小磷酸氢二铵溶液的滴加速率来控制过饱和度,控制反应和沉淀生成的速度。同时,保持剧烈的搅拌使溶液充分混合,保证均匀成核。

2.4 反应时间的影响

钙、磷含量分析确定不同反应阶段产物的 Ca/P 物质的量比。结果表明产物的纯度和反应时间有密切的关系,图 1 是反应温度分别为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时产物 Ca/P 物质的量比随反应时间变化的分析结果。反应温度 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,反应 24 h 后可以得到化学

计量的 HA 粉体。反应温度 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,反应 3 h 后可以得到化学计量的 HA 粉体。反应时间不足,生成 $n_{\text{Ca}}/n_{\text{P}} < 1.67$ 的缺钙磷灰石,分子式可以表示为 $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x \leq 1$ 。缺钙磷灰石的生成与羟基磷灰石的转化速率有关^[13]。

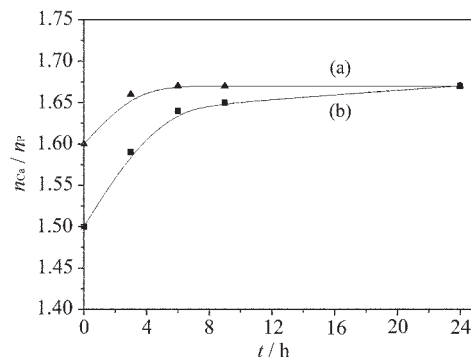


图 1 不同反应温度下产物 $n_{\text{Ca}}/n_{\text{P}}$ 随反应时间的变化

Fig.1 Evolution of $n_{\text{Ca}}/n_{\text{P}}$ with reaction time at

(a) $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, (b) $75\text{ }^{\circ}\text{C}$

2.5 反应温度的影响

为考察反应温度的影响,不同温度下采用同一浓度($0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 和 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液反应,滴加速率相同($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$),反应时间为 24 h 。试验中发现,反应温度对最终产物的结晶度和粒度有较大的影响。图 2 为不同反应温度下合成的粉体和 $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ 煅烧后的 FT-IR 图谱。分析图 2 可以看出, 571 cm^{-1} , 602 cm^{-1} , 962 cm^{-1} , $1\,045\text{ cm}^{-1}$ 和 $1\,091\text{ cm}^{-1}$ 处对应 PO_4^{3-} 的振动峰, $3\,572\text{ cm}^{-1}$ 和 632 cm^{-1} 处对应 OH^- 的振动峰。 $1\,638\text{ cm}^{-1}$ 和 $3\,448\text{ cm}^{-1}$ 的振动峰是由水引起的。煅烧后对应 PO_4^{3-} 和 OH^- 的振动峰明显增强,对应于水的振动峰强度减弱。需要指出的是各反应温度下在 $1\,420\text{ cm}^{-1}$ 处均出现了 CO_3^{2-} 的振动峰, CO_3^{2-} 的存在是由于粉体在合成、陈化过程中溶液吸收了空气中的 CO_2 ,使 CO_3^{2-} 离子参与了反应,取代 PO_4^{3-} 离子进入了 HA 的晶格,含量很少。

图 3 为不同反应温度下合成的粉体和 $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ 煅烧后的 XRD 图谱,分析图 3 可以看出。不同反应温度下合成的粉体的衍射图谱在衍射峰的位置和数量上基本一致,随反应温度的提高,衍射峰的宽度变窄、强度增大,表明结晶尺寸变大、结晶度提高。对比粉体煅烧前后的 XRD 图谱可以看出,煅烧前粉体的结晶度低,这是化学沉淀法合成的纳米羟基磷灰石粉体的一个特点^[16,17]。表 1 是粉体 $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ 煅烧后与标准 PDF 卡片对比结果,可以看出,合成的粉

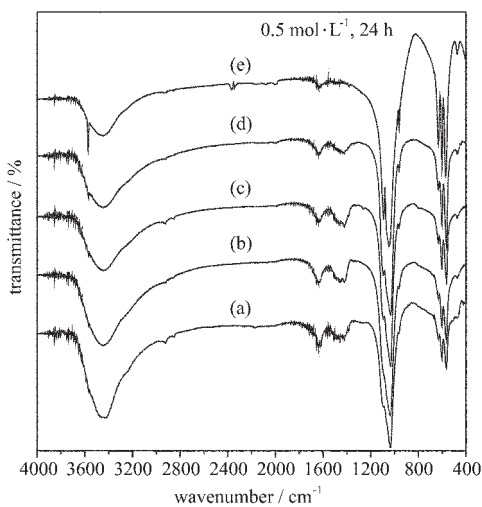


图 2 不同温度下合成的 HA 粉体和 900 °C煅烧后的 FT-IR 图谱

Fig.2 FT-IR spectra of HA precipitated at (a) 20 °C, (b) 37 °C, (c) 55 °C, (d) 75°C and (e) calcined at 900 °C

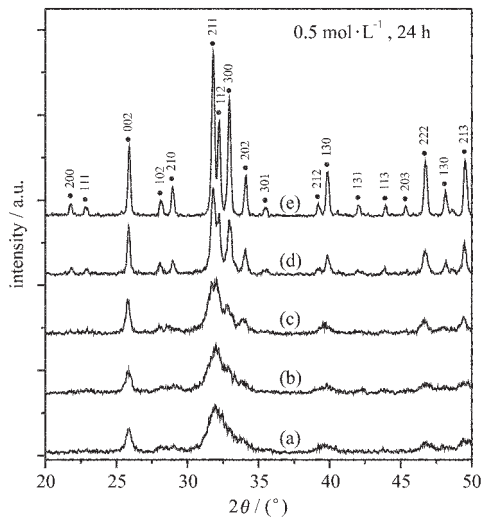


图 3 不同温度下合成的 HA 粉体和 900 °C煅烧后的 XRD 图谱

Fig.3 XRD patterns of HA precipitated at (a) 20 °C, (b) 37 °C, (c) 55 °C, (d) 75°C and (e) calcined at 900 °C

体为纯 HA。

不同反应温度下得到的颗粒的平均结晶尺寸可以用 Scherrer 公式计算^[18]

$$D=\frac{0.9\lambda}{(\beta-\beta_0)\cos\theta}$$

式中为结晶尺寸,为 X 射线波长($\lambda=0.154\text{ nm}$), β 为实测衍射峰半高宽, β_0 为标准衍射峰半高宽, $\beta_0=$

表 1 900 °C煅烧后的粉体与标准 PDF 卡片对比
Table 1 Comparison of HA Samples(calcined at 900 °C) with the PDF Values

No.	sample		PDF		
	<i>D</i>	<i>I</i> / <i>I</i> ₁	<i>D</i>	<i>I</i> / <i>I</i> ₁	<i>hkl</i>
1	2.808	100	2.816	100	211
2	2.728	65	2.722	60	300
3	2.784	56	2.779	53	112
4	3.440	41	3.440	36	002
5	1.841	35	1.841	30	213
6	1.941	31	1.945	28	222
7	2.636	25	2.631	19	202
8	2.270	23	2.265	18	130
9	1.808	19	1.808	16	231
10	3.076	18	3.087	15	210

0.28, θ 为布拉格角。羟基磷灰石晶体属于六方晶系,结晶时沿晶轴 *c* 轴方向生长^[6,15],用 002 衍射峰($2\theta=25.9^\circ$)的半高宽计算晶体沿 *c* 轴的平均结晶尺寸,计算结果见表 2。

表 2 不同温度下颗粒的平均结晶尺寸
Table 2 Crystal Size of HA Precipitated at Different Temperatures

reaction temperature / °C	20	37	55	75
crystal size / nm	23.3	27.2	47.9	90.6

图 4 是不同反应温度下得到的 HA 粉体颗粒的 TEM 电镜照片和 ED 衍射花样。分析图 4 可以看出,20 °C 下合成的颗粒长 20~30 nm,37 °C 下颗粒长 30~40 nm,55 °C 下颗粒长 90~100 nm,75 °C 下颗粒长 140~160 nm,随反应温度的提高,颗粒形状由短棒状变为针状。TEM 电镜照片观察到的结果表明随反应温度的提高,颗粒变大,低的反应温度有利于获得小粒径的纳米颗粒,与 XRD 分析结果一致。对比图 4 中给出的电子衍射花样可以发现,25 °C 和 37 °C 下合成的纳米颗粒的电子衍射环均匀、无斑点,说明颗粒很小、粒径分布窄。55 °C 和 75 °C 下的电子衍射花样中出现了较多的衍射斑点,表明颗粒变大,与 XRD 分析结果和 TEM 电镜照片观察到的结果一致。实测衍射花样的各圆环直径可以得到对应的晶面指数,晶面指数 (*hkl*) 由里向外依次为(002)、(211)、(112)、(300)、(213)、(004),如图 4 所示。其中对应(211)、(112)、(300)的衍射环重叠在一起,形成一条明亮的宽衍射环,与 XRD 分析结果一致。

温度对羟基磷灰石结晶粒度的影响分析如下:

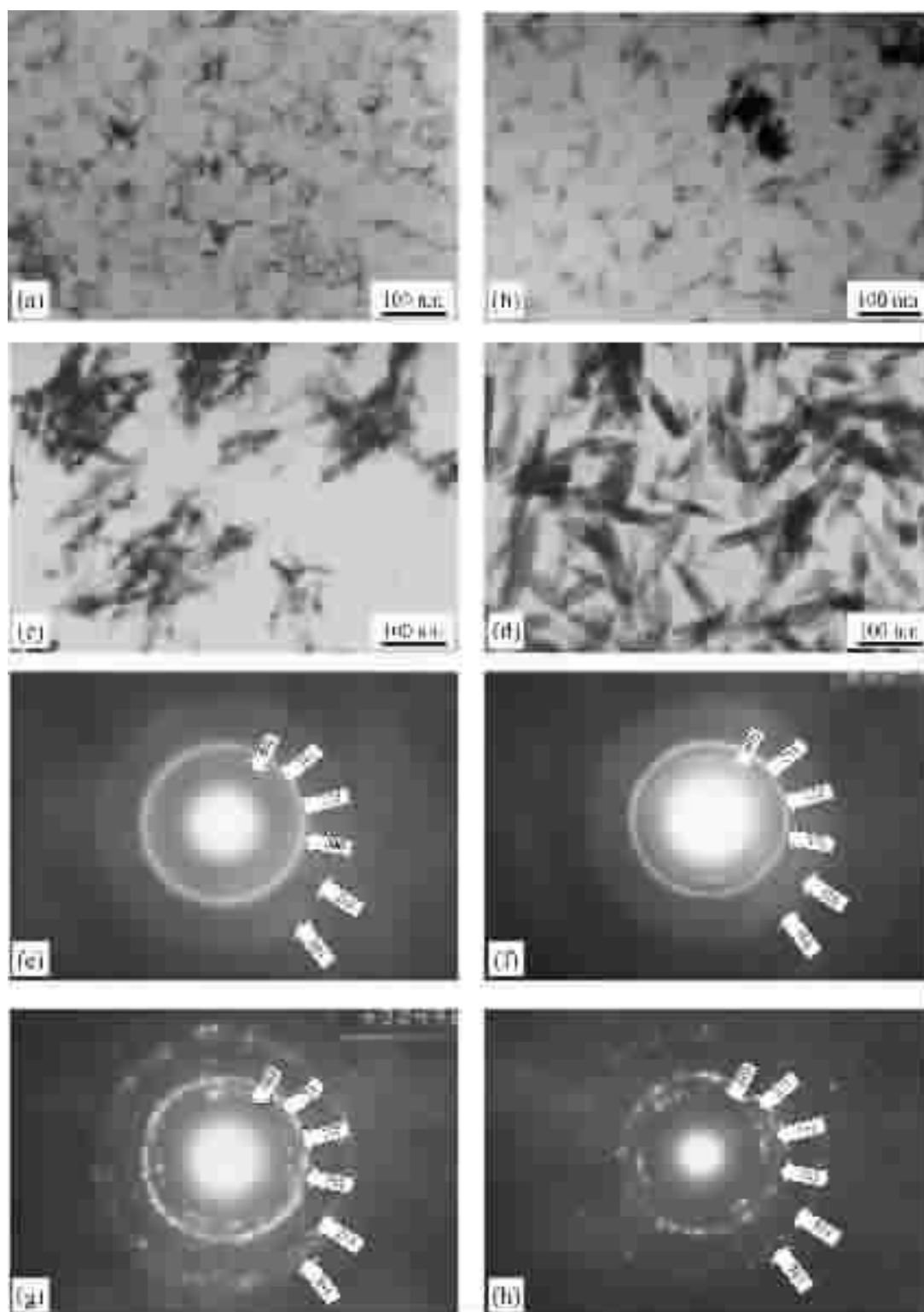


图 4 不同反应温度下合成的 HA 粉体的 TEM 电镜照片和 ED 衍射花样

Fig.4 TEM micrographs of HA precipitated at (a) 20 °C,(b) 37 °C,(c) 55 °C,(d) 75°C and ED patterns at (e) 20 °C,(f) 37 °C,(g) 55 °C,(h) 75 °C

由结晶动力学可知,溶液中的晶胚达到临界晶核的粒度后能够继续长大为稳定的晶体。温度低,临界晶核的粒度小,结晶多、成核速率快;同时,晶体在较低温度下的生长速度慢,因而得到的结晶多、粒度小。反之,提高反应温度可以使粒度变大。

2.6 洗涤方法的影响

洗涤方法对 HA 粉体的分散性有很大的影响。用水洗涤,由于水的羟基架桥作用和毛细管力的作用,使颗粒紧紧地团聚在一起,干燥后颗粒间易形成硬团聚。用无水乙醇洗涤,HA 颗粒表面的大部分-OH 基团被无极性的-OC₂H₅基团取代,有利于防止由于羟基架桥作用产生的团聚;同时,无水乙醇的表面张力系数约只有水的 1/3,减小了毛细管力产生的团聚效应,醇洗后得到的粉体分散性好。

影响产物纯度和粒度的因素还包括反应时的酸碱度、陈化时间等。从钙磷化合物溶解度相图可知,pH 值为 10 以上时,最稳定的钙磷化合物是羟基磷灰石^[9],控制反应时的 pH 值不低于 10 是保证得到高纯 HA 粉体的前提。延长陈化时间,空气中的二氧化碳逐渐溶入溶液中生成 CO₃²⁻离子,CO₃²⁻离子取代 PO₄³⁻离子进入 HA 晶格,CO₃²⁻离子的含量随陈化时间的延长而增加,使产物的 Ca/P 比呈增加的趋势。延长陈化时间,产物的粒度先是呈增大的趋势,这是由于较小的颗粒由于具有较大的溶解度而逐渐溶解,大的颗粒得以进一步长大;另一方面,羟基磷灰石的溶解度随 CO₃²⁻离子含量的增加而变大,陈化一段时间后,产物的粒度又呈减小的趋势^[6]。

3 结 论

本文基于溶液中结晶生成的机理,分析了采用化学沉淀法制备纳米羟基磷灰石粉体时,其结晶过程属于是均相成核。结果表明,过饱和度和反应温度是影响制备纳米羟基磷灰石粉体的主要因素,调节磷酸氢二铵溶液的滴加速率可以获得合适的过饱和度和,保证一定的搅拌强度可以提高溶液的混合速度,使过饱和度分布均匀,有利于获得粒度均匀的纳米颗粒。反应温度对纳米羟基磷灰石颗粒的尺寸和形态有很大的影响,随反应温度的提高,产物的粒度变大,纳米颗粒的形状由短棒状变为针状。反应温度由 20℃ 提高到 75℃ 时,颗粒尺寸由 20~30 nm 增大为 140~160 nm,通过控制反应温度可以得到不同粒度的纳米羟基磷灰石颗粒。用水和无水乙醇洗涤效果

不同,进一步证明了醇洗可以有效地改善纳米羟基磷灰石粉体的分散性。

参 考 文 献

- [1] ZHANG Shi-Cheng(张士成) *Thesis for the Doctorate of Wuhan University of Technology* (武汉工业大学博士学位论文), **1996**.
- [2] Wang M., Joseph R., Bonfield W. *Biomaterials*, **1998**,**19**, 2 357.
- [3] ZHANG Jun(张 军), SUN Ling-Dong(孙聆东), LIAO Chun-Sheng(廖春生) et al *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2002**,**18**(1),72.
- [4] DING Shi-Wen(丁士文), ZHANG Shao-Yan(张绍岩), LIU Shu-Juan(刘淑娟) et al *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2002**,**18**(10),1 015.
- [5] LUO Yuan-Xiang(罗元香), LU Lu-De(陆路德), LIU Xiao-Heng(刘孝恒) et al *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2002**,**18**(12),1 211.
- [6] Rodriguez-Lorenzo L. M., Vallet-Regi M. *Chem. Mater.*, **2000**,**12**,2 460.
- [7] WANG Zhi-Qiang(王志强), MA Tie-Cheng(马铁成), HAN Chen-Tao(韩趁涛) et al *Wujiyan Gongye (Chinese Inorganic Chemical Industry)*, **2001**,**33**(1),3.
- [8] GUO Da-Gang(郭大刚), FU Tao(付 涛), XU Ke-Wei(徐可为) *Guisuanyan Xuebao(Journal of Chinese Ceramic Society)*, **2002**,**30**(2),189.
- [9] Luo P., Nieh. T. G. *Biomaterials*, **1996**,**17**,1 959.
- [10] Jha L. J., Best S. M., Knowles J. C. et al *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **1997**,**8**,185.
- [11] Tas A. C., Korkusuz F., Timucin M. et al *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **1997**,**8**,91.
- [12] Zhang H. Q., Li S. P., Yan Y. H. *Ceramics International*, **2001**,**27**,451.
- [13] LIU Chang-Shang(刘昌胜), SHEN Wei(沈 卫), CUI Jin-Hua(崔锦华) et al *Huadong Ligong Daxue Xuebao (Journal of East China University of Science and Technology)*, **1996**, **10**(22),530.
- [14] Mullin J. W. *Crystallization*, Butterworths: London, **1961**.
- [15] Bouyer E., Gitzhofer F., Boulos M. I. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **2000**,**11**,523.
- [16] Liu D. M. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **1997**,**8**,227.
- [17] Kweh S. W. K., Khor K. A., Cheang P. J. *Mater. Proc. Tech.*, **1999**,**89~90**,373.
- [18] Knowles J. C., Callcut S., Georgiou G. *Biomaterials*, **2000**, **21**,1 387.
- [19] Brown United States Patent US 4612053, **1987**.

Synthesis of Nano Particle Hydroxyapatite and Crystallization Control

GUO Lian-Feng* ZHANG Wen-Guang WANG Cheng-Tao

(School of Mechanical and Powder Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030)

Nano particle hydroxyapatite was synthesized based on wet chemical precipitation method. The precipitated hydroxyapatite powders are characterized using Inductively Coupled Plasma Spectroscopy (ICP), FT-IR spectroscopy, X-ray diffraction(XRD), transmission electron microscopy(TEM), and electron diffraction(ED). Hydroxyapatite with different mean nano particle sizes in the range of 20~160 nm was prepared. Particle sizes were mainly determined by reaction temperature. Influences of degree of supersaturation, stirring intensity and reaction temperature were analyzed based on crystallization process analysis.

Keywords: hydroxyapatite nanoparticle crystallization supersaturation