

In Hydrothermal Synthesis of Hydroxyapatite Microspheres with Polyvinylpyrrolidone as Template

Yan Dou, Feng Cao, Yan-bao Li, Dong-xu Li

College of Materials Science and Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing, China Email: douyan_1985@126.com

Abstract: Hydroxyapatite (HA) microspheres were synthesized using a homogeneous precipitation method under hydrothermal conditions, and using polyvinylpyrrolidone (PVP) as template and Ca $(NO_3)_2$ ·4H₂O and $(NH_4)_2$ HPO₄ as reagents. The effect of hydroxythermal reaction temperature and template agent concentration on the morphology and particle size of HA microspheres was studied. The chemical composition, crystal structure, morphology of the obtained sample were characterized by X-ray powder diffraction analysis (XRD), scanning electron microscopy (SEM) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). The results indicate that the presence of PVP changed the growth pattern of HA crystallites. The building units of HA microspheres were crystals shaped in needle flake. Both the morphology and particle size could be controlled by adjusting the PVP concentration and hydroxythermal reaction temperature.

Keywords: hydrothermal; Hydroxyapatite (HA); microspheres; polyvinylpyrrolidone (PVP)

水热条件下以聚乙烯吡咯烷酮为模板 制备羟基磷灰石微球

窦 妍,曹 丰,李延报,李东旭

南京工业大学 材料科学与工程学院,江苏 南京,中国,210009 Email: douyan 1985@126.com

摘 要:本文采用在水热条件下的均相沉淀法,以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为模板,Ca(NO₃)₂·4H₂O 和 (NH₄)₂HPO₄ 为原料,合成了羟基磷灰石(HA)微球,研究了模板剂浓度和水热反应温度对 HA 微球形貌 和粒径大小的影响。采用 X 射线衍射(XRD)、扫描电子显微镜(SEM)、傅立叶变换红外吸收光谱(FTIR) 对所制得样品的化学组成、晶体结构以及颗粒形貌等进行了表征。结果表明,PVP 的加入改变了 HA 晶体的生长方式,颗粒是由针片状晶体组成的微球; HA 颗粒的形貌和粒径大小可以通过调节 PVP 浓 度和水热反应温度来控制。

关键词:水热;羟基磷灰石;微球;聚乙烯吡咯烷酮

1 引言

羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) 是微溶于水的弱碱性(pH=7~9)磷酸钙盐,属于六方晶 系,是一类具有良好的生物活性、生物相容性和吸附 性能的无机材料。广泛应用于人体硬组织的替代和修 复、生物大分子的分离,纯化以及重金属离子的吸附 和回收等。天然羟基磷灰石以针状形式存在于人体和 动物的骨骼、牙齿等硬组织中,而人工合成的羟基磷 灰石形状有棒状、针状、片状和球状等。不规则的针

基金项目:应力条件下构建分级结构的蚕丝丝素蛋白/磷酸钙仿生骨修复材料,国家自然科学基金,编号 50802042

状、片状形态存在脆性高、力学性能差、容易在人体 内引起炎症等缺点,而粒径在微米级的羟基磷灰石微 球相对于针状、片状等形态,具有流动性好、形态规 则、亲和性好、在生物体内易吸收和游走等优点。这 些特点使羟基磷灰石微球在药物缓释载体^[1],生物分 离介质^[2],环境吸附功能材料^[3]等方面具有更广阔的应 用前景。

聚合物具有独特的分子结构,作为有机模板剂能 够与许多物质特别是含羟基、羧基、氨基等官能团的 化合物生成固态络合物,而且能够诱导晶体的定向生 长,在一定程度上对微粒起到表面修饰和控制作用。 采用 β-环糊精^[4]、聚苯乙烯磺酸钠^[5]、聚丙烯酰胺^[6]、 聚乙烯吡咯烷酮^[7]等作为模板剂对 HA 颗粒的大小和 表面形貌进行控制的研究已有报道。但在水热条件下 通过均相沉淀法,采用聚乙烯吡咯烷酮为模板剂合成 HA 微球尚未见报道。

聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinylpyrrolidone, PVP)是一 种重要的非离子型水溶性高分子聚合物,除了具有水 溶性高分子的一般性质,如溶解性、成膜性、黏结性、 增容性、凝聚作用等,还具有优良的生物相容性、生 理惰性和与许多无机、有机、高分子化合物结合的能 力^[8],对人体安全无毒,对皮肤和组织也无刺激性。 而且,PVP 在水溶液中独特的立体化学构象会对 HA 晶体的定向生长起到一定的诱导作用,在一定程度上 可以进行表面修饰和控制。因此,本文采用聚乙烯吡 咯烷酮为模板剂,Ca(NO₃)2·4H₂O 和(NH₄)₂HPO₄ 为反 应物,在水热条件下均相沉淀合成了 HA 微球。并研 究了不同 PVP 浓度、不同水热反应温度对 HA 形貌和 粒径大小的影响,并对其生长机制进行了初步探讨。

2 实验

2.1 原料

硝酸钙 (Ca(NO₃)₂·4H₂O), 磷酸氢二铵 ((NH₄)₂HPO₄),尿素,购自汕头市西陇化工厂有限公司,无水乙醇购自无锡市亚盛化工有限公司,以上试 剂均为分析纯。聚乙烯吡咯烷酮(K30)购自国药集 团化学试剂有限公司。

2.2 样品的制备

根据 HA 的化学计量(Ca/P=1.67),将 0.4 mmol 的 Ca(NO₃)₂·4H₂O 和 0.24 mmol 的(NH₄)₂HPO₄先溶于 20 mL 的去离子水中,然后加入一定量的尿素,磁力搅 拌 0.5 h 后,加入 20 mL 配制好的 PVP 溶液,再将上 述混合溶液移入聚四氟乙烯水热反应釜内衬中。然后 将水热反应釜置于烘箱中反应 12 h 后取出,对所得反 应物进行多次的水洗和醇洗,最后烘干得到产物。

具体的实验方案如下表:

2.3 测试与表征

用 X 射线衍射仪(Rigaku D/max-RB 型, Kα 铜靶、 固体探测器、步进 0.02°/min,测量范围 15°~80°)检测 产物晶相;用傅立叶变换红外/拉曼光谱仪(Nexus670, 美国 Nicolet 公司)检测产物的化学基团组成,测试条 件为扫描范围 400~4000 cm⁻¹,分辨率为 2 cm⁻¹,扫描

Table 1. Experimental conditions of synthesized samples 表 1. 合成样品的实验条件

样品编号	PVP(wt%)	水热反应温度(℃)
Al	0	180
A2	1	180
A3	2	180
A4	3	180
A5	4	180
A6	5	180
A7	6	180
A8	8	180
A9	10	180
A10	12	180
B1	8	120
B2	8	140
B3	8	160



Figure 1. XRD patterns of obtained samples in different concentration of PVP(see details in Table 1) 图 1.不同 PVP 浓度条件下合成产物的 XRD 谱图

次数为 20;用扫描电镜(FEI quanta 200 型,加速电压 15 KV)观察产物的形貌。

3 结果与讨论

3.1 模板剂浓度对产物的影响

图 1 为水热反应温度在 180 ℃时不同 PVP 质量浓 度下产物的 XRD 图。从图中可以看出,所有产物的 XRD 谱线均具有 HA 的特征衍射峰,与标准卡片 (JCPDS 09-432)相一致。加入不同质量浓度的 PVP 后, 各衍射峰的位置与不加 PVP 时的衍射峰对应较好,说 明 PVP 的加入并未影响产物 HA 相的纯度。还可以看 出,不同样品的衍射峰相对强度有所不同,从样品 A1 到 A5,(300)晶面的衍射峰相对强度是增加的,而(202) 和(002)晶面的衍射峰相对强度是减弱的,尤其是样品 A8,(300)晶面的衍射峰相对强度高于(211)和(112)晶 面,而(202)和(002)晶面的衍射峰相对强度。于(211)和(112)晶 面,而(202)和(002)晶面的衍射峰相对强度。新从不 规则的片状发展到针片状,再发展到组成 HA 微球的 针状结构单元。可见,衍射峰相对强度的不同是伴随 着 HA 形态的变化而变化的。因此, PVP 质量浓度的 增加促进了羟基磷灰石(300)方向的生长,同时抑制了 (202)和(002)晶面的晶体生长。但随着 PVP 浓度的进 一步提高,(202)和(002)晶面的衍射峰相对强度又重新 增强,(300)晶面衍射相对强度有所减弱。综上所述, 不同制备条件下获得样品的 XRD 衍射峰相对强度的 不同,代表了不同晶体形貌的形成。

根据 XRD 图,通过下面的公式计算 HA 结晶度^[9]。

$$X_{c} = 1 - \frac{V_{D11}/100}{I_{D00}}$$
 (1)

根据公式(1),式中 I₂₀₂是晶面(202)衍射峰强度, Y_{211/202} 是晶面(211)和晶面(202)衍射峰之间的强度 比,计算出不同 PVP 质量浓度下合成的 HA 结晶度, 结果如下:

从表 2 可以看出,水热条件下制备出的产物结晶 度都较高,而且结晶度随着 PVP 质量浓度的增大呈现 先下降后上升的趋势,在没有加入 PVP 时的结晶度最 高。可见, PVP 的加入虽然对 HA 的纯度没有影响, 但对 HA 的结晶度还是有一定影响的,会使 HA 的结 晶度有所降低。这可能是由于 PVP 在质量浓度较低时, 其高分子链得以伸展,占据了 HA 晶体一定的生长空 间,从而阻碍了其生长导致了 HA 结晶度的降低;但 随着 PVP 质量浓度的提高, PVP 高分子链自行交联成 立体网状结构,HA 在其分子链上占据成核生长点,向四周生长,从而结晶度又有所提高,但仍然低于未添加 PVP 时的结晶度。这一实验结果表明,可以通过调节 PVP 质量浓度来制备不同结晶度的 HA 产物,从而满足不同应用的需要。

图 2 为水热反应温度 180 ℃时, PVP 质量浓度分 别在 0, 3%, 5%, 8%时的 SEM 图。图中可以看出, 在没有添加 PVP 时, 生成的多为一些没有特定形貌的 絮状物,和一些片状产物,并没有形成微球;在 PVP 质量浓度为3%时,生成的多为针片状产物,有部分组 成微球,但数量较少,微球的粒径也较大,结构较为 松散;在 PVP 质量浓度为 5%时,生成微球的数量有 所增多,粒径也有所减小,但组成微球的结构单元多 为片状晶体,组成单个微球的结构单元数量也不多, 微球形貌不是很规则。同时还存在着许多较长的碎片, 可能是由于 PVP 质量浓度不是很高, 部分 PVP 分子 链延展成线状,诱导 HA 生成较长的片状产物;在 PVP 质量浓度为8%时,生成的多为球状产物,微球的粒径 也有所减小,组成单个微球结构单元数量的增多也使 得微球更加紧密,形状也更为规则。原因可能是随着 PVP 质量浓度的提高,其高分子链交联成立体网状结 构,而 PVP 分子结构中的内酰胺是强极性基团,具有

Table 2. The crystallinity of HA in different concentration of PVP 表 2. 不同 PVP 浓度条件下合成的 HA 结晶度

样品号	A1	A2	A3	A5	A7	A8	A9	A10
Xc	0.9962	0.9938	0.9931	0.9920	0.9948	0.9928	0.9952	0.9945









Figure 2. SEM micrographs of obtained samples in different concentration of PVP (a sample A1,b sample A4,c sample A6,d sample A8) 图 2.不同 PVP 浓度下产物的 SEM 图(a 为样品 A1,b 为样品 A4,c 为样品 A6,d 为样品 A8)

亲水作用,因此能够将溶液中形成的 HA 晶核中各个 晶面的羟基从不同方向吸附在聚合高分子链上,或者 吸附溶液中的 OH 形成 HA 晶核。然后 HA 晶核在 PVP 高分子链的诱导下朝各个方向生长,从而形成了由针 状晶体组成 HA 微球的特殊结构。

图 3 为水热反应温度 180℃时,不同 PVP 质量浓 度时的 FTIR 谱图。图中所有的 FTIR 谱图在 1030、961、 600、562 cm⁻¹处都显示了 PO₄³⁻的振动峰;在 1456、 873 cm⁻¹处检测到了 CO₃²⁻的振动峰,但是峰强很弱, 说明有小部分 CO₃²⁻取代了 PO₄³⁻进入了 HA 晶格。 CO₃²⁻的存在可能是由于尿素的水解产物碳酸盐类的 存在,或者反应物在溶解、搅拌、反应等过程中碱性 溶液吸收了空气中的 CO₂生成了 CO₃²⁻并参与了反应, 在 HA 晶体中是可以允许一定数量的碳酸盐离子渗入 的;在 3421 cm⁻¹处有很宽的 OH和水的结合峰,除此 之外,在 1646 cm⁻¹处也有属于 H₂O 的吸收峰,它们 都是由结晶水分子的伸缩振动和弯曲振动所产生的。

PVP 质量浓度的改变使得峰强有明显的变化。在添加的 PVP 质量浓度为 3%时,1030 cm⁻¹处的 PO₄³⁻ 吸收峰的相对强度与不添加 PVP 相比,明显强度变弱,表明 PVP 的加入降低了 HA 的结晶度。但随着 PVP 质量浓度的增大,PO₄³⁻基团的吸收峰相对强度又开始变强,这与通过 XRD 图谱计算得出的 HA 结晶度的变化趋势一致。

3.2 不同水热反应温度对产物的影响

图 4 为 PVP 质量浓度(8%)一定,水热反应温度不

同时的 SEM 图。从图中可以看出,在 120 ℃时,组成 微球的结构单元为细长的片状,由于组成微球的结构 单元长短不一导致微球的形状不是很规则,微球的平 均粒径在 20 µm 左右;在 140 ℃时,微球的平均粒径 明显增大,在 25 µm 左右,组成单个微球的结构单元 数量也明显增多,微球变得较为密实,还出现了部分 较宽的片状单元组成的微球;在 160 ℃时,微球平均 粒径在 20 µm 左右,组成微球的结构单元同样为细长 的片状结构;180 ℃时,微球的平均粒径明显减小, 在 10 µm 左右,平均直径的减小是由于组成微球的结 构单元的缩短,微球在尺寸和表面光滑性上也更加的 均一,与前三个温度下制备的 HA 微球从形貌上来看, 更加密实,微球形状也更为规则。根据结晶动力学,











Figure 4. SEM micrographs of products synthesized in different hydroxythermal reaction temperature (a sample B1,b sample B2,c sample B3,d sample A8)

图 4.不同水热反应温度下合成产物的 SEM 图 (a 为样品 B1, b 为样品 B2, c 为样品 B3, d 为样品 A8)

反应温度的提高会使晶核形成的数量减少,同时,晶体在较高的温度下生长速度较快,因此,在较高的反应温度下会获得尺寸较大的晶粒。但是从 SEM 图中可以看出,在 180℃时制备获得的 HA 微球尺寸最小,组成微球的结构单元也是较为细小的针状晶体,微球结构也更为密实,原因可能是温度影响了尿素的分解速度从而影响到 HA 的成核和结晶过程。水热反应温度较低时,会导致尿素水解变得缓慢,羟基离子浓度也会较低,即达到一个更低的饱和度,这种情况下会有较少的核在沉淀过程中形成,晶体会长得较大,尺寸也不会均匀^[10]。







图5为PVP加入量为8 wt%时在不同水热反应温度 下的FTIR图谱,出现在低波数区域的吸收带1030、 961、600、562 cm⁻¹都归于HA的PO₄³⁻基团;在1456、 873 cm⁻¹处的是CO₃²⁻的振动峰,因此,在不同水热反 应温度条件下制备的样品也都为碳酸盐HA微晶。从 120 ℃、140 ℃、160 ℃、180 ℃四个温度点下的谱图 对比可以看出,温度的改变并没有产生峰形和峰位上 的变化。说明水热反应温度的改变并没有对产物相产 生影响。

3.3 反应机理初探

本实验中 HA 是通过尿素在水热条件下的水解来 制备的,是一个典型的均相沉淀法。在水热均相沉淀 合成中发生的反应主要有:

$CO(NH_2)_2+H_2O \rightarrow CO_2+2NH_3$	(1)
$NH_3+H_2O \rightarrow NH_4^++OH^-$	(2)

 $10Ca^{2+}+6HPO_4^{2-}+8OH^{-}\rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2+6H_2O$ (3)

当反应溶液中没有添加 PVP 时, Ca(NO3)2·4H2O 溶于水后释放出来的Ca²⁺与(NH₄)₂HPO₄溶于水后释放 出来的 HPO₄²在碱性环境下反应生成 HA。由于 HA 属于六方晶系,由晶体固有生长习性导致晶体优先沿 着[001]方向生长为不规则的针片状晶体,从上文的 SEM 图中可以看出,在没有添加 PVP 时,生成的多 为一些针片状产物。随着不同浓度 PVP 溶液的加入, HA 颗粒形貌也随之发生了变化,这可能与 PVP 在溶 液中特殊的立体化学构象有关。PVP 溶于水溶液时会 形成线型或者环状^[11],随着浓度的增加,PVP 高分子 链会交联成立体网状结构。而 PVP 分子结构中的内酰 胺是强极性基团,具有亲水作用,因此能够将溶液中 形成的 HA 晶核中各个晶面的羟基从不同方向吸附在 聚合高分子链上,或者吸附溶液中的 OH 形成 HA 晶 核。在 PVP 浓度较低时,高分子链会延展成线型,诱 导HA沿着针片状生长;随着PVP浓度的提高,高分 子链逐渐交联成立体网状结构, HA 晶核也在 PVP 的诱导下,在交联的 PVP 高分子链上生长成针片状晶 体,最终形成由针片状结构单元组成的微球。

4 结论

采用水热条件下的均相沉淀法,以 PVP 为模板 制备出了 HA 微球。水热法制备获得的 HA 结晶度较高, PVP 的加入会降低 HA 的结晶度,但对 HA 的纯 度没有影响,不会引入杂质相; PVP 的加入有效的调 控了 HA 的表面形貌和颗粒大小,随着 PVP 质量浓度

的提高,形成的 HA 微球也更为规则;水热温度也会 影响 HA 微球表面形貌和粒径大小,原因可能是由于 水热反应温度影响了尿素的水解速度,从而对 HA 的 成核、结晶产生影响;综合水热反应温度和 PVP 质量 浓度两个影响因素,在水热反应温度为 180 ℃, PVP 加入量为 8 wt%时,得到的 HA 微球更为规则,平均 粒径在 10 μm 左右。

References (参考文献)

- Wang X.D., Wang Y.J., Wei K., et al. Drug Distribution Within Poly(e-Caprolactone)/Hydroxyapatite Nanoparticle Composite Microspheres and in Vitro Release. [J]. Chinese Ceramic Society, 2008, 36(9): 1225-1230.
 王旭东, 王迎军,魏坤,等. 聚己内酯/纳米羟基磷灰石复合 微球中的药物分布及体外释放. [J]. 硅酸盐学报, 2008, 36(9): 1225-1230.
- [2] Tung M.S., O'Farrell T.J.. Effect of Ethanol on the Formation of Calcium Phosphates, Colloids and Surfaces, 1996, 110: 191-198.
- [3] Wang B., Liu D.J.. Applications of Hydroxyapatite Chromatography in the Separation and Purification of Biomolecules. [J]. Chin J Pharm Anal, 2008, 28(6): 1009-1013. 王斌,刘道杰. 羟基磷灰石色谱在生物分子分离中的应用. [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(6): 1009-1013.
- [4] Qiu C.F., Xiao X.F., Liu F., et al. Biomimetic Synthesis of Spherical Hydroxyapatite with β-cyclodextrin as Template. [J]. Synthetic Crystals, 2007, 36(6): 1390-1394.
 邱超凡,肖秀峰,刘芳,等.β-环糊精为模板控制合成球状羟 基磷灰石. [J]. 人工晶体学报, 2007, 36(6): 1390-1394.
- [5] Wang Y.S., Hassan M.S., Gunawan P., et al. Polyelectrolyte mediated formation of hydroxyapatite microspheres of controlled size and hierarchical structure. [J]. Colloid and Interface Science, 2009, 339:69-77.
- [6] Liu X.P., Jiang Y.B., Xiao L.R., et al. Synthesis of Hydroxyapatite with Polyacryalamide as Template. [J]. Chemical Research and Application, 2009,21(9): 1241-1244. 刘欣萍,蒋亚斌,肖荔人,等. 聚丙烯酰胺为模板合成羟基 磷灰石的研究. [J]. 化学研究与应用, 2009, 21(9): 1241-1244.
- [7] Qiu C.F., Xiao X.F., Liu R.F. Synthesis of Spherical Hydroxyapatite with Polyvinylpyrrolidone as Template. [J]. Guangzhou Chemical, 2007, 35(3): 50-54. 邱超凡,肖秀峰,刘榕芳. 聚乙烯吡咯烷酮为模板合成球状 羟基磷灰石. [J]. 广州化工, 2007, 35(3): 50-54.
- [8] Cui Y.D., Yi G.B., Liao L.W.. Synthesis and Application of Polyvinylpyrrolidone. [M]. Beijing: Science Press, 2001, 12.
 翠英德,易国斌,廖列文.聚乙烯吡咯烷酮的合成与应用. [M]. 北京:科学出版社, 2001, 12.
- [9] Wang L., Sun Q.J., Weng L.Q., et al. Preparation of Nano-sized Hydroxyapatite Powder and Its PEEK-matrix Composite. [J]. Development and Application of Materials, 2006, 21(4):33-37. 王林,孙清杰,翁履谦,等. 纳米羟基磷灰石粉体及其与PEEK 复合材料的制备. [J]. 材料开发与应用, 2006, 21(4):33-37.
- [10] Xu Y., Jiang J., Lu Y., et al. Facile Surfactant-Free Synthesis of Water-Dispersible Willow-Leaf-Like Carbonate Apatite Nanorods in Ethanol/Water Mixed Solution and Their Cytotoxicity. [J]. Crystal Growth & Design, 2008, 8(10): 3822-3828.
- [11] Robb D, Smith R. The adsorption of a copolymer of vinyl pyrrolidone and allylamine at the silica-solution interface. [J]. Euro.Polym.J., 1974,10(11):1005-1010.