

# 纳米级羟基磷灰石粒子的可控制备

郭广生 孙玉绣 王志华 郭洪猷

(北京化工大学可控化学反应科学与技术基础教育部重点实验室,北京 100029)

**摘要:**文中以硝酸钙和磷酸氢二铵作为前驱体,在水溶液体系中成功合成出纳米级羟基磷灰石粒子。研究了溶液的pH值、陈化时间、反应温度、热处理温度、Ca/P摩尔比、加料方式及速度等因素对所制得粒子颗粒大小、晶型、分散度、纯度等性能的影响,探索出制备纳米级羟基磷灰石粒子简单的工艺条件,基本实现了纳米级羟基磷灰石粒子的可控制备。

**关键词:**羟基磷灰石;可控制备;纳米粒子

**中图分类号:** TQ174.1

羟基磷灰石的化学式为  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , 简称为 HAP。羟基磷灰石是目前齿科和骨科临床上对破损牙和骨修复所常用的重要生物活性替代材料,而且它还应用于电子、表面科学以及药物缓释等领域。然而,目前这类骨植入材料因强度偏低,尤其是脆性太大尚难应用于人体承载部位<sup>[1]</sup>。近年来,人们逐渐认识到许多材料细化到纳米量级性能可能发生突变,包括某些机械性能<sup>[2]</sup>。Wang M 等<sup>[3]</sup>发现 HAP 颗粒越小,骨植入体的扭转模量、拉伸模量和拉伸强度就越高,疲劳抗力也相应提高。所以使用纳米级 HAP 将有利于改善骨植入体的力学性能。另外,羟基磷灰石纳米粉体对不同癌细胞尚有一定的抑制作用<sup>[4]</sup>,并有望提高骨缺陷填充的愈合速度,因此制备出纳米级羟基磷灰石具有实用价值和很好的应用前景。本文通过大量的实验研究,较全面地对影响 HAP 粒子生成的各种主要因素进行了深入的研究探讨,基本实现了纳米级 HAP 的可控制备。

## 1 实验内容

### 1.1 主要试剂和仪器

**1.1.1 主要试剂** 硝酸钙,分析纯,北京益利精细化学品有限公司;磷酸氢二铵,分析纯,北京化工厂;25%氨水,北京化工厂。

**1.1.2 主要仪器** XK97-2 型双向恒温搅拌器,姜堰市新康区医疗器械有限公司;pHS-25 型酸度计,上海伟业仪器厂;日立 H-800 型透射电子显微镜,日本日立公司;D/max2500VB2+/PC 型 X 射线衍射仪,日本理学公司;LDZ5-2 型低速自动平衡离心机,北京医用离心机厂。

### 1.2 实验方法

将 50 mL 一定浓度的  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  水溶液置于烧杯中,在剧烈搅拌的条件下将 50 mL 0.3 mol/L 的  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  溶液迅速加入  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  溶液中,用精密 pH 计在线检测溶液的 pH 值,用 25%氨水调节体系的 pH 值使其恒定在 10.6 左右,反应至体系的 pH 值不再变化,停止搅拌,恒温水浴中陈化,离心分离,二次去离子水洗涤至中性,再用无水乙醇洗涤,80℃干燥 12 h,650℃下煅烧 6 h,即得晶型完整、分散均匀的纳米级 HAP。

### 1.3 样品性能测试

用 X 射线衍射仪确定粒子的晶型、纯度及组成。

## 2 实验结果及讨论

### 2.1 反应温度

图 1 为  $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 2$ , pH = 11, 反应 24 h, 650℃热处理,不同反应温度下的样品对比。由图可知 13℃时所得最终产品为单斜  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、六方  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  以及 HAP 的混合物。23℃时产品大多为 HAP,只有极少量六方  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 。25℃及 40℃时产品均为纯 HAP,并且 40℃产品结晶度高于 25℃时的产品。无定型磷酸钙(ACP)经热处理后转变为

收稿日期: 2004-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20271006)

第一作者: 男,1963年生,教授

E-mail: guogs@mail.buct.edu.cn

磷酸三钙、缺钙羟基磷灰石 (DAP) 经热处理后分解为 HAP 和磷酸三钙的混合物<sup>[5]</sup>。因此根据 XRD 图谱分析可知: 在较低温度 (13 °C) 时发生 ACP → DAP, 反应生成的是 ACP 和 DAP 的混合物; 温度升高但是低于室温 (23 °C) 时发生 ACP → DAP → HAP, 温度升高转化速率大大增加, 反应主产物为无定型 HAP 和少量 DAP; 当温度高于室温 (25 °C 和 40 °C) 时, 经过 24 h 反应后, 产品均为无定型 HAP, 但在 40 °C 时所得 HAP 产率最高。

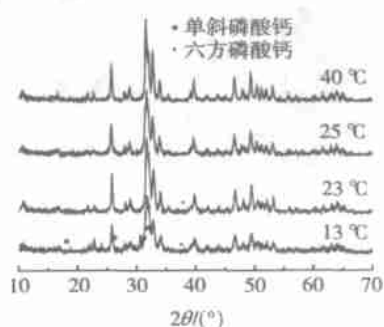


图 1 不同反应温度粉末样品 650 °C 处理后 XRD 图

Fig. 1 XRD patterns of HAP at different temperatures

本实验研究中采用 25 % 氨水调节体系 pH 值, 由于温度选择太高氨水挥发严重, 不利于 HAP 的生成; Bouyer E 等人<sup>[6]</sup>研究发现: 合成高纯度单晶体的纳米 HAP 的最佳温度应低于 60 °C, 体系的 pH 值大于 10。因而在本实验研究中, 确定最佳反应温度为 40 °C。

## 2.2 陈化时间

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  混和首先生成磷酸八钙 OCP ( $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), OCP 极不稳定迅速转化成无定型磷酸钙 ACP ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ), 再由 ACP 转化成缺钙羟基磷灰石 DAP ( $\text{Ca}_{10-z}(\text{HPO}_4)_z(\text{PO}_4)_{6-z}(\text{OH})_{2-z} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ), 最后由 DAP 转化为 HAP 这一系列的转化需要一定的熟化时间, 而且反应时析出的晶核长大较慢, 同样也需要一定的时间。沉淀反应后经过一定时间的陈化, 能确保反应完全, 从而获得符合化学计量的 HAP 粒子。转化过程可简单表示为  $\text{OCP} \rightarrow \text{ACP} \rightarrow \text{DAP} \rightarrow \text{HAP}$ <sup>[7]</sup>。

由图 2 可知, 在  $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 2$ ,  $\text{pH} = 10.6$ , 反应温度为 40 °C, 650 °C 热处理条件下, 反应 0.1 h 后, 所得产物为 ACP, 说明没有发生 ACP → DAP; 当反应 1 h 时, 所得产物为 ACP 和 DAP 混合物, 说明发生了 ACP → DAP, 但是没有发生 DAP → HAP; 当反应 2 h 时, 产物为无定型 HAP, 说明发生 DAP

HAP 且转化完全, 但是结晶度较差, 晶型不完整; 反应 4 h 后, 最终产物是晶型完整结晶度高的纯 HAP, 111 (22.842 °), 002 (25.875 °), 210 (28.895 °), 300 (32.867 °) 等晶面的衍射强度明显增大, 这说明 HAP 结晶程度随反应时间延长逐渐趋于完整。

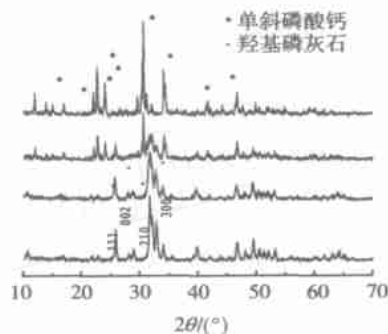


图 2 不同陈化时间下产品 HAP 的 XRD 图

Fig. 2 XRD patterns of HAP with different aging time

此外, 陈化时间和反应温度密切相关, 如图 3 所示, 不同反应温度需要不同陈化时间, 反应温度越高则需要的陈化时间会相应的缩短。

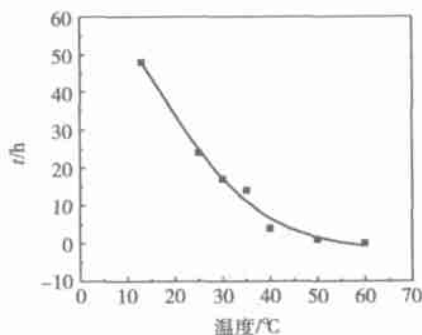


图 3 反应温度与陈化时间的关系

Fig. 3 Correlation between temperature and aging time

## 2.3 溶液的 pH 值

磷酸钙盐可以以多种化合物形式存在, 当浓度, 压力一定时, 这些化合物的具体形式依赖于反应温度和 pH 值, 并且在 25 °C 下, 当  $\text{pH} > 4.2$  时各种磷酸的钙盐中 HAP 的溶解度最小<sup>[8]</sup>。图 4 为 25 °C 下,  $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1.67$ , 反应 24 h, 不同 pH 值下产物样品的 XRD 图谱。

由图 4 可知, 溶液 pH 值对产物晶型有明显影响, 当 pH 分别为 9.02, 10.6, 11.3, 12.0 时, 最终产物 XRD 图谱均为羟基磷灰石的特征峰, 但 211, 300, 002 晶面衍射强度比由于晶体取向不同而发生变化。随着 pH 值的增大, 002, 211 晶面的衍射强度也增强, 002 晶面强度变化更明显些; 300 晶面的衍

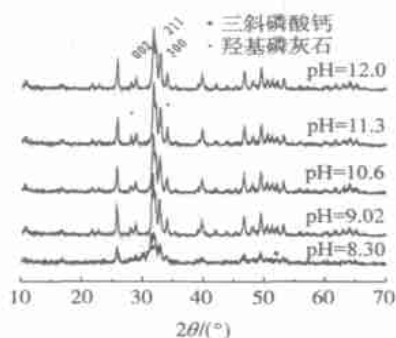


图4 不同pH值下650 °C热处理后样品XRD图

Fig. 4 XRD patterns of HAP at different pH values

射强度在  $\text{pH} < 10.6$  时,随  $\text{pH}$  值增大而增强, $\text{pH} > 10.6$  时,随  $\text{pH}$  值增大而逐渐变弱; $\text{pH} = 10.6$  时达到最大衍射强度,此时产品结晶度最好。当  $\text{pH}$  值太低( $\text{pH} = 8.3$ )时,所得最终产品为三斜磷酸氢钙和羟基磷灰石的混合物,并且结晶度很低。

由ACP转化成DAP的过程需要一定的  $\text{H}^+$  浓度, $\text{pH}$  值升高会减缓ACP→DAP的进行,而DAP转化成HAP需要较高 $\text{pH}$ 值,以补充所需  $\text{OH}^-$ , $\text{pH}$  值增大会加速DAP→HAP的进行。曾有人<sup>[9]</sup>研究并得出结论:ACP向HAP转化的速率,在 $\text{pH}$ 值7~10范围内,速率随 $\text{pH}$ 值增大而增大,而当 $\text{pH} > 10$ 时,速率随 $\text{pH}$ 值增大而减小。

因此选择一个最佳 $\text{pH}$ 值范围是很有必要的,实验结果表明,在 $\text{pH} = 10 \sim 11$ 范围内,24 h后收集到产物为晶型完整、分散均匀的纯HAP粒子,本实验采用 $(10.6 \pm 0.05)$ 为最佳 $\text{pH}$ 值。

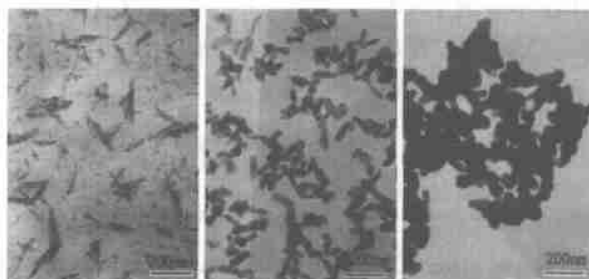
#### 2.4 热处理温度

无定型物转变为结晶体是通过热处理来实现的,由于纳米级粉体的颗粒粒径小,相变驱动力高,扩散距离短,因而相变温度降低,根据烧结扩散机理,增强的扩散能力所产生的结构可以使纳米结构材料的烧结温度大大的降低。

如图5所示,(a)为未经热处理过的HAP粉体,颗粒细小,分散均匀;由(b),(c)可看出,经过热处理后,粒子结晶度明显变好但是有团聚现象发生,温度越高团聚的越严重。经过650 °C热处理后HAP粒子仍可保持良好分散性且呈棒状,直径约为40~50 nm;经过800 °C热处理后粒子团聚较严重。

由于HAP在高温下是否会分解与其组成是否符合化学计量比有很大关系,如果符合化学计量比( $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1.67$ ),则不易发生分解,否则很易

分解<sup>[10]</sup>。当HAP样品经1000 °C和1100 °C高温处理2 h后,并没有发生分解,仍为纯HAP,说明本实验制备的HAP的 $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 1.67$ 。但是此时粒子粒径明显增大,团聚很严重。本文采用650 °C为最佳热处理温度,此时所得产物晶型完整、分散均匀、粒子无明显团聚。



(a) 未经热处理 (b) 650 (c) 800

图5 不同热处理条件下HAP的TEM图

Fig. 5 TEM micrographs of HAP samples at different sintering temperatures

#### 2.5 溶液Ca-P摩尔比

在40 °C, $\text{pH} = 10.6$ ,反应4 h,650 °C下煅烧6 h等相同实验条件下,改变Ca-P摩尔比,进行实验。如图6所示,Ca-P摩尔比越高,即 $\text{Ca}^{2+}$ 含量越大,则在相同反应时间内,粒子结晶度越好,衍射峰强度越大;但是Ca-P摩尔比太大, $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 2.2$ 时,则最终产物中出现六方 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 杂质。

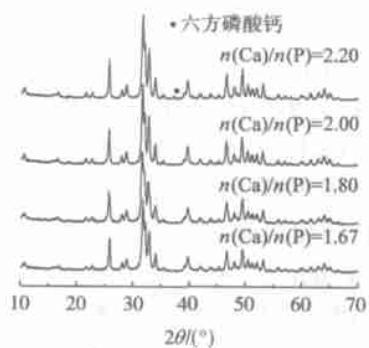


图6 不同Ca-P摩尔比下所得粉末样品XRD图

Fig. 6 XRD patterns of HAP powders at different Ca-P mole ratios

此外,在含有HAP的溶液中有更多的 $\text{Ca}^{2+}$ 时,则HAP的表面会结合更多的 $\text{Ca}^{2+}$ ,具备更多的正电荷吸附特性,HAP微粒在其悬浮液中的相互作用力将主要表现为排斥力,因而Ca-P摩尔比越高,越有利于阻止粒子团聚的发生。因此,本实验采用 $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 2.0$ 为最佳Ca-P摩尔比。

## 2.6 加料方式及速度

调节加料速度的大小是使反应体系维持一定的 pH 值,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  混和生成的是 ACP, 由 ACP 再转化成 HAP 是需要一段时间的, 这段时间称之为诱导期。通过实验发现, 采用直接混和的加料方式, 在诱导期前期, 再调节体系的 pH 值, 仍可得到理想的 HAP 粉末。但必须注意两点: 1) 先将两个反应溶液调成强碱性是非常有必要的, 只要保证两溶液共混后体系 pH 值变化尽可能小, 仍为碱性, 则再在诱导期内调节体系 pH 值达一定值, 就能生成晶型完整、分散均匀的纳米级 HAP 粉末。但是在调节  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  溶液 pH 值时要注意, pH 值不能调得过高, 否则会出现白色絮状沉淀, 此沉淀物易溶于水, 不易溶于无水乙醇, 经 X 射线衍射图谱分析鉴定为  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  的混合物。一般在 30 时, 当  $\text{pH} > 10.5$  就会出现白色絮状沉淀, 在此情况下所得最终产品为三斜  $\text{CaHPO}_4$  和 HAP 的混合物。2) 必须在剧烈搅拌下混和两反应液, 在本实验研究中, 采用 1 200 r/min 的转速, 搅拌的速度越大, 则可使体系混和及均匀分散, 也可促进界面上的传质与传热, 瞬间成核的粒子越多, 则在一定量的反应物体系中, 粒子的尺寸就越小, 有利于生成纳米级 HAP。但是搅拌速度增大成核粒子间碰撞机会也增大, 粒子间摩擦变得更加频繁, 粒子表面能增大, 则粒子更易团聚, 因此选择一确定的搅拌速度也是很必要的。

## 3 结论

HAP 粒子生成的最佳实验条件  $\text{pH} = 10.6$ ,  $n(\text{Ca})/n(\text{P}) = 2.0, 40$  反应温度, 4 h 反应时间, 80 干燥 12 h, 650 煅烧 6 h。在此条件下, 可得到

粒度小、分散均匀、晶型完整的 HAP, 最终基本实现了纳米级 HAP 粒子的可控制备。

## 参 考 文 献

- [1] Teraoka K, Ito A, Onumn K, *et al.* Bening strength of synthetic OH-carbonated hydroxyapatite single crystals [J]. *J Biomed Mater Res*, 1997, 34(2): 269 - 272
- [2] 韩顺昌. 纳米材料的结构特性及其表征[J]. *材料开发与应用*, 1998, 11(1): 38 - 43
- [3] Wang M, Joseph R, Bonfield W. Hydroxyapatite-polyethylene composites for bone substitution: effects of ceramic particle size and morphology [J]. *Biomater*, 1998, 19(24): 2357 - 2366
- [4] 张士成. 羟基磷灰石超微粉对癌细胞作用初探[D]. [博士学位论文]. 武汉: 武汉工业大学, 1996, 21 - 29
- [5] Monma H, Ueno S, Kanazawa T. Properties of hydroxyapatite prepared by the hydrolysis of tricalcium phosphate[J]. *J Chem Tech Biotechnol*, 1981, 31(1): 15 - 24
- [6] Bouyer E, Gtzhof F, Boulos M I. Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension [J]. *J Mater Sci: Mater Med*, 2000, 11(8): 523 - 531
- [7] Lazic S. Microcrystalline hydroxyapatite formation from alkaline solution [J]. *Journal of Crystal Growth*, 1995, 147(1 - 2): 147 - 154
- [8] Brown W E, Chow L C. Combinations of sparingly soluble calcium phosphates in slurries and paste as mineralizers and cements[P]. USA, 4612053. 1986
- [9] Meyer J L, Weatherall C C. Amorphous to crystalline calcium phosphate phase transformation at elevated pH [J]. *J Colloid Interf Sci*, 1982, 89(1): 257 - 267
- [10] Ahn E S, Geason N J, Nakahira A, *et al.* Nanostructure processing of hydroxyapatite-based bioceramics[J]. *Nano Lett*, 2001, 1(3): 149 - 153

# Controllable preparation of nano-particles of hydroxyapatite

Guo Guang-sheng Sun Yu-xiu Wang Zhi-hua Guo Hong-you

(The Key Laboratory of Science and Technology of Controllable Chemical Reactions, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** In this study, hydroxyapatite nano-particles were controllably synthesized in an aqueous solution system, in which calcium nitrate and diammonium hydrogen phosphate were used as precursors. The effects of pH value, aging time, reaction temperature, sintering temperature, Ca-P mole ratio, the way and the rate of addition of the reactants on the particle size, particle size distribution, purity and crystalline were studied. The simplest way to realize the controllable preparation of hydroxyapatite nano-particles was found out.

**Key words:** hydroxyapatite; controllable preparation; nano-particles

(责任编辑 曾宪玉)