

磷酸一氢钙在甲醇中转化为 β -磷酸三钙纳米晶的研究

徐子颀* 马 超 王芬芬 吉 涛 夏炳忠 甘礼华

(同济大学化学系, 上海 200092)

摘要: 以一水合醋酸钙、浓磷酸为原料, 采用湿化学合成法预先合成磷酸一氢钙(CMHP), 在室温将其浸泡于定期更换的无水甲醇中, 经过 72 h 的浸泡, CMHP 转化为 β -磷酸三钙(β -TCP)纳米晶。对所得样品分别进行 X 射线粉末衍射仪(XRD)、激光拉曼散射光谱(Raman)以及透射电镜(TEM)表征, 结果表明, 所得短棒状 β -TCP 的晶粒长度在 30~60 nm 之间; CMHP 电离产生的氢离子通过 CMHP 和甲醇之间的界面层, 进入甲醇本体, 促使 CMHP 的电离以及向 β -TCP 的晶型转化, 这种晶型转化不经过无定形态而直接转化为 β -TCP 纳米晶。

关键词: 磷酸一氢钙; β -磷酸三钙; 甲醇; 纳米晶

中图分类号: O614.23[†]; O613.62

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2012)02-0215-06

Crystal Transformation from CMHP to β -TCP in Methanol

XU Zi-Jie* MA Chao WANG Fen-Fen JI Tao XIA Bing-Zhong GAN Li-Hua

(Department of Chemistry, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Calcium monohydrogenphosphate (CMHP) were pre-fabricated by using calcium acetate monohydrate and concentrated phosphoric acid as starting materials and CMHP were transformed to β -tricalcium phosphate (β -TCP) by soaking them in exchanged methanol for 72 h at room temperature. Resultant samples were characterized by using X-ray diffraction, Raman scattering spectra and electron microscopy methods, which indicates that β -TCP were nano-crystals in a needle shape with about 30~60 nm in length. The formation of the interface between CMHP and methanol is favorable to the transmission of hydrogen ions ionized from CMHP, resulting in the direct crystal transformation from CMHP to β -TCP nano-crystals.

Key words: β -tricalcium phosphate; calcium monohydrogenphosphate; methanol; nano-crystal

0 引 言

β -磷酸三钙(β -TCP)是一种优异的骨组织工程材料,具有良好的生物降解性、相容性和无毒性^[1-6]。 β -TCP 通过与体液的作用,可诱发新骨的生长而自身随着新骨组织的生长逐渐被人体吸收;另外,将其与某些医用高分子材料,如聚己内酯、聚乳酸等制成有机-无机复合物,可用作生物组织支架材料;再者, β -TCP 与可降解高分子形成的复合物,其生物降解周期长达一年,因此可用作治疗骨髓炎或骨感

染等疾病的抗感染药物载体材料^[7-9]。

β -TCP 与可降解高分子化合物形成复合物的主要方法是将预制的 β -TCP 粉体与高分子化合物通过加热熔化混合而成或将其分散在含有高分子的有机溶液中,待有机溶剂挥发后得到有机-无机复合物。由上述方法得到的复合物可以达到目视条件下的均匀混合,但是,在电镜下可以观察到复合物中仍存在明显的相分离现象。因为目前使用的 β -TCP 都是采用 800 °C 以上的烧成工艺,将原料或中间产物转化而成,所得 β -TCP 的结晶度和晶粒尺寸

收稿日期:2011-06-19。收修改稿日期:2011-09-10。

国家 863 项目(No.2007AA03Z313),国家自然科学基金(No.20973127)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: xuzijie-tj@126.com

急剧增大,表面的活性基团如羟基等丧失殆尽,从而降低了 β -TCP与高分子化合物之间的相互作用,在形成复合物过程中容易发生相分离现象。作者前期相关的工作表明^[10],经过高温煅烧的 β -TCP在与聚己内酯进行复合时, β -TCP在聚己内酯中能被均匀分散的最高质量百分数小于20%,一旦超过此含量,复合物中存在明显的两相分离。近期有关研究结果还表明, β -TCP在体内的生物活性与其晶体结构有着紧密联系^[11-2]。因此,开展在室温条件下制备 β -TCP的研究,不仅可以得到与采用煅烧工艺制备的 β -TCP具有不同特性的材料,而且将其用于有机-无机复合物的制备研究,能为改善该类复合物的生物特性找到一条新途径。

目前在较低温度条件下制备 β -TCP的研究工作还处于起步阶段。主要采用湿化学合成法,在无水体系中预先合成磷酸盐的中间体,然后在较低的温度或室温条件下,将其转化为 β -TCP。例如,唐睿康等^[13]将氯化钙和磷酸一氢钠分散在乙二醇体系中,形成无定形盐的浆料并在150℃条件下,转化为具有六边形形貌、粒径为微米级的 β -TCP;Bow等^[14]在甲醇体系中采用无水磷酸作为磷源,预制成磷酸一氢钙(CMHP),经过两种无定形的过渡形态,然后在室温条件下转化为 β -TCP。

本文以一水合醋酸钙为钙源、以85%的市售磷酸为磷源,预制CMHP并将其在室温条件下浸泡于定期更换的甲醇中达72h,实现了CMHP在室温下转化为 β -TCP纳米晶,研究了甲醇在CMHP晶型转化过程中的作用并提出了一种不同于文献^[14]中报道的关于CMHP晶型转化的机制。

1 实验部分

1.1 试剂

一水合醋酸钙($\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$,分析纯,国药集团化学试剂)、浓磷酸(H_3PO_4 ,分析纯,85wt%,国药集团化学试剂)、甲醇(CH_3OH ,99%,国药集团化学试剂)、乙醇($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$,99%,国药集团化学试剂)。

1.2 制备

以钙磷的物质的量比 $n_{\text{Ca}}/n_{\text{P}}=1:1.5$ 的比例,分别称取一水合醋酸钙和浓磷酸,按先磷酸后一水合醋酸钙的顺序,依次加入到适量甲醇中,在常压、80℃条件下剧烈搅拌24h,得到悬浊液,然后在室温静置2h,移去上层清液并将沉淀物进行过滤,期间用少量无水乙醇淋洗沉淀物3次,取出沉淀物并将其

在室温条件下分散在适量甲醇中浸泡,每隔6h采用倾倒法移去上层液体并重新加入等量的甲醇,经过72h浸泡后,对沉淀物进行过滤并在室温下自然干燥,最后得到白色固体样品。采用与上述相同的方法,只改变沉淀物在甲醇中的浸泡时间,得到一系列白色固体样品。

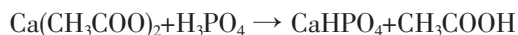
1.3 表征

分别使用D8 FOCUS型X射线粉末衍射仪(德国,Bruker AXS)、Renishaw inVia激光拉曼光谱仪(英国,Renishaw)以及S-TWIN F20型场发射透射电镜(荷兰,FEI)对所得样品进行光谱学和形貌学的表征与分析。

2 结果与讨论

2.1 CMHP在甲醇中的晶型转化

醋酸钙和磷酸发生如下反应并生成CMHP,因其在甲醇中的溶解性低,形成白色沉淀。



对白色沉淀样品进行XRD表征,结果表明(见图1),图中在衍射角分别为26.56°、28.78°、30.33°、32.60°以及33.12°处的衍射峰为CMHP的特征衍射峰,证实了通过上述反应得到的白色样品的组成是CMHP。在图谱中存在个别未进行标识的衍射峰,其代表的物相归属目前不能确定,其原因可能是在甲醇体系中形成的磷酸一氢钙存在晶格缺陷,对X射线的衍射图案不同于具有完整晶格结构的磷酸一氢钙。将白色沉淀在甲醇中浸泡72h并定期用新鲜的无水甲醇更换浸泡液,对所得样品进行XRD表征,结果如图1所示,在衍射角分别为25.78°、

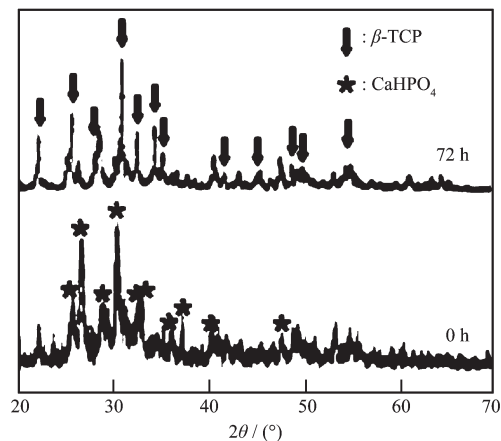


图1 CMHP经甲醇浸泡前后样品的XRD图
Fig.1 XRD patterns of CMHP before and after being soaked in methanol

26.6°、31.0°、32.5°以及 34.4°处显示出 β -TCP 的特征衍射峰,表明通过甲醇浸泡 CMHP 已经转化为 β -TCP。根据公式 $x = \frac{\sum I_c}{\sum I_c + \sum I_a} \times 100\%$ (其中 $\sum I_c$ 为结晶部分的总衍射积分强度, $\sum I_a$ 为非结晶部分的总衍射积分强度),所得 β -TCP 晶体的结晶度为 83.87%,表明 β -TCP 晶格结构的发育过程比较完整。

所得 β -TCP 的 TEM 形貌如图 2 所示。从中可见, β -TCP 呈现短棒状并可观察到多个不同的晶面以及晶棱等结晶形貌特征;大部分晶粒的长度在 30~60 nm 之间,插图中的电子衍射图案表明,所得样品具有晶体结构衍射的特征。由此可见,通过文中所述方法获得的 β -TCP 纳米晶,晶型发育比较完整,分散性较好,晶粒间的团聚现象不明显。

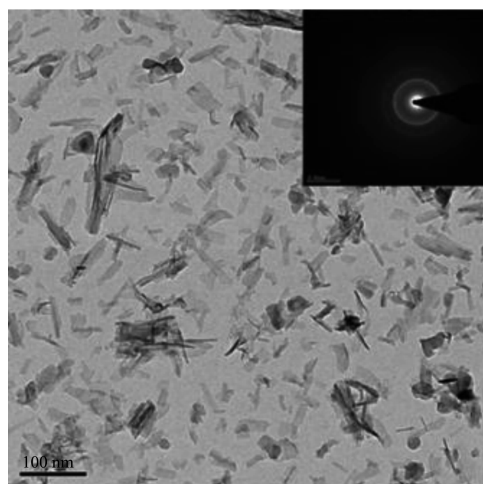


图2 β -TCP 纳米晶的 TEM 照片

Fig.2 TEM image of β -TCP nanocrystalline

图 3 是 β -TCP 纳米晶结构的 TEM 照片。在图 3A 中可以观察到 3 个不同晶面间距的层面结构,通过测量晶面间距的数值发现,它们分别对应于 25.78°、26.6°以及 34.4°处衍射峰的 d 值,进一步证实了 CMHP 在甲醇中浸泡,其晶体结构转化 β -TCP 的晶型;通过对 β -TCP 纳米晶的微区电子衍射图案

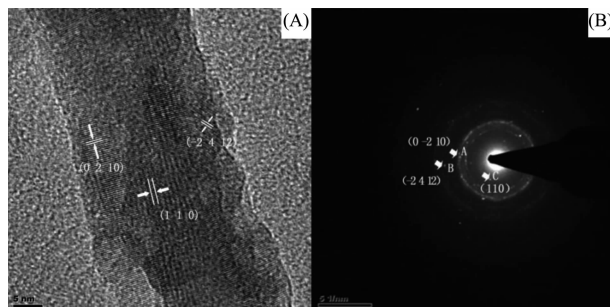


图3 β -TCP 纳米晶结构的 TEM 照片

Fig.3 TEM images of crystalline structure of β -TCP

的分析(图 3B),也表明所得样品存在相应的 3 种不同晶面,两种分析方法取得的结果具有一致性。

图 4 是 CMHP 在不更换的甲醇浸泡液中浸泡不同时间后,所得样品的 XRD 图。从图中可见,随着浸泡时间的延长,CMHP 的晶型特征逐渐消失,当浸泡 24 h 后,CMHP 转化为无定形态,继续浸泡 72 h 后,CMHP 并没有出现如文献^[14]所报道的已转化为 β -TCP。

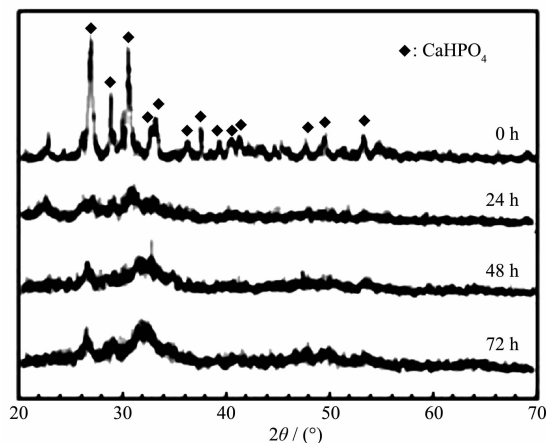


图4 CMHP 在无更换甲醇中浸泡不同时间所得样品的 XRD 图

Fig.4 XRD patterns of CMHP soaked in methanol in different period

图 5 是 CMHP 在一定量、定期更换的甲醇中浸泡不同时间后,所得一系列样品的 XRD 图。从图中可见,随着浸泡时间的延长,CMHP 在 26.56°、28.78°、30.33°、32.60°和 33.12°处的特征衍射峰的相

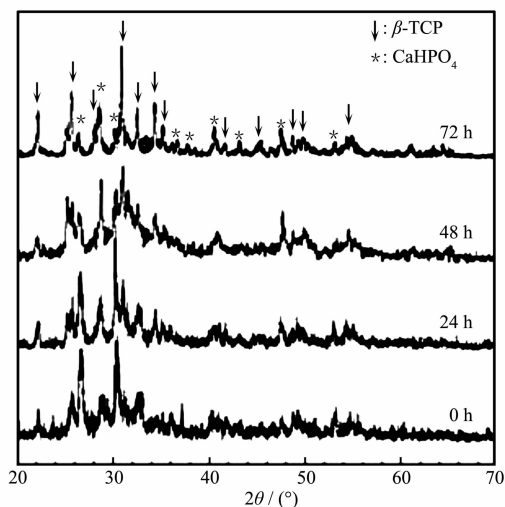


图5 CMHP 在更换的甲醇中浸泡不同时间所得样品的 XRD 图

Fig.5 XRD patterns of CMHP in exchanged methanol in different period

对强度逐渐减弱,衍射峰逐渐宽化,表明在甲醇作用下,CMHP 的晶型结构开始发生变化,与此同时,在谱图中 25.78° 、 26.6° 、 31.0° 、 32.5° 以及 34.4° 处的衍射峰的强度逐渐增强,表明 β -TCP 的晶型结构逐渐形成;另外,在 CMHP 向 β -TCP 的转化过程中,这两个物相特征衍射峰的相对强度呈现此消彼长的特点,并没有出现如文献^[14]所报道的,CMHP 先经过两种无定形态,然后再形成 β -TCP 晶型结构。

图 6 是上述样品的 Raman 光谱。图中波数为 1000.95 以及 900.84 cm^{-1} 的谱峰(图中 c 和 e 处)是 CMHP 中磷酸氢根离子基团对激光的响应模式,其宽化的响应峰中还包含了磷酸根离子基团(959.04 cm^{-1} ,图中 d 处)对激光光子的响应模式,波数分别为 1078.13 和 1045.34 cm^{-1} (图中 a、b 处)为磷酸氢盐中的磷酸根的 γ_3 振动^[15]。在 428.13 和 586.15 cm^{-1} 两处的谱峰分别为磷氧四面体的 γ_2 和 γ_3 振动,是离子基团的非对称性振动对激光的响应模式。

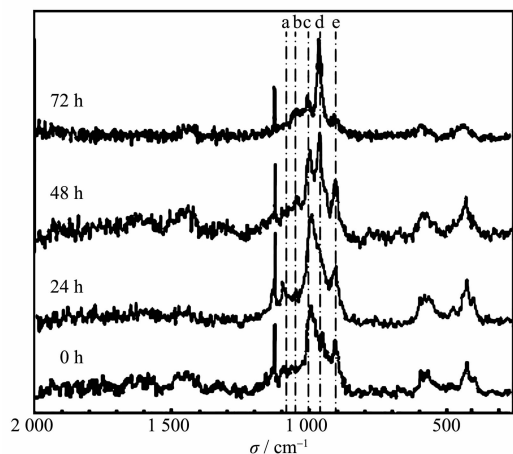


图 6 CMHP 在甲醇中浸泡不同时间所得样品的 Raman 谱图

Fig.6 Raman spectra of CMHP in exchanged methanol in different period

从图中看见,CMHP 在定期替换的甲醇浸泡过程中,随着浸泡时间的延长,晶型逐渐发生变化,对激光光子的响应模式呈现递变。随着浸泡时间的延长,样品中磷酸氢根对激光光子的响应强度逐渐减弱,与此同时磷酸盐对激光光子的响应强度逐渐增强;当浸泡 48 h 后,磷酸根离子基团的响应峰与磷酸氢根离子基团响应峰发生分裂,在浸泡 72 h 后,磷酸根离子基团与磷酸氢根离子基团的峰强度的比值达到最大,另外,当 CMHP 逐渐转化为 β -TCP 晶型结构时,其中磷氧四面体的对称性因氢离子的电离而逐渐增强,因此,非对称性振动对激光的响

应模式逐渐减弱,进一步表明了晶体结构发生了明显的转化。

通过上述实验结果可知,当 CMHP 在不更换的甲醇中浸泡,其晶型向 β -TCP 的转化不完全,而在定期更换的甲醇中浸泡,其晶型向 β -TCP 的转化程度则较高,表明了甲醇对 CMHP 向 β -TCP 的转化具有重要的影响。

2.2 甲醇对 CMHP 发生晶型转化的影响机制

将 CMHP 浸泡在一定量而且不更换的甲醇中,每隔 24 h,测定甲醇浸泡液的 pH 值,得到甲醇浸泡液的 pH 值随浸泡时间的变化曲线,如图 7 所示。从图中可见,随浸泡时间的延长,浸泡液的 pH 值逐渐降低。根据制备反应可知,当 CMHP 形成时,伴随着醋酸的生成;另外,未参加反应的磷酸也被夹杂在生成的 CMHP 晶体颗粒中,随着甲醇不断向 CMHP 颗粒间渗透,逐渐将其中夹杂的游离酸替换出来,因此浸泡液的 pH 值随浸泡时间的延长,呈现逐渐减小的趋势。在浸泡阶段初期(24 h 之内),浸泡体系 pH 值下降速率较大,主要是 CMHP 颗粒表面吸附的游离酸被置换出来;随着浸泡时间的延长,pH 值下降的速率变缓,这是因为夹杂在更细小颗粒间的游离酸逐渐被甲醇替换出来。如果 CMHP 在定期更换的甲醇中浸泡,经过 24 h 后,浸泡液的 pH 值可以维持在 6.3 左右,表明通过数次甲醇的更换,CMHP 中的游离酸大部分已被去除。

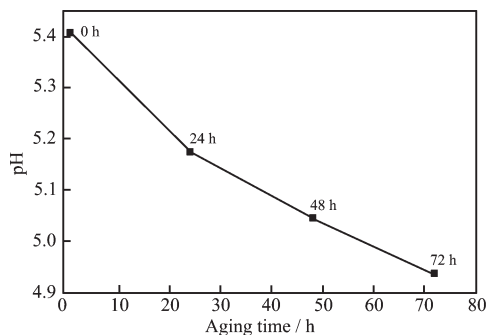


图 7 浸泡过程中的 pH 值变化曲线

Fig.7 pH value versus aging time

当 CMHP 在不更换的甲醇中浸泡,其晶型转化过程不能完全进行,而在定期更换的甲醇中浸泡,其晶型向 β -TCP 的转化程度较高,表明浸泡液的 pH 值较低时,不利于 CMHP 的晶型转化,而在较高的 pH 值条件下,有利于 CMHP 的晶型转化。换言之,浸泡液中的氢离子浓度是 CMHP 晶型转化过程中的主要影响因素。

CMHP 向 β -TCP 的转化所经历的化学过程是

CMHP 中的磷酸一氢钙离子基团发生电离,生成磷酸根离子基团和氢离子并形成一热力学平衡体系。根据热力学平衡移动原理分析,CMHP 中因电离产生的氢离子能否被及时移出该平衡体系,决定了该电离平衡能否继续向生成磷酸根离子基团方向移动。由于 CMHP 晶粒内部与外部环境中氢离子的化学势决定了氢离子的迁移方向,可以推断甲醇浸泡液中氢离子浓度大小必然会对 CMHP 中氢离子的迁移产生影响。因此,CMHP 在不更换的甲醇中浸泡时,由于游离酸的存在并电离出氢离子,使得甲醇浸泡液中的氢离子浓度较高,不利于 CMHP 晶粒中的氢离子向外部扩散,从而抑制了 CMHP 的电离平衡向生成磷酸根离子基团方向移动,导致了 CMHP 的晶型转化不完全;与之相反,当 CMHP 在定期更换的甲醇中浸泡,由于浸泡液中氢离子的浓度较低,有利于 CMHP 晶体内部电离产生的氢离子通过扩散进入浸泡液,使得 CMHP 的电离平衡向形成磷酸根离子基团方向移动,使得 CMHP 发生了向 β -TCP 的晶型转化。

作为甲醇的同系物,CMHP 在乙醇中不能发生向 β -TCP 的转化。图 8 是 CMHP 分别在定期更换的无水甲醇和乙醇中浸泡 72 h 后,所得样品的 XRD 图。图中可见,当 CMHP 在乙醇中浸泡后,所得样品的特征衍射峰显示,该样品仍然保持 CMHP 的晶体结构特征。导致 CMHP 在乙醇中没有发生晶型转化的原因是由于乙醇与甲醇在溶剂特性方面的存在差别。甲醇与乙醇相比,具有较小的分子尺寸、较大的介电常数以及较强的分子极性,因此,甲醇比乙

醇具有更强的溶剂化能力。通过湿化学法合成的 CMHP 具有很小的粒子尺寸,因界面效应容易导致 CMHP 团聚在一起,从而使游离酸被牢固地束缚在 CMHP 细小的晶粒间,由于乙醇的溶剂化能力较弱,不能有效替换 CMHP 晶粒周围的游离酸,使得 CMHP 不能向 β -TCP 的晶型转化。

本文中的实验结果与 CMHP 的晶型转化机制具有一致性。预制备的 CMHP 晶粒周围被游离的醋酸和磷酸所包围,在不更换的甲醇中浸泡,由于游离酸的电离产生了较高浓度的氢离子,抑制了 CMHP 晶体内部因电离产生的氢离子向其晶粒表面的迁移,使其滞留在 CMHP 晶粒中,导致 CMHP 的电离很快达到平衡状态,所以在图 4 中虽然看到 CMHP 的晶型转变为无定形态,但是没有观察到 β -TCP 的形成;当 CMHP 在定期替换的甲醇浸泡液中浸泡,其周围的游离酸被甲醇替代,在 CMHP 和甲醇的界面层中因游离酸电离所产生的氢离子大为减少,随着 CMHP 晶粒内部因电离产生的氢离子不断增加,它们通过 CMHP 和甲醇之间的界面层,进入甲醇浸泡液的本体,使得 CMHP 的电离平衡向生成磷酸根离子基团的方向移动,因此产生的磷酸根离子基团随即进行离子重排,因此,在图 5 中不仅观察到 CMHP 发生了 β -TCP 的晶型转化,而且还观察到 CMHP 的晶型特征不断衰减, β -TCP 的晶型特征不断增长的转化方式。

3 结 论

通过一水合醋酸钙和浓磷酸作为起始原料,采用湿化学法预先合成 CMHP,在室温条件下,将其浸泡在无水甲醇中并定期用新鲜的无水甲醇更换浸泡液,经过 72 h 的浸泡,CMHP 转化为 β -TCP 纳米晶;采用 XRD、Raman 以及 TEM 方法对所得样品进行表征,结果表明样品的组成为 β -TCP,平均晶粒的长度在 30~60 nm 之间,呈现棒状形貌特征,同时也观察到 β -TCP 纳米晶的多个不同晶面的形貌;甲醇有效地渗入并扩散至 CMHP 晶粒表面,将其吸附的醋酸和磷酸等游离酸替换出来,在 CMHP 和甲醇之间形成了界面层,使 CMHP 电离产生的氢离子能够及时地通过界面层而进入甲醇本体,促使电离平衡向生成磷酸根离子基团的方向移动,由此产生的磷酸根离子基团发生重排并形成 β -TCP 纳米晶;CMHP 在甲醇中的晶型转化方式是以 CMHP 特征衍射峰强度的逐渐衰减伴随着 β -TCP 纳米晶特征

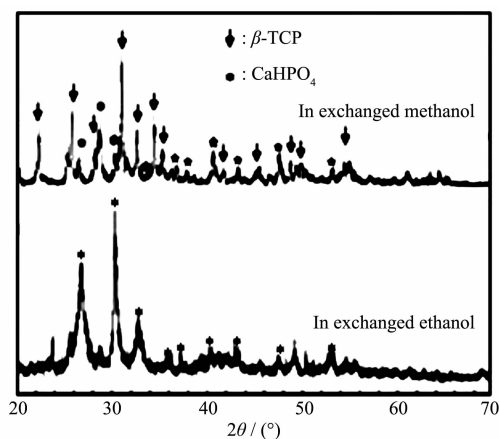


图 8 CMHP 分别在甲醇和乙醇中浸泡所得样品的 XRD 图

Fig.8 XRD patterns of CMHP soaked in methanol and ethanol

衍射峰强度的逐渐增强,并非是 CMHP 先经过无定形态再转化为 β -TCP 纳米晶。

致谢: 本文实验研究过程中的部分分析测试工作得到同济大学化学系实验中心的支持。

参考文献:

- [1] MA Chao(马超), WANG Zhen(王臻), LU Jian-Xi(卢建熙), et al. *Sci. Technol. Eng.(Kexue Jishu Yu Gongcheng)*, **2008**, **8**(5):1671-1819
- [2] FANG Fang(方芳), YAN Yu-Hua(闫玉华). *Funct. Mater. (Gongneng Cailiao)*, **2004**, **35**(Z1):2391-2394
- [3] DAI Hong-Lian(戴红莲), LI Shi-Pu(李世普), YAN Yu-Hua(闫玉华). *Chin. J. Mater. Res.(Cailiao Yanjiu Xuebao)*, **2003**, **17**(2):198-204
- [4] Liu X H, Ma P X. *Ann. Biomed. Eng.*, **2004**, **32**:477-486
- [5] Ma P X. *Mater. Today*, **2004**, **5**:30-40
- [6] Oprita E I, Moldovan L, Craciunescu O, et al. *J. Biol.*, **2008**, **3**(1):31-37
- [7] Furuzono T, Walsh D, Yasuda S, et al. *J. Mater. Sci.*, **2005**, **40**(23):2595-2597
- [8] WU Qiao-Feng(吴巧凤), TANG Yan-Juan(唐艳娟), CHEN Huai-Qing(陈槐卿), et al. *Chin. J. Mater. Res.(Cailiao Yanjiu Xuebao)*, **2006**, **20**(5):538-543
- [9] YANG Liu(杨柳), SUN Hai-Ying(孙海英), HU Shi-Yu(胡诗宇), et al. *Biotechnol. Bull.(Shengwu Jishu Tongbao)*, **2008**, **Z**(1):71-75
- [10] WANG Fei(汪飞). *Thesis for the Master of Tongji University (同济大学硕士论文)*. **2009**.
- [11] LU Jian-Xi(卢建熙), TANG Ting-Ting(汤亭亭), DING Hui-Feng(丁惠峰), et al. *J. Biomed. Eng. (Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi)*, **2006**, **23**(1):85-89
- [12] LIU Yong(刘勇), WANG Zhen(王臻), LIN Kai-Li(林开利), et al. *Sci. Technol. Eng.(Kexue Jishu Yu Gongcheng)*, **2009**, **9**(10):2569-2582
- [13] Tao J H, Jiang W G, Zhai H L, et al. *Cryst. Growth Des.*, **2008**, **8**(7):2227-2234
- [14] Bow J S, Liou S C. *Biomaterials*, **2004**, **25**(16):3155-3161
- [15] Penel G, Leroy N, Van Landuyt P, et al. *Bone*, **1999**, **25**(2): 81s-84s