

硼酸盐玻璃转化制备中空羟基磷灰石微球的研究

姚爱华¹, 艾凡荣¹, 刘欣¹, 王德平^{1,2}, 黄文岳^{1,2}

(同济大学 1. 材料科学与工程学院; 2. 先进土木工程材料教育部重点实验室, 上海 200092)

摘要: 利用锂钙硼玻璃在磷酸盐溶液中的原位转化反应制备表面多孔且中空羟基磷灰石(HAP)微球, 通过 XRD、SEM 和 BET 对微球的物相组成、形貌和球壳的孔结构进行了表征。结果表明, 微球具有良好的中空结构, 600℃热处理后, 微球球壳完全由 HAP 晶体组成, 并显示出一定的机械强度(单个微球的抗压强度达到 (2.1 ± 0.6) MPa), 球壳的气孔率为 85%, 平均孔径 60nm。此外, 对中空 HAP 微球的形成机理进行了分析。在磷酸盐溶液中, 玻璃表面原位生成 Ca-P-OH 水化物, 并在玻璃表面原来 Ca^{2+} 的位置沉积下来, 形成微球壳, 而由 Li^+ 和 B^{3+} 占据的位置, 因其溶出形成孔隙。这样的结构将使之成为贮库型药物释放系统的载体。

关键词: 羟基磷灰石; 中空微球; 硼酸盐玻璃; 药物载体

中图分类号: TB321

文献标识码: A

Study on Hollow Hydroxyapatite Microspheres Prepared by a Borate Glass Conversion Process

YAO Ai-Hua¹, AI Fan-Rong¹, LIU Xin¹, WANG De-Ping^{1,2}, HUANG Wen-Hai^{1,2}

(1. School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Key Laboratory of Advanced Civil Engineering Materials, Ministry of Education, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Hollow hydroxyapatite (HAP) microspheres consisting of a hollow core and a porous shell were prepared by a Li-Ca-B glass conversion process. The phase composition, morphology and pore structure on the shell wall were investigated using XRD, SEM and BET. The results showed that the as-prepared microspheres possessed good internal hollow structure. The shell wall of the microsphere was made up of HAP crystals fully. After heat-treated at 600℃ for 2h, the compressive strength of the microsphere was determined to be (2.1 ± 0.6) MPa, and the porosity and pore size of the shell wall were 85% and 60nm, respectively. Furthermore, the formation mechanism of the hollow HAP microsphere was also suggested. In phosphate solution, Ca-P-OH hydrate was *in-situ* formed on the surface of the glass and precipitated in the position initially occupied by Ca^{2+} , while the pores were formed in the position initially occupied by Li^+ and B^{3+} . These hollow HAP microspheres may be useful for drug delivery.

Key words: hydroxyapatite; hollow microsphere; borate glass; drug delivery

近年来,随着物理、化学、材料等学科的不断发
展,探索新的材料结构已经成为相关领域的研究热
点。无机空心球具有特殊的中空结构及表面特性,可
作为客体物质的载体,在药物缓释、催化、光子晶体
和填料等众多领域具有广阔的应用前景^[1-3]。目前,
制备无机空心球的方法很多,如模板法^[4-5]、水热
法^[6]、喷雾高温分解法^[7]和自组合法^[2]等。采用这些

方法成功制备出诸如 CdS ^[8]、 TiO_2 ^[9]、 Fe_3O_4 ^[10] 和
 CaCO_3 ^[11]等多种无机材料的空心球。其中,模板法是在
空心球制备中使用最早、应用最为广泛的一种方法,
已被广泛地用于各种无机和有机材料空心球的制
备。在模板法制备空心球的过程中,需要后处理去
除模板才能得到空心结构,不仅制备工艺复杂,而且
对处理后壳材料的形貌和性能均会产生较大影响。

收稿日期: 2009-04-08, 收到修改稿日期: 2009-06-05

基金项目: 上海市委“创新行动计划”基础研究重点项目(08JC1419200); 同济大学青年优秀人才培养行动计划; 教育部留学回国人
员科研启动基金

作者简介: 姚爱华(1976-),女,副教授。E-mail: aihyao@126.com

因此,寻找更为有效、简单的合成方法,从而设计、制备出性能优异的新型无机空心球成为研究的焦点.

羟基磷灰石(HAP)是最常见的一种生物活性材料,具有与人体骨组织相似的无机成分^[12],植入体内后,在体液的作用下,钙和磷会游离出材料表面,被机体组织吸收,并能与人体骨骼组织形成良好的骨性键合.因此,HAP可广泛应用于生物硬组织的修复和替换,如口腔种植、牙槽脊增高、耳小骨替换和脊椎骨替换等多个方面^[13].另外,HAP的化学稳定性好,可作为多种药物的缓释载体.如果将HAP设计成空心结构,将药物或蛋白质等装载到其空腔中,不仅能有效提高药物的包封率,提高缓释效果,而且能够促进新骨的生成.但是有关HAP中空微球制备的研究还鲜有报道^[14-15].本工作利用硼酸盐玻璃在磷酸盐溶液中的原位转化反应,制备了表面多孔且中空的HAP微球,使之成为贮库型药物释放系统的载体.

1 实验部分

1.1 Li-Ca-B(LCB)玻璃微球的制备

采用高温熔融法制备组成为 $10\text{Li}_2\text{O}-10\text{CaO}-80\text{B}_2\text{O}_3$ (wt%)的Li-Ca-B玻璃(简称LCB玻璃).称取相应量的 Li_2CO_3 、 CaCO_3 、 H_3BO_3 粉料,混合均匀后,在 1100°C 于铂金坩埚中熔制25min,获得无气泡的玻璃液,然后将熔融玻璃液淬冷于两块不锈钢板之间,得到透明的无析晶玻璃,将玻璃破碎后过筛,获得 $\phi(97\sim 154)\mu\text{m}$ 玻璃颗粒.采用火焰喷球法对玻璃颗粒进行反复球化后,将得到的LCB玻璃微球收集,置于干燥器皿中备用.

1.2 中空HAP微球的制备

配制不同浓度的 K_2HPO_4 溶液作为反应浸泡液,pH计测定溶液的pH值均大于9.0.将1g LCB玻璃微球浸泡于100mL K_2HPO_4 溶液中,静置于 37°C 恒温箱中,浸泡15d后取出.移去浸泡液,用去离子水漂洗三次后,置于 90°C 烘箱中干燥24h.将干燥后的微球于 600°C 下煅烧2h后随炉冷却.

1.3 样品表征

将玻璃微球与 K_2HPO_4 溶液的反应产物研磨成粉末后,采用X射线衍射(XRD, D/max 2550VB3+/PC, Japan)分析物相组成.用扫描电子显微镜(SEM, S-2360, Japan)观察反应前后微球的表面及断面形貌.为了观察微球的空腔和球壳结构,在对样品进行镀金处理前,用小刀将部分小球切开.球壳的孔结构和比表面积通过比表面积测定仪(BET, ASAP-2010)测定.不同阶段反应体系中的元素浓度由电感耦合

等离子体发射光谱仪(ICP-AES, Optima 2100DC, USA)测定.单个微球的抗压强度通过纳米力学测试仪(Nano Bionix; MTS Corp. USA)测定,详细的测试方法如文献[16]所述,所得数据为5个样品的平均值.

2 结果与讨论

2.1 中空HAP微球的表征

图1为LCB微球在 0.05mol/L K_2HPO_4 溶液中反应前后的SEM形貌,从图中可以看出反应前LCB玻璃微球的表面光滑,平均尺寸约为 $100\mu\text{m}$ (图1(a));图1(b)显示,与 K_2HPO_4 溶液反应后,微球仍保持完整,且外形尺寸没有发生明显变化,但从微球表面的放大图像(图1(c)、(d))可以观察到原本光滑的表面已被多孔的颗粒沉积物所覆盖.为了判断反应后微球是否为中空结构,将 600°C 热处理的微球切开,从图2可以观察到微球内部是中空的,微球切开后仍保持球形,说明微球经热处理后具有一定强度.

为了研究反应产物的物相组成,将反应后的微球研磨成粉,并对其进行XRD分析,结果如图3所示,分别为反应后产物微球在 90°C 下干燥24h和 600°C 下煅烧2h的XRD图谱.前者显示出典型的非晶态特性,而经 600°C 煅烧后,产物转变成羟基磷灰石晶体,但与羟基磷灰石的标准图谱(JCPDS72-1243)比较,反应产物的XRD衍射峰明显宽化,表明样品表面生成的羟基磷灰石结晶不完全或其晶粒尺寸在纳米尺度.

LCB微球与 0.05mol/L K_2HPO_4 溶液反应后,微球的失重率及相关性能列于表1中.假设LCB微球与 K_2HPO_4 溶液反应过程中,玻璃中的 Li^+ 和 B^{3+} 全部溶解到反应液中,而 Ca^{2+} 与溶液中的 PO_4^{3-} 完全反应生成羟基磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$),则理论计算得到的失重率为82.6%,此理论值与反应的实测值80%在实验误差范围内,进一步证实该反应的产物为HAP. BET方法测定微球球壳的气孔率为85%,平均孔径为60nm,由此可知,球壳的孔结构既可以保证药物在浓度梯度的作用下通过微孔进入微球的空腔中,又可将药物吸附在球壳上的大量微孔中,从而有利于药物的逐步释放.此外,表1中数据还显示,经 600°C 热处理后,单个HAP微球的抗压强度可达 $(2.1\pm 0.6)\text{MPa}$,这样的强度足以保证药物在压力作用下渗透入微球的微孔及空腔内部.

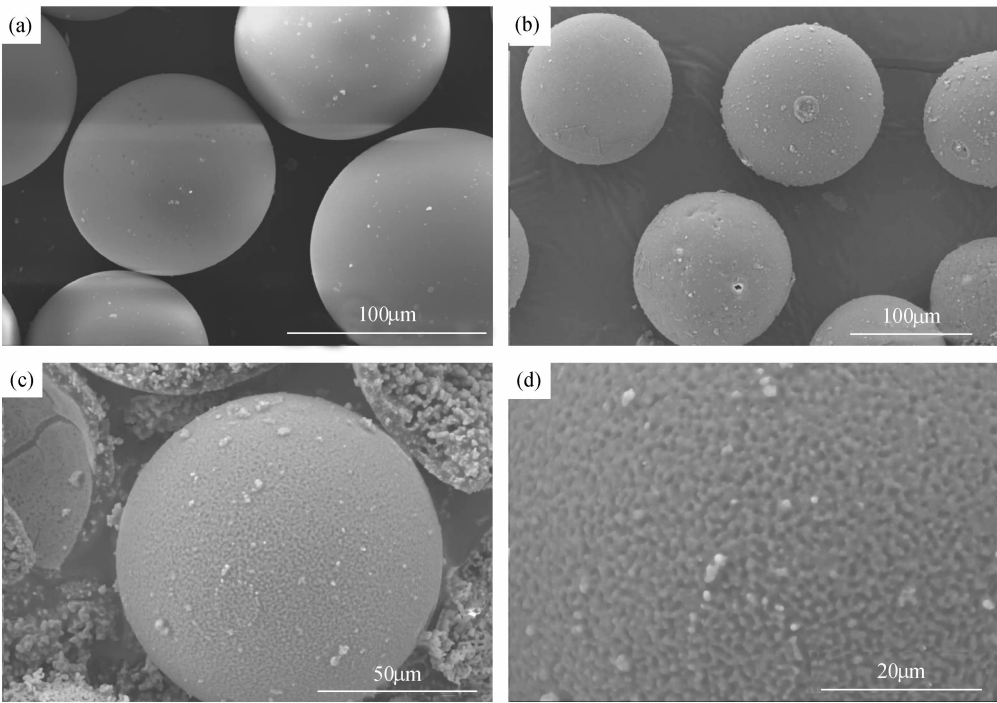


图 1 LCB 玻璃微球在 K_2HPO_4 溶液中反应前后的 SEM 表面形貌

Fig. 1 SEM images of the surfaces of LCB glass microspheres of the reacted LCB glass microspheres

(a) Before reaction; (b) Reacted in K_2HPO_4 solution for 15d; (c), (d) Corresponding magnified SEM images of the reacted LCB glass microspheres

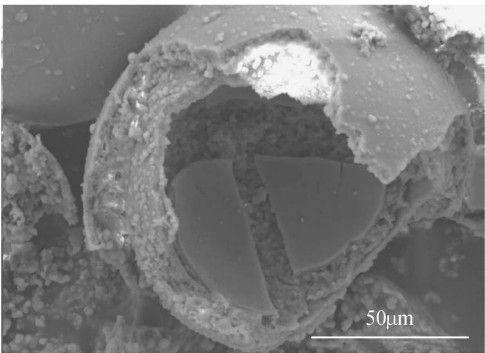


图 2 中空 HAP 微球的断面形貌

Fig. 2 SEM image of the fractured section of the hollow HAP microsphere

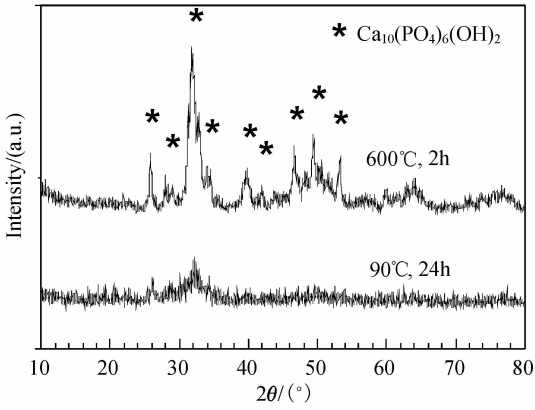


图 3 不同温度处理的中空 HAP 微球的 XRD 图谱

Fig. 3 XRD patterns of the hollow HAP microspheres heat-treated at different temperatures

表 1 中空 HAP 微球的失重率和相关性能
Table 1 Weight loss and related properties of hollow HAP microspheres

Property	Weight loss/%		Porosity/%	Average pore size/nm	Specific surface area /($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Compressive strength /MPa
	Theory value	Mesured value				
Value	82.6	80	85	60	35	2.1 ± 0.6

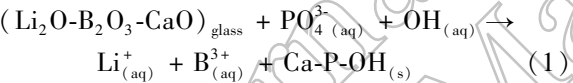
2.2 硼酸盐玻璃转化形成中空 HAP 的机理分析

实验制备中空 HAP 微球的前驱体是 $\text{Li}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{B}_2\text{O}_3$ (LCB) 玻璃, 为典型的硼酸盐玻璃. 在此类玻璃的网络结构单元中, B^{3+} 与 O^{2-} 形成 $[\text{BO}_3]$ 三角体 (或少量 $[\text{BO}_4]$ 四面体), 属于层状结构^[17]. 尽管在同一

层中有强大的 B—O 键相连接, 但层与层之间由分子引力维系在一起, 是结构中的弱点, 这样的结构特点决定了 LCB 玻璃具有较高的化学反应活性. 因此在碱性溶液中 ($\text{pH} > 9$), 不仅 Li^+ 和 B^{3+} 会自玻璃网络中沥析出来, 而且玻璃网络中的 $[\text{BO}_3]$ 三角体和

[BO₄]⁻四面体本身也会受到侵蚀而解体. 即当 LCB 玻璃浸泡在 K₂HPO₄ 溶液中, 若溶液的 pH 值控制在 9~10 左右时, LCB 玻璃的空间网络断裂, 并逐渐溶解, 随即网络间隙的 Li⁺ 离子溶出. 表 2 列出了 LCB 玻璃微球与 K₂HPO₄ 溶液反应过程中, 溶液中的元素浓度变化. 很明显, 在反应的前 12h 中, 玻璃中的 Li⁺ 和 B³⁺ 离子迅速溶出, 导致两者的浓度明显升高, 此后 Li 和 B 元素的浓度在实验误差范围内基本保持不变. 若假设 LCB 玻璃中的 Li⁺、B³⁺ 离子全部溶出, 则反应体系中两者的浓度应分别为 0.5g/L 和 4.0g/L, 与表中的数据比较可知, 反应 12h 后玻璃中的 Li⁺、B³⁺ 离子已全部释放进入反应液中. 考虑到在诸多的 Ca-P 类化合物中, 只有 Ca²⁺ 和 PO₄³⁻ 结合的化合物具有最低的溶解度($K_{sp}=2.4\times10^{-59}$), 因此能够稳定存在. 同时, 溶液中大量的 OH⁻ 与其结合, 形成水化物 Ca-P-OH 而在玻璃表面沉积下来^[14], 致使反应体系中 Ca、P 元素浓度显著降低(表 2 所示). 因此, 可以判定图 3 中的无定形物质即为玻璃表面沉积的 Ca-P-OH 水化物. 通常 Ca-P-OH 沉积物析出时具有较强的择优取向生长的倾向, 晶体生长不够完善^[14]. 因此 Ca-P-OH 化合物的结构较为疏松, 具有高度多孔的结构, PO₄³⁻ 极易通过该层向玻璃内部扩散, 继续与内层玻璃析出来的 Ca²⁺ 离子结合, 使得磷灰石层由表及里逐渐增厚, 直到 LCB 玻璃消耗完全.

综上分析, 该反应过程大致可用反应方程(1)来表达:



在此后热处理的过程中, 非晶态的 Ca-P-OH 逐渐结晶并长大, 最终转变成羟基磷灰石晶体.

为了证明玻璃转化反应是由外到内进行的, 取反应 12h 的微球样品, 对其进行 SEM 分析. 从图 4 可以发现反应 12h 后, 微球表面形成粗糙的壳层, 内部可以清楚地看到未反应的实心核, 实心核的表面黏附着大量的反应沉积物, 由此可以推断转化反应尚在进行中. 在上述反应过程中, 由于 Ca²⁺ 与 PO₄³⁻ 和 OH⁻ 反应生成的水化物 Ca-P-OH 在玻璃表面原来 Ca²⁺ 占据的位置处沉积, 形成微球壳, 而由 Li⁺ 和 B³⁺ 占据的位置, 由于其溶出形成孔隙, 因此在球壁上形成了 SEM 所观察到的多孔状形貌.

2.3 反应液浓度对 HAP 微球球壳结构的影响

图 5(a)~(c) 显示了不同浓度的 K₂HPO₄ 反应液与 LCB 玻璃微球反应 15d 后, HAP 微球的球壳形貌. 可见, 当反应液的浓度相对较低(0.05mol/L)时, 反应后微球的球壳呈现明显的多层结构, 说明它是由沉积物一层层沉积而成, 因各层之间的结合力

表 2 LCB 玻璃微球与 K₂HPO₄ 溶液反应过程中溶液中的元素浓度变化

Table 2 Variations of element concentrations in the reaction between LCB glass microspheres and K₂HPO₄ solution

Reaction time /h	Element concentration/(g·L ⁻¹)			
	Li	B	Ca	P
2	0.15	0.75	0.8000	14.20
5	0.28	1.57	0.9100	12.78
12	0.51	3.85	0.0150	12.45
24	0.51	3.72	0.0095	12.46
72	0.53	3.71	0.0025	12.28

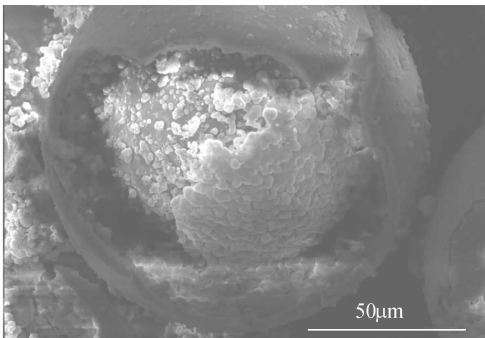


图 4 LCB 玻璃微球在 K₂HPO₄ 溶液中反应 12h 后的断面形貌

Fig.4 SEM image of the fractured section of LCB glass microsphere after reaction in K₂HPO₄ solution for 12h

较弱, 热处理后层间出现了剥离的形貌. 随着浸泡液浓度增大, 球壳逐渐转变成单层结构, 壳层厚度也逐渐减小. 此外, 从图 5(b)、(c) 还可以发现, 球壳是由 HAP 的小颗粒堆积而成的, 在热处理过程中, 小颗粒彼此烧结在一起, 使得球壳厚度减小, 气孔率降低, 从而保证球壳具有足够的强度. 上述结果证实, 在其它反应条件不变的情况下, 通过改变反应液的浓度可以控制 HAP 微球的球壳厚度, 进而可以得到不同强度、不同孔结构的微球样品, 以满足不同药物缓释系统对载体的要求.

反应液浓度对于微球球壳结构的影响可作出如下解释: 如前所述, 当 Ca-P-OH 水化物在玻璃微球表面沉积后, 该部分沉积层将会阻碍溶液中的 PO₄³⁻ 离子向玻璃表面的扩散, 即 PO₄³⁻ 离子需要穿过该层才能与玻璃溶出的 Ca²⁺ 进一步发生反应. 随着转化反应的进行, 沉淀层的厚度不断增大, PO₄³⁻ 离子的扩散阻力不断增大, 导致其扩散速率小于沉淀反应消耗 PO₄³⁻ 的速率, 因此, 当浸泡液的浓度较低时, 玻璃表面的 PO₄³⁻ 离子浓度不断降低, 致使沉淀反应中止, 直到通过沉积层扩散的 PO₄³⁻ 离子累积到一定浓度, 沉淀过程才能继续进行, 如此

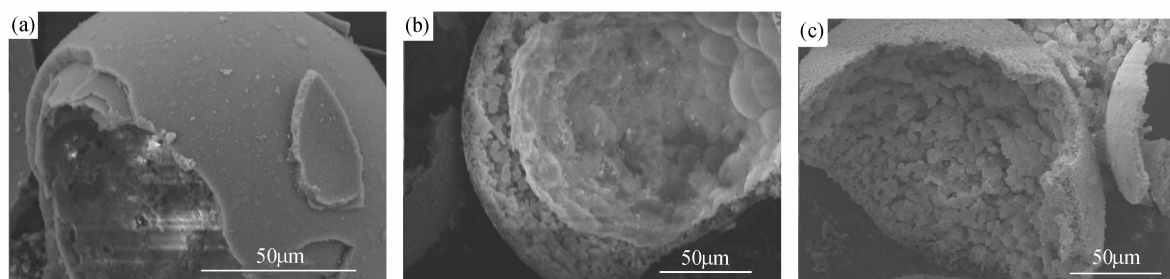


图5 LCB玻璃微球在不同浓度 K_2HPO_4 溶液中反应 15d 后的断面 SEM 形貌

Fig. 5 SEM images of fractured sections of the microspheres after reaction in K_2HPO_4 solution for 15d with different concentrations
(a) 0.05mol/L; (b) 0.1mol/L; (c) 0.25mol/L

反复,最终形成了图 5(a)所示的层状结构.而对于较高浓度的反应液,其中所包含的大量 PO_4^{3-} 离子能够源源不断地扩散到玻璃表面与 Ca^{2+} 反应,因此反应物呈现单层结构.

3 结论

1) 利用锂钙硼玻璃具有较高化学反应活性的特性,使其与磷酸盐溶液反应,原位制备出表面多孔且中空的 HAP 微球.在磷酸盐溶液中,玻璃表面首先生成 Ca-P-OH 沉积物,其高度多孔的结构有利于溶液中的 PO_4^{3-} 离子向玻璃表面扩散,使玻璃持续地由外到内溶解;在此过程中, Ca-P-OH 沉积物占据玻璃表面原来 Ca^{2+} 的位置,形成微球壳,而由 Li^+ 和 B^{3+} 占据的位置,因其溶出形成孔隙.在后续的热处理过程中,非晶态的 Ca-P-OH 逐渐结晶并长大,最终转变成羟基磷灰石晶体.

2) 硼酸盐玻璃原位转化制备中空 HAP 微球的工艺简单,制备过程不会对壳体的形貌和性能产生影响.热处理后微球显示出一定的机械强度(单个微球的抗压强度可达 2.1MPa),微球球壳的气孔率为 85%,平均孔径 60nm.

3) 通过改变反应液的浓度可以有效控制 HAP 微球的球壳结构.

参考文献:

- [1] 刘桂霞,洪广言,王进贤,等.化学通报,2006, **69**(10): 947-952.
- [2] Caruso F, Caruso R A, Mohwald H. *Science*, 1998, **282**(5391): 1111-1114.
- [3] Breen M L, Dinsmore A D, Pinketal R H. *Langmuir*, 2001, **17**(3): 903-907.
- [4] Makuta T, Takada S, Daiguji H, et al. *Mater. Lett.*, 2009, **63**(8): 703-705.
- [5] Ren N, Wang B, Yang Y, et al. *Chem. Mater.*, 2005, **17**(10): 2582-2587.
- [6] Zhang Y X, Li G H, Zhang L D. *Inorg. Chem. Commun.*, 2004, **7**(3): 344-346.
- [7] Berling J, Blömer J, Kümmel R. *Chem. Eng. Technol.*, 2004, **27**(8): 829-830.
- [8] Hu J S, Guo Y C, Liang H P, et al. *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108**(28): 9734-9738.
- [9] Nakashima T, Kimizuka N. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**(21): 6386-6387.
- [10] 闫共芹,官建国,王 维(YAN Gong-Qin, et al). 物理化学学报(Acta Physio-Chimica Sinica), 2007, **23**(12): 1958-1962.
- [11] 蒋锡华,曹洁明,郑明波,等(JIANG Xi-Hua). 物理化学学报(Acta Physio-Chimica Sinica), 2007, **23**(8): 1281-1284.
- [12] 李延报,李东旭,翁文剑(LI Yan-Bao, et al). 无机材料学报(Journal of Inorganic Materials), 2007, **22**(5): 775-782.
- [13] Hench L L. *Science*, 1980, **208**(4446): 826-832.
- [14] 黄文昂,王 青,王德平. 同济大学学报(自然科学版), 2005, **33**(1): 88-92.
- [15] Wang Q, Huang W H, Wang D P, et al. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 2006, **17**(7): 641-646.
- [16] Huang W H, Rahaman M N, Day D E, et al. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 2009, **20**(1): 123-129.
- [17] Pernice P, Esposito S, Aronne A, et al. *J. Non-Crystal. Solids*, 1999, **258**(1/2/3): 1-10.

[1] 刘桂霞,洪广言,王进贤,等.化学通报,2006, **69**(10): 947-