

磷酸钙料浆性质对雾化干燥羟基磷灰石微球的影响

肖桂勇^{1,2} 吕宇鹏^{*,1,2} 朱瑞富^{1,2} 焦燕^{1,2} 许文花^{1,2}

(¹材料液固结构演变与加工教育部重点实验室, 济南 250061)

(²山东大学材料科学与工程学院, 济南 250061)

摘要: 以甲烷火焰为干燥介质, 将 3 种不同性质的磷酸钙料浆利用火焰-雾化干燥法制备出不同形态和性能的羟基磷灰石(HA)微球。对比分析了料浆成分、温度、结晶程度等参数对所得 HA 微球形貌、相组成、结晶度、比表面积以及孔隙分布等的影响。结果表明, 料浆中的氨水在雾化干燥过程中会聚集突释, 得到具有“爆破状”开口的形态的 HA 微球。低温并且结晶程度较低的磷酸钙料浆经过火焰-雾化快速干燥后, 得到结构松散、结晶度较低、比表面积及孔体积较大的 HA 微球, 说明料浆的性质将会直接影响火焰-雾化干燥后 HA 微球的特性。

关键词: 羟基磷灰石; 低结晶度; 微球; 火焰-雾化干燥

中图分类号: O614.23+1; TQ174.7; R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1001(2011)07-1255-06

Effect of Calcium Phosphate Slurry on Property of Hydroxyapatite Microspheres Fabricated by Flame-Drying Method

XIAO Gui-Yong^{1,2} LÜ Yu-Peng^{*,1,2} ZHU Rui-Fu^{1,2} JIAO Yan^{1,2} XU Wen-Hua^{1,2}

(¹Key Laboratory for Liquid-Solid Structural Evolution and Processing of Materials, Ministry of Education, Shandong University, Jinan 250061, China)

(²School of Materials Science and Engineering, Shandong University, Jinan 250061, China)

Abstract: Three kinds of HA microspheres were fabricated through different calcium phosphate (CaP) slurries by a flame-drying method using methane flame. The effect of component, temperature, crystallinity of CaP slurry was studied on the morphology, phase composition, crystallinity, surface area and porosity of HA microspheres. The results showed that ammonia contented in the HA slurry was assembled and broken-out during the flame-drying process, resulting in HA microspheres with burst-like structure. HA microspheres with loose structure, poor crystallinity, large surface area and porosity were fabricated through low temperature and poor crystalline HA slurries using a flame-drying method. It demonstrated that the properties of CaP slurry would directly influence the characteristics of HA microspheres fabricated by this method.

Key words: hydroxyapatite; microspheres; poor crystallinity; flame-drying method

羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)材料具有优异的生物相容性和生物活性, 被广泛应用在生物材料的多个领域。球状 HA 由于具有较好的流动性、较高的比表面积以及较出色的物理化学性能, 最近得到了较快的发展。而以热空气为干燥介质的雾化干燥

法制备 HA 微球是现阶段研究的热点^[1-4]。喷雾干燥法是利用喷雾装置将液态原料雾化为液态微滴, 然后使其通过一定温度的干燥介质, 迅速干燥固化形成球状颗粒的过程。这种方法具有操作简单、高效易于产业化等优点, 被广泛应用于多个领域^[5-8]。本课题

收稿日期: 2011-01-23。收修改稿日期: 2011-04-01。

山东省自然科学基金(No.ZR2009FM023); 山东大学自主创新基金(No.2009TS002)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: biosdu@sdu.edu.cn

组利用热空气为干燥介质,以小型喷雾干燥机制备出粒径尺寸在 5~10 μm 的 HA 微球,并对其结构和性能进行了一系列研究表征^[9-11]。另一方面,由于低结晶度乃至非晶的 HA 具有更好的生物活性和生物可降解性,因此其作为优良的支架材料、骨填充材料以及药物载体材料具有广阔的应用前景^[12-14]。其实,人和动物骨中的磷酸钙矿物质中很多是以非晶相磷酸钙(Amorphous Calcium Phosphate, ACP)的形式存在的,它属 HA 材料的前驱体。但是现阶段,关于研究低结晶度乃至非晶态 HA 微球的制备与表征的文献比较少^[15-16]。本工作利用自制的火焰-雾化装置,以甲烷火焰为干燥介质,通过改变磷酸钙的料浆条件,确定最佳工艺参数,制备出不同结构和性能的 HA 微球,探索了低结晶度 HA 微球的制备途径。

1 实验部分

1.1 实验材料

硝酸钙、磷酸氢二铵和氨水(天津博迪化工有限公司生产)均为分析纯。去离子水为山东大学材料学院碳纤维中心提供。甲烷气体为济南百江液化气有限公司提供。

1.2 HA 微球的制备

首先利用化学反应法,将硝酸钙和磷酸氢二铵按 $n_{\text{Ca}}/n_{\text{P}}=1.67$ 的比例混合后制备磷酸钙料浆作为原料,反应前利用氨水调节 pH 值为 10.5~12.5。3 种不同性质的分别为:(1)去氨水处理后的料浆(NAHAS),即反应物混合后充分搅拌后静止 24 h,随后将所得料浆加热直至混合物中的氨水完全去除;(2)未去氨水料浆(AHAS),即经过反应后沉化 24 h,不经加热去氨水和清洗处理过程,该料浆中含有调节 pH 值所用的氨水和反应副产物硝酸铵等;(3)冰水混合物状态下的料浆(IWHAS),即该料浆的反应、保存都在冰水混合物(0 $^{\circ}\text{C}$)条件下,并不断搅拌,反应 30 min 后立即进行火焰-雾化干燥。

本工作以甲烷火焰为干燥介质,温度约 500 $^{\circ}\text{C}$ 以上。利用自制的火焰-雾化干燥装置,将上述的 3 种料浆喷入到干燥介质中得到不同性质和形态的 HA 微球。该过程可分为 3 个基本的阶段:(1)料浆在压缩空气作用下雾化为微液滴;(2)雾化后的微液滴与火焰干燥介质进行热交换形成固化的微球状颗粒;(3)干燥后的球状产品与干燥介质的分离和收集。实验参数为:喷嘴直径 2.5 mm,火焰温度大于 500 $^{\circ}\text{C}$,排风温度大于 200 $^{\circ}\text{C}$,雾化压力 0.8 MPa,进

料量 150 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,料浆浓度 150 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.3 检测与表征

通过日产 H-800 型透射电镜(TEM)观察磷酸钙料浆中颗粒的微观形态,加速电压为 150 kV,晶格分辨率 0.204 nm,点分辨率 0.45 nm。用 JSM-6380 型扫描电子显微镜(SEM)和 PhilipsXL30 型场发射扫描电子显微镜(FE-SEM)观察样品表面形貌。SEM 的加速电压为 15 kV,加速电流为 10 μA 。利用 Rigaku D/max-rc 型 X 射线衍射仪分析不同的 HA 微球的相组成及其结晶度。测试条件均以铜靶($\text{Cu-K}\alpha$)为辐射源,经 $K\alpha_2$ 剥离处理, $K\alpha_1 \lambda=0.154\ 06\ \text{nm}$,靶电压 40 kV,靶电流 100 mA,发散狭道 $\text{DS}=1^{\circ}$,防散射狭道 $\text{SS}=1^{\circ}$;扫描速度为 $4^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$,扫描范围为 $10^{\circ}\sim 60^{\circ}$ 。用美国 Beckman-Coulter 公司生产的 LS13320 型激光粒度仪(JDPSA)对 HA 微球的粒度大小、分布及平均粒径进行分析。测试前试样需在水中进行超声波分散 10~20 min。分散介质为去离子水,每个试样重复测量两次,最后取其平均值。利用美国 Beckman-Coulter 公司产 COULTER-SA 3100 型表面积与孔隙分析仪对 HA 微球的比表面积及其孔隙、孔径分布进行分析,选用 BET 公式计算样品比表面积,BJH 方法估计孔径。脱气温度为 200 $^{\circ}\text{C}$,脱气时间为 120 min,吸附气体为氮气(N_2)。

2 结果与讨论

2.1 磷酸钙料浆分析

图 1 为 3 种料浆中固态磷酸钙颗粒的 TEM 微观形貌图。由图可以看出,经充分搅拌反应并加热去氨水的磷酸钙料浆,其颗粒呈纳米针状结晶态,长径比约为 20:1,如图 1(a)所示。而经过 24 h 沉化但未加热去氨水的料浆中固相磷酸钙微粒表现为圆片状不透明的结晶态(图 1b)。冰水混合物状态下且反应不完全的磷酸钙料浆中的颗粒为半透明状的纳米非晶球状及无定形状结构,球状非晶大小约为 50 nm(图 1c)。由此可见,随着反应时间延长及反应温度的升高,料浆中的固态磷酸钙颗粒结晶程度越来越高,并沿特定的取向逐渐长大。这是因为在磷酸钙生成的初期,固相磷酸钙原子排列无规则性,呈各向异性分布,表现为球状的非晶结构^[17]。随着反应的进行和温度的升高,体积自由能和表面能的增加,组成磷酸钙的原子开始呈长程有序分布,向 HA 晶体形态转化,并沿优先取向(HA 的 c 轴)生长,使所得晶体呈针状分布^[17-18]。

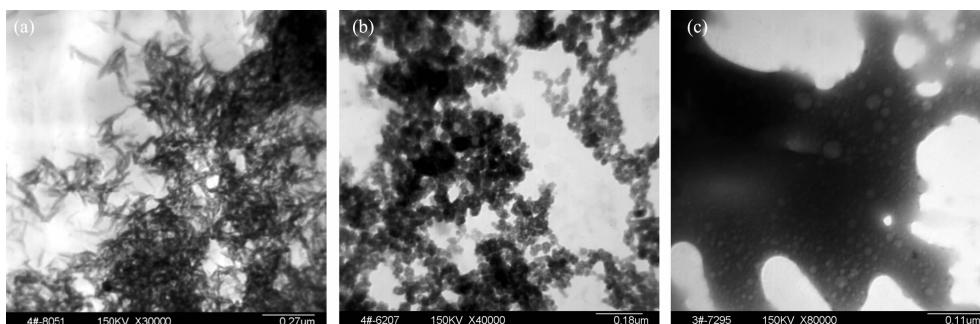


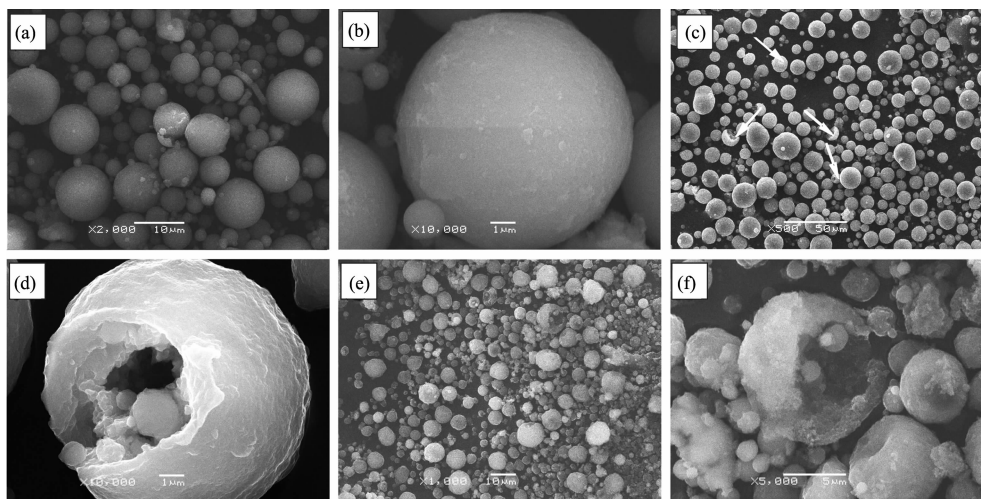
图 1 去氨水料浆(a),未去氨水料浆(b),冰水混合物料浆(c)中固相磷酸钙颗粒的微观形貌图

Fig.1 TEM images for particles in different CaP slurries: (a) NAHAs, (c) AHAs, (e) IWHAs

2.2 微球形貌分析

图 2 为 3 种磷酸钙料浆在火焰干燥介质中所得微球的形貌图。由图可以看出,火焰喷雾干燥所得的 HA 颗粒大都呈球状形态分布。其中,去氨水后的 HA 料浆经火焰干燥后的球形度最好,从高放大倍数图像可看出其表面结构较致密(图 2a,b)。未去氨水料浆所得的 HA 微球中,有较多开孔或空心的颗粒

存在,还出现了一些形状不规则的颗粒,如图 2(c)中箭头所示。从其高放大倍数的微球形貌图可看出,这类球状颗粒的表面较松散,开口处呈“爆破状”(图 2d)。而冰水混合物状态下的料浆经火焰喷雾干燥后所得的颗粒,有部分结构疏松的颗粒存在,并且有较多空心开口结构的微球存在(图 2e,f)。其空心率较未去氨水料浆所得微球的空心率高得多。



(a) NAHAs, (c) AHAs, (e) IWHAs, (b), (d) and (f) high magnification images of (a), (c), (e), respectively

图 2 去氨水料浆(a);未去氨水料浆(b);冰水混合物料浆(c)火焰-雾化干燥后所得微球的形貌图

Fig.2 SEM images for HAM prepared by the flame-drying method with different CaP slurries

从料浆的性质出发,可根据成球过程分析所得结果。对去氨水料浆来说,喷雾干燥前已经沉化一段时间,料浆中的 HA 晶粒大部分已经结晶,如图 1(a)所示,经火焰干燥介质快速干燥后,HA 微晶迅速团聚形成微球。又由于干燥介质温度较高,HA 液滴表面迅速固化,液滴里面的溶剂也迅速挥发而形成致密的规则球状颗粒。而对于未去氨水的料浆而言,由于料浆中含有氨水($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)及硝酸铵副产物,在干燥过程中它们会受高温作用而分解为氨气。在 HA

微晶聚集为液滴时,因为快速的凝固,氨气会被包裹在已经表面固化的微球内部,当达到一定程度时会爆破而出形成表面“爆破状”开口的空心微球(图 2d)。对冰水混合物状态下的料浆而言,由于没有充分的沉化反应,并且反应温度较低,其中的磷酸钙颗粒还处在非晶的状态,经高温火焰介质快速干燥后,很多 HA 颗粒在没有结晶前就固化团聚为微球结构,所以其表面结构比较疏松。又因为此类料浆中氨水的作用,干燥后所得颗粒会有较多破碎状以及松

散结构的球状物(图 2f)。

2.3 微球相组成及结晶度分析

图 3 为典型的 HA 颗粒以及 3 种料浆经火焰喷雾干燥后所得 HA 微球的 XRD 衍射图。根据 PDF#9-432 卡对比得知,3 种料浆所得微球主要是由非晶相和晶相的 HA 组成,没有出现其他杂质相的衍射峰。由图还可以看出,冰水混合物料浆所得微球的峰值最低,峰底宽度最大,说明此类微球的结晶度最低,而去氨水沉化后的料浆所得微球的结晶度最高。这可以从喷雾干燥过程中的成球机理来具体的解释。一般来说,成球过程分为 3 个步骤^[19]:首先是 HA 液滴中的沉积过程,即 HA 晶粒从液相中析出形成固态相;其次是 HA 在固相中的结晶过程,这 2 个过程可以归结为如下方程式(1)和(2);第 3 个过程就是 HA 晶粒团聚成球并在干燥介质中固化,这个过程可导致 2 个瞬间发生的过程,即(a)包含料浆的溶剂在干燥介质中迅速析出形成微液滴和 (b)通过瞬间固化形成 HA 的球形团聚体^[20]。对冰水混合物料浆而言,一是因为雾化干燥前其温度较低,自由能也较低,延缓 HA 的结晶过程(方程式(2))^[20];二是由于在进入火焰干燥介质后,里面的氨水由于高温作用快速挥发,急剧降低磷酸钙周围的 pH 值,阻止干燥过程中 HA 的结晶^[21-22]。因此,冰水混合物料浆所得的 HA 微球结晶度相对较低。

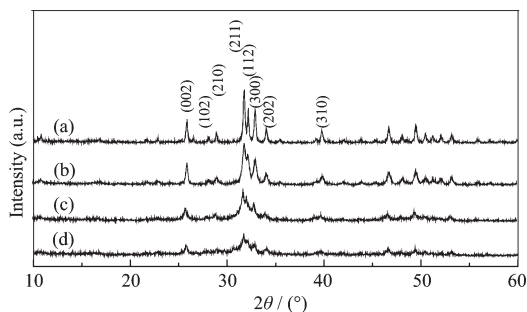
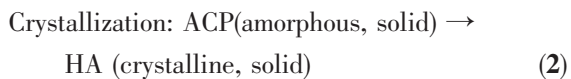
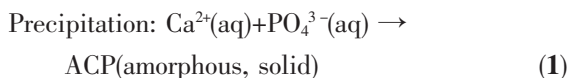


图 3 典型的 HA 颗粒(a)以及去氨水料浆(b),未去氨水料浆(c)和冰水混合物料浆(d)火焰干燥后所得微球的 XRD 衍射图

Fig.3 XRD patterns for (a) typical pure HA powder and HAM fabricated with flame-drying method from different CaP slurries: (b) NAHAs, (c) AHAs, (d) IWHAs



根据国标 YY0304-1998,可由下式计算所得 HA 微球的结晶度。

$$C(\%) = \frac{R_c}{R_p} \times 100\%$$

式中 C 表示微球的结晶度, R_c 为微球 XRD 图中 $2\theta=30^\circ\sim 35^\circ$ 范围内特征峰下方所围面积, R_p 为该 XRD 特征峰范围内完全结晶的 HA 颗粒所围面积。经计算,3 种 HA 微球的结晶度分别约为:78.7%, 65.9% 和 29.8%。由此可知,冰水混合物 HA 料浆所得微球的结晶度非常低,接近于非晶状态。

2.4 微球比表面积及孔体积分析

由比表面积仪的测试原理知,颗粒的比表面积是根据吸附 N_2 的量来测定的。HA 微球是由料浆中的纳米颗粒经团聚干燥后而形成的,因此 HA 微球内部晶粒之间的结合处会有留有较多的微孔隙,这些孔隙的大小足以通过 N_2 分子(0.075 nm)。所以,HA 微球内部的晶粒结构和结合方式会直接影响其比表面积的大小。另外,微球粒径大小对其比表面积也会产生一定程度的影响。3 种料浆火焰-雾化所得 HA 微球的粒度分部如图 4 所示。由图可以看出,去氨水料浆和未去氨水料浆经火焰-雾化干燥后所得 HA 微球的粒度都呈较规则的正态分布,而冰水混合物料浆所对应 HA 微球粒度分布不均与,存在两个多余的峰。这说明后 1 种微球有较多破碎或团聚的颗粒存在,这和前面图 2 所得形貌分析结构是一致的。

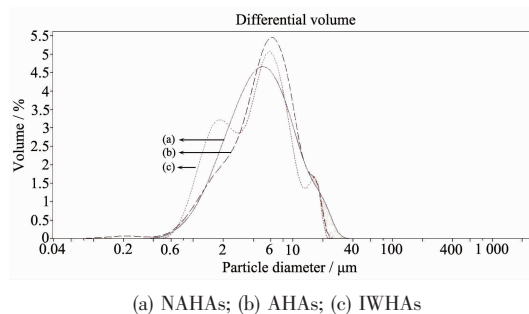


图 4 去氨水料浆(a),未去氨水料浆(b)和冰水混合物料浆(c)火焰-雾化干燥后所得 HA 微球粒径分布曲线图

Fig.4 HA microsphere particle size distributions fabricated by the flame-drying with different CaP slurries

表 1 列出了不同条件的料浆经火焰干燥后所得 HA 微球的平均粒径、比表面积以及总孔体积。可以看出,冰水混合物状态下的料浆经火焰雾化干燥所得的微球比表面积和孔体积远远大于其它 2 种微

表 1 3 种料浆经火焰干燥后所得 HA 微球的平均粒径、BET 及总孔体积值

Table 1 Mean particle size, BET surface area and total pore volume of HAM fabricated by different CaP slurries using flame-drying method

Sample	Mean particle size / μm	BET surface area / ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Total pore volume / ($\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$)
HAM by NAHAs	6.2	53	0.23
HAM by AHAs	6.1	68	0.35
HAM by IWHAs	5.3	167	0.51

球。这可能是由于料浆中的氨水以及低温作用使 HA 颗粒在干燥成球的过程中形成比较疏松的结构,从而大大提高了 N_2 的吸附量所致。另一方面,冰水混合物料浆所得 HA 微球的平均粒径相对较小,在一定程度上也是导致其比表面积较高的因素。但是,3 种微球的平均粒径相差较小,并且对整体而言微球中可吸附 N_2 的微孔是影响其比表面积的决定性条件。

图 5 为 3 种料浆经火焰干燥后所得 HA 微球利用 BJH 法所测得到的孔径-孔体积分布曲线图。可以看出,3 种微球的孔径都属于中孔范围,并且主要集中在 2~30 nm 之间,在 20 nm 处出现峰值。对冰水混合物料浆所得 HA 微球来说,其孔的体积远大于其它 2 种微球。这可能是由于在火焰-雾化干燥过程中,HA 料浆受热形成的氨气所导致的。具体形成原因和过程,前面部分已有相关分析。

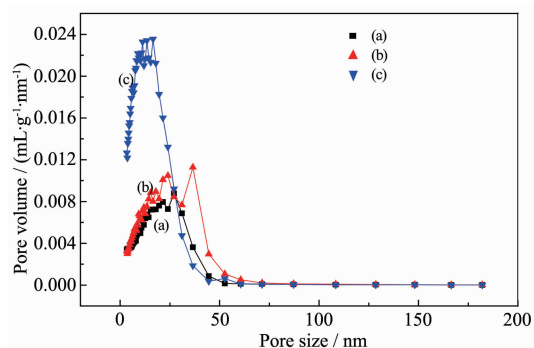


图 5 去氨水料浆(a),未去氨水料浆(b)和冰水混合物料浆(c)火焰-雾化干燥后所得 HA 微球的孔径-孔体积分布曲线图

Fig.5 Pore size vs. pore volume of HAM fabricated by flame-drying method with different CaP slurries: (a) NAHAs, (b) AHAs, (c) IWHAs

3 结 论

利用自制的火焰-喷雾干燥设备,将干燥介质的温度提高到约 500℃以上,以不同结晶程度的去氨水料浆、未去氨水料浆和冰水混合物磷酸钙料浆

为原料,成功制备了结构较好的 HA 微球。由于干燥介质温度较高,所得的微球中的晶粒会较多地保留其在原料浆中的性能。结果表明,去氨水料浆火焰-雾化干燥得到形状规则、表面致密的实心微球,粒度分布比较均匀,结晶度最高;未去氨水料浆得到部分空心以及具有“爆破型”开口的 HA 微球,结晶程度约为 65.9%;冰水混合物料浆火焰干燥后得到的 HA 微球具有多孔和结构松软的特征,并且粒度分布不均,结晶程度仅约为 29.8%。另外,冰水混合物料浆所得 HA 微球的比表面积和总孔体积远高于其他 2 种微球。

参考文献:

- [1] Luo P, Nieh T G. *Biomaterials*, **1996**,**17**:1959-1964
- [2] Luo P, Nieh T G. *Mater. Sci. Eng. C*, **1995**,**3**:75-78
- [3] Bertranda G, Roya P, Filiatreb C, et al. *Chem. Eng. Sci.*, **2005**,**60**:95-102
- [4] Wang A J, Lu Y P, Sun R X. *Mater. Sci. Eng. A*, **2007**,**460**:461:1-6
- [5] LI Ying-Xia(李英霞), ZOU Biao(邹彪), TIAN Jing-Zhen(田景振), et al. *Shandong J. Trad. Chinese Med. (Shandong Zhongyi Zazhi)*, **2000**,**6**:371-372
- [6] WANG Bao-He(王宝和), WANG Xi-Zhong(王喜忠). *Chem. Equip. Tech. (Huangong Zhuangbei Jishu)*, **1997**,**18**:46-50
- [7] HUANG Li-Xin(黄立新), WANG Zong-Lian(王宗濂), TANG Jin-Xin(唐金鑫). *Chem. Eng. (Huaxue Gongcheng)*, **2001**,**29**:51-55
- [8] ZHANG Wen-Xiao(张文孝), YAO Xue-Yong(姚学勇), WANG Yu-De(王玉德). *Food. Mach. (Shipin Yu Jixie)*, **2004**,**20**:33-35
- [9] Wang A J, Lu Y P, Zhu R F, et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2008**,**87A**:557-562
- [10] SUN Rui-Xue(孙瑞雪). *Thesis for the Doctorate of Shandong University(山东大学博士学位论文)*. **2007**.
- [11] WANG Ai-Juan(王爱娟). *Thesis for the Doctorate of Shandong University(山东大学博士学位论文)*. **2009**.
- [12] Posner A, Betts S F. *Acc. Chem. Res.*, **1975**,**8**:273-281

- [13]Dekker R J, Van Blitterswijk C A, De Bruijn J D, et al. *Biomaterials*, **2005**,**26**:5231-5239
- [14]Hakimimehr D, Liu D M, Troczynski T. *Biomaterials*, **2005**,**26**:7297-7303
- [15]Tao J J, Pan H H, Wang J R, et al. *J. Phys. Chem. C*, **2008**,**112**:14929-14933
- [16]Kim C W, Yun Y P, Lee H J, et al. *J. Control. Release*, **2010**,**147**:45-53
- [17]Dorozhkin S V. *Acta Biomaterialia*, **2010**,**6**:4457-4475
- [18]Viswanath B, Ravishankar N. *Biomaterials*, **2008**,**29**:4855-4863
- [19]Tadic D, Peters F, Epple M. *Biomaterials*, **2002**,**23**:2553-2559
- [20]Senya I, Akira O, Nobuyuki O. *US Patent*, 5205928, **1993**.
- [21]GUO Guang-Sheng(郭广生), SUN Yu-Xiu(孙玉秀), WANG Zhi-Hua (王志华), et al. *J. Beijing University Chem. Tech. (Beijing Huagong Daxue Xuebao)*, **2004**,**4**:78-81
- [22]Bouyer E, Gitzhofer F, Boulos M I. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **2000**,**11**:523-531