



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103663532 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310717089. 9

(22) 申请日 2013. 12. 21

(71) 申请人 中国科学院上海硅酸盐研究所

地址 200050 上海市长宁区定西路 1295 号

(72) 发明人 朱英杰 漆超 陈峰

(74) 专利代理机构 上海海颂知识产权代理事务

所(普通合伙) 31258

代理人 何葆芳

(51) Int. Cl.

C01F 11/18(2006. 01)

B82Y 30/00(2011. 01)

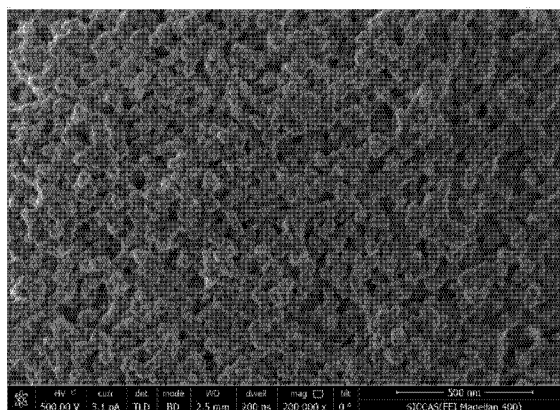
权利要求书1页 说明书4页 附图9页

(54) 发明名称

一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法,该方法包括如下步骤:将水溶性钙盐溶于去离子水中,然后加入稳定剂,并调节溶液的pH值为7~11,形成A溶液;将水溶性碳酸盐溶于去离子水中,形成B溶液;将B溶液逐滴加入A溶液中,并控制溶液体系的pH值为7~11;滴毕,室温下搅拌一定时间,然后进行离心分离、洗涤和干燥,即得无定形碳酸钙纳米球。本发明方法具有工艺简单、操作方便、不需要复杂昂贵设备、易于实现工业化且原料价廉易得等优点。通过本发明方法制备的无定形碳酸钙纳米球可作为生物医用材料用于药物递送、蛋白吸附、基因转染、组织修复等领域,具有良好的应用前景。



1. 一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法,其特征在于,包括如下步骤:
 - a) 将水溶性钙盐溶于去离子水中,然后加入稳定剂,并调节溶液的 pH 值为 7 ~ 11,形成 A 溶液;
 - b) 将水溶性碳酸盐溶于去离子水中,形成 B 溶液;
 - c) 将 B 溶液逐滴加入 A 溶液中,并控制溶液体系的 pH 值为 7 ~ 11;
 - d) 滴毕,室温下搅拌一定时间,然后进行离心分离、洗涤和干燥,即得无定形碳酸钙纳米球。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的水溶性钙盐为氯化钙和 / 或其水合物、硝酸钙和 / 或其水合物、乙酸钙和 / 或其水合物。
3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的稳定剂为含磷生物分子。
4. 如权利要求 3 所述的方法,其特征在于:所述的含磷生物分子为磷酸腺苷或磷酸腺苷盐。
5. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于:所述的磷酸腺苷盐为三磷酸腺苷二钠盐和 / 或其水合物。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述的水溶性碳酸盐为碳酸钠和 / 或其水合物、碳酸氢钠和 / 或其水合物、碳酸钾和 / 或其水合物、碳酸氢钾和 / 或其水合物、碳酸铵和 / 或其水合物、碳酸氢铵和 / 或其水合物。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述水溶性钙盐与稳定剂的摩尔比为 1:1 ~ 25:1。
8. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述水溶性钙盐与水溶性碳酸盐的摩尔比为 1:10 ~ 10:1。
9. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:A 溶液中水溶性钙盐的摩尔浓度为 0.001 ~ 1 摩尔 / 升。

一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法,具体说,是涉及一种采用含磷生物分子作为稳定剂制备无定形碳酸钙纳米球的方法,属于生物材料制备技术领域。

背景技术

[0002] 碳酸钙是自然界中岩石的主要成分,是自然界和工业上最为重要的矿物质之一。同时碳酸钙也是生物界中生物矿化产物的主要成分之一,在生物体中起着重要的作用,并广泛存在于甲壳类动物外骨骼、海洋生物的外壳、鸟类的蛋壳以及植物的树叶之中。在生物矿化领域,碳酸钙由于其结构相对简单而成为重要的模拟对象之一,从而使得研究难度大大降低。另外碳酸钙由于其良好的生物活性、生物相容性以及生物可降解性使其应用于药物的递送载体、基因转染载体、蛋白吸附及组织修复等生物医学领域。

[0003] 碳酸钙由于合成方法不同,具有不同的晶型、结晶性、尺寸、形貌以及物理化学性质,因而具有不同的用途。无定形碳酸钙是自然界中生物体内存在的物质,生物体通过无定形策略形成了多种复杂的形貌。一般而言,无定形碳酸钙在生物体中所起的作用有三种:即作为矿化前驱体、作为储钙物质以及作为一种结构上的支撑和保护作用。其中,最令人感兴趣的是,无定形碳酸钙作为结晶前驱体而参与生物体矿化的过程,这将是揭开生物体合成复杂形貌单晶体的钥匙。因而,对无定形相碳酸钙的研究成为了推动仿生及结晶学发展的强大动力。

[0004] 一直以来,研究者在制备无定形碳酸钙方面作了大量的研究,比较常见的方法是模拟生物矿化过程,在制备碳酸钙的水溶液中添加稳定剂。现有文献报道的稳定剂包括镁离子、聚天冬氨酸、树枝状高分子、聚丙烯酸以及磷酸酯等有机物。

[0005] 虽然目前人工合成无定形碳酸钙的方法很多,但直接利用生物体内的有机分子作为稳定剂,研究其在生物矿化过程中所起到的作用还鲜有报道。此外,大多数人工合成无定形碳酸钙的稳定性较差,很少能在室温水溶液中保持十天以上而不发生生物相转变的。

发明内容

[0006] 针对现有技术存在的上述问题,本发明的目的是提供一种制备高稳定性无定形碳酸钙纳米球的方法。

[0007] 为实现上述发明目的,本发明采用的技术方案如下:

[0008] 一种制备无定形碳酸钙纳米球的方法,包括如下步骤:

[0009] a) 将水溶性钙盐溶于去离子水中,然后加入稳定剂,并调节溶液的 pH 值为 7 ~ 11,形成 A 溶液;

[0010] b) 将水溶性碳酸盐溶于去离子水中,形成 B 溶液;

[0011] c) 将 B 溶液逐滴加入 A 溶液中,并控制溶液体系的 pH 值为 7 ~ 11;

[0012] d) 滴毕,室温下搅拌一定时间,然后进行离心分离、洗涤和干燥,即得无定形碳酸钙纳米球。

[0013] 作为优选方案,所述的水溶性钙盐为氯化钙和 / 或其水合物、硝酸钙和 / 或其水合物、乙酸钙和 / 或其水合物。

[0014] 作为优选方案,所述的稳定剂为含磷生物分子。

[0015] 作为进一步优选方案,所述含磷生物分子为磷酸腺苷或磷酸腺苷盐。

[0016] 作为更进一步优选方案,所述磷酸腺苷盐为三磷酸腺苷二钠盐和 / 或其水合物。

[0017] 作为优选方案,所述水溶性碳酸盐为碳酸钠和 / 或其水合物、碳酸氢钠和 / 或其水合物、碳酸钾和 / 或其水合物、碳酸氢钾和 / 或其水合物、碳酸铵和 / 或其水合物、碳酸氢铵和 / 或其水合物。

[0018] 作为优选方案,所述水溶性钙盐与稳定剂的摩尔比为 1:1 ~ 25:1,进一步优选为 5:1 ~ 15:1。

[0019] 作为优选方案,所述水溶性钙盐与水溶性碳酸盐的摩尔比为 1:10 ~ 10:1,进一步优选为 1:4 ~ 4:1。

[0020] 作为优选方案,A 溶液中水溶性钙盐的摩尔浓度为 0.001 ~ 1 摩尔 / 升,进一步优选为 0.005 ~ 0.1 摩尔 / 升。

[0021] 与现有技术相比,本发明方法具有工艺简单、操作方便、不需要复杂昂贵设备、易于实现工业化且原料价廉易得等优点。通过本发明方法制备的无定形碳酸钙纳米球可作为生物医用材料用于药物递送、蛋白吸附、基因转染、组织修复等领域,具有良好的应用前景。

附图说明

[0022] 图 1 为对比例以及实施例样品的 X 射线粉末 (XRD) 衍射图谱;

[0023] 图 2 为对比例 1 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0024] 图 3 为对比例 2 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0025] 图 4 为实施例 1 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0026] 图 5 为实施例 2 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0027] 图 6 为实施例 3 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0028] 图 7 为实施例 4 样品的扫描电子显微镜 (SEM) 照片;

[0029] 图 8 为实施例 3 样品在 PBS 溶液中浸泡不同时间的 X 射线 (XRD) 衍射图;

[0030] 图 9 为对比例 1 和实施例 3 样品对细胞存活率的影响对比;

[0031] 图 10 为对比例 1 和实施例 3 样品在各种初始浓度下对牛血红蛋白的吸附量对比;

[0032] 图 11 为实施例 3 样品吸附牛血红蛋白后在不同 pH 值的 PBS 溶液中的释放性能对比。

具体实施方式

[0033] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。

[0034] 对比例 1

[0035] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 30 毫升 A 溶液并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠溶液调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;

滴加完成,在室温下搅拌 1 小时,然后进行离心分离,对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0036] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 a 所示:所得样品为结晶体。

[0037] 所得样品的 SEM 照片如图 2 所示:所得样品由球霏石微米球及少量六面体方解石结晶体组成。

[0038] 对比例 2

[0039] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 0.022 克三磷酸腺苷二钠盐合物溶于 30 毫升 A 溶液中并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠溶液调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;滴加完成,在室温下搅拌 1 小时,然后进行离心分离,对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0040] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 b 所示:所得样品为球霏石结晶相。

[0041] 所得样品的 SEM 照片如图 3 所示:所得样品为椭球形碳酸钙微米球。

[0042] 该对比例说明:即使使用少量的三磷酸腺苷二钠盐合物也能抑制球霏石相转变为方解石相,并能调控碳酸钙的形貌。

[0043] 实施例 1

[0044] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 0.055 克三磷酸腺苷二钠盐合物溶于 30 毫升 A 溶液中并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠溶液调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;滴加完成,在室温下搅拌 1 小时,然后进行离心分离,对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0045] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 c 所示:所得样品为无定形相。

[0046] 所得样品的 SEM 照片如图 4 所示:所得样品为直径约 10 ~ 100 纳米的碳酸钙纳米球。

[0047] 实施例 2

[0048] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 0.088 克三磷酸腺苷二钠盐合物溶于 30 毫升 A 溶液中并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;滴加完成,在室温下搅拌 1 小时,然后进行离心分离,对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0049] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 d 所示:所得样品为无定形相。

[0050] 所得样品的 SEM 照片如图 5 所示:所得样品为直径约 10 ~ 100 纳米的碳酸钙纳米球。

[0051] 实施例 3

[0052] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 0.110 克三磷酸腺苷二钠盐合物溶于 30 毫升 A 溶液中并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;滴加完成,在室温下搅拌 1 小时,然后进行离心分离,

对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0053] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 e 所示:所得样品为无定形相。

[0054] 所得样品的 SEM 照片如图 6 所示:所得样品为直径约 10 ~ 100 纳米的碳酸钙纳米球。

[0055] 图 8 为本实施例所得无定形碳酸钙纳米球样品在 PBS 溶液中浸泡不同时间的 X 射线 (XRD) 衍射图,由图 8 可见:所得无定形碳酸钙纳米球在 pH 为 7.4 的磷酸缓冲溶液 (PBS) 中浸泡 12 天后,仍然能保持无定形相,进一步说明所得无定形碳酸钙纳米球具有很好的稳定性。

[0056] 图 9 为反映了对比例 1 和本实施例样品对细胞存活率的影响,由图 9 可见:所得无定形碳酸钙纳米球在 0 ~ 100 微克 / 毫升的浓度范围内,对细胞几乎没有毒性。

[0057] 图 10 反映了对比例 1 和本实施例样品在各种初始浓度下对牛血红蛋白的吸附量,由图 10 可见:所得无定形碳酸钙纳米球对牛血红蛋白具有很好的吸附能力。

[0058] 图 11 反映了本实施例样品吸附牛血红蛋白后在不同 pH 值的 PBS 溶液中的释放性能,由图 11 可见:所得无定形碳酸钙纳米球具有很好的 pH 控释效果。

[0059] 实施例 4

[0060] 在室温下,将 0.925 克 CaCl_2 溶于 250 毫升去离子水中形成 A 溶液,将 1.060 克 Na_2CO_3 溶于 100 毫升去离子水中形成 B 液;取 0.110 克三磷酸腺苷二钠盐合物溶于 30 毫升 A 溶液中并用 1 摩尔 / 升的氢氧化钠调节其 pH 等于 9 后,逐滴加入 10 毫升 B 液,此过程中采用磁搅拌且保持 pH 值在 9 左右;滴加完成,在室温下搅拌 5 天,然后进行离心分离,对分离出的固体用去离子水洗涤 3 次,再用无水乙醇洗涤 1 次,最后于 60℃空气中干燥。

[0061] 所得样品的 X 射线 (XRD) 衍射图如图 1 中的曲线 f 所示:所得样品为无定形相。

[0062] 所得样品的 SEM 照片如图 7 所示:所得样品为直径约 10 ~ 100 纳米的碳酸钙纳米球。

[0063] 最后有必要在此说明的是:以上实施例只用于对本发明的技术方案作进一步详细地说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员根据本发明的上述内容作出的一些非本质的改进和调整均属于本发明的保护范围。

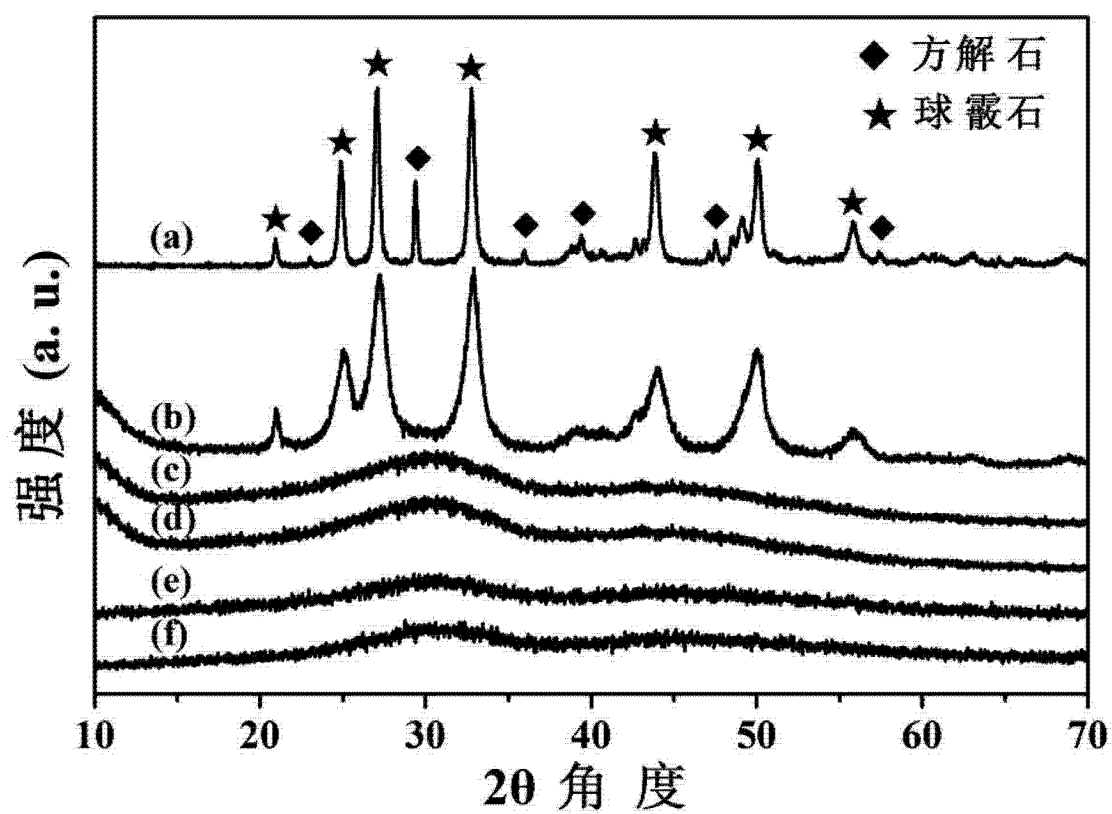


图 1

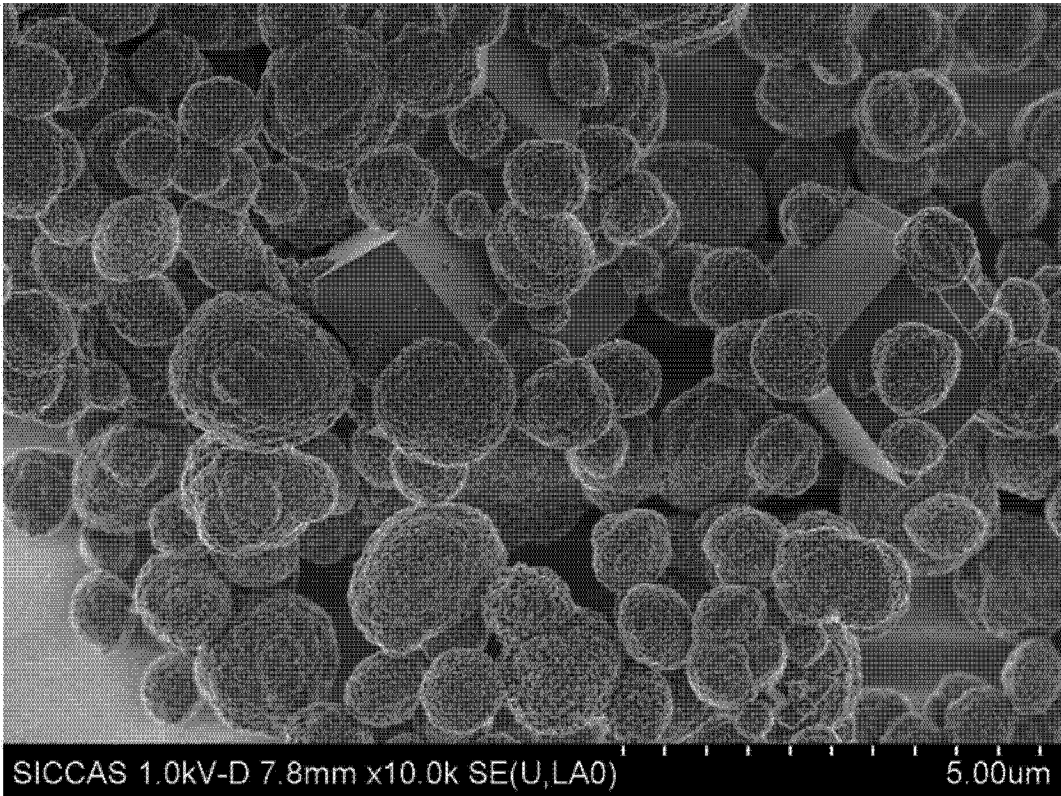


图 2

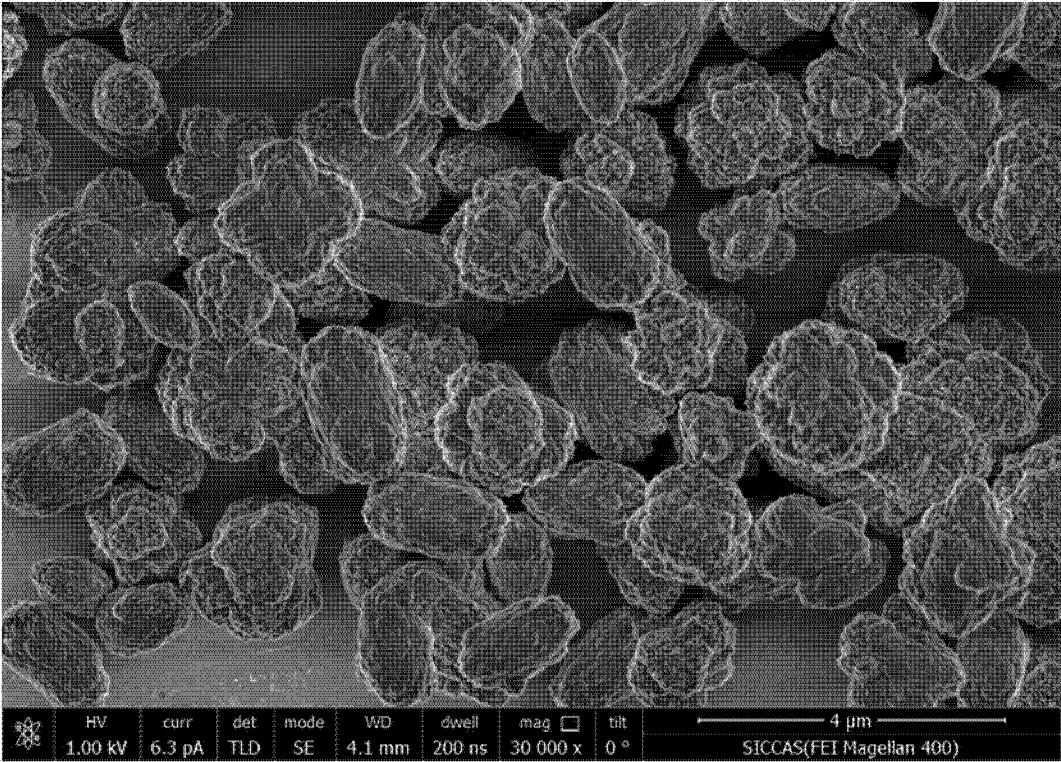


图 3

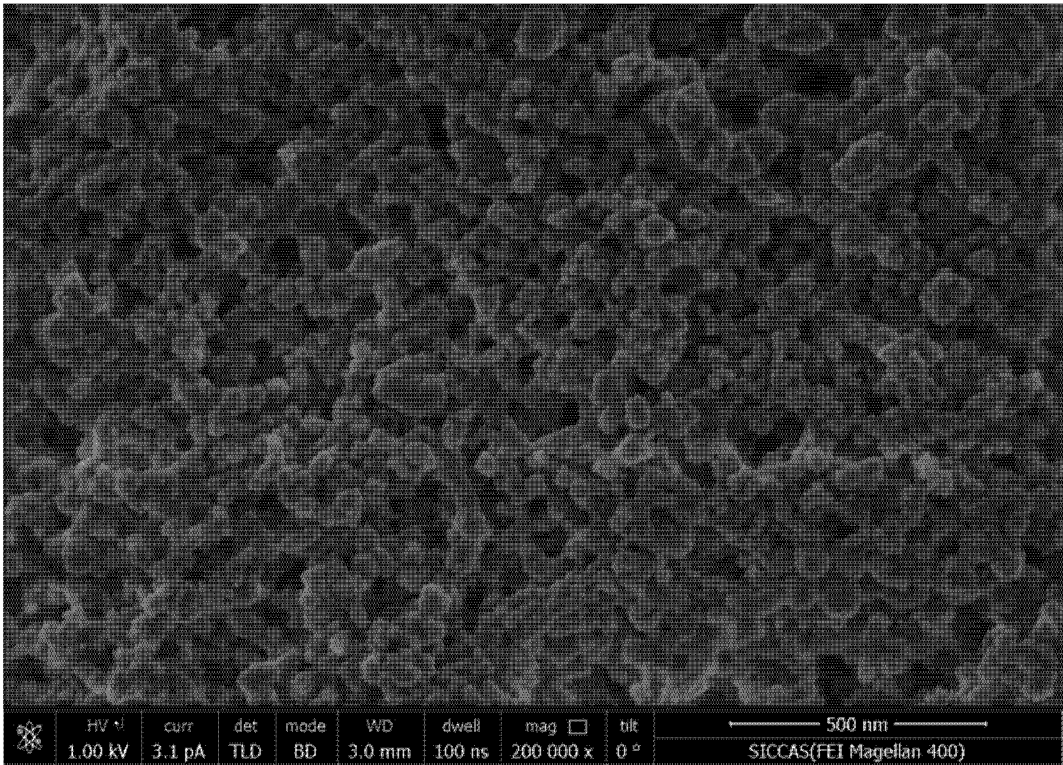


图 4

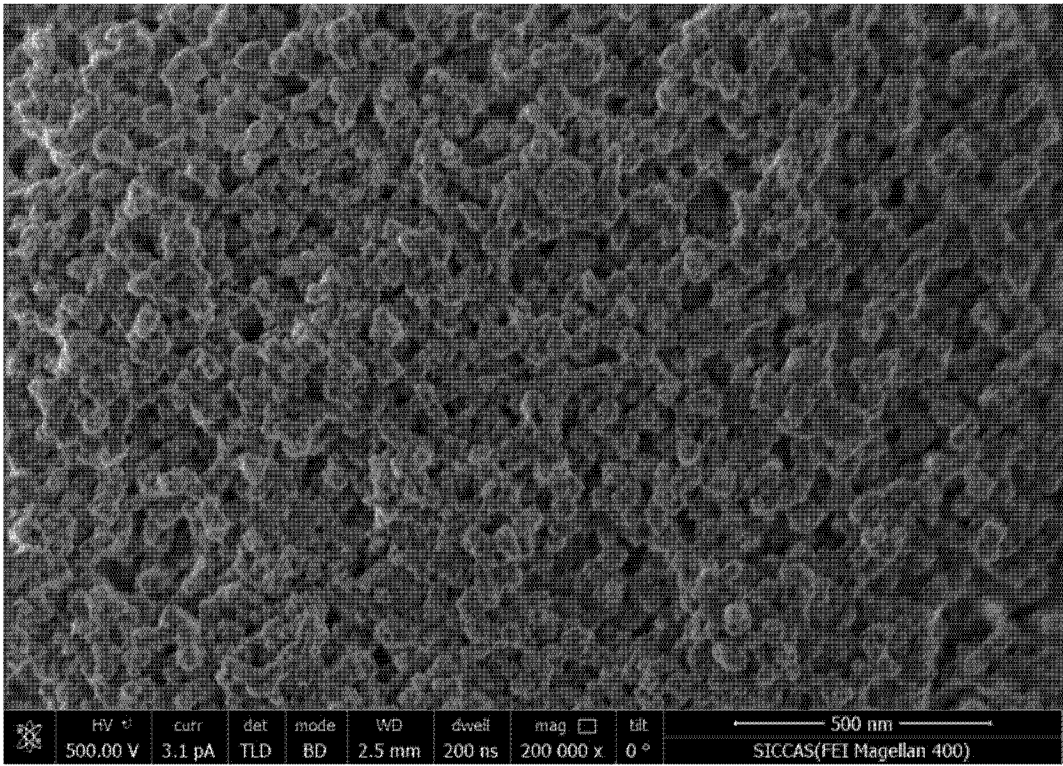


图 5

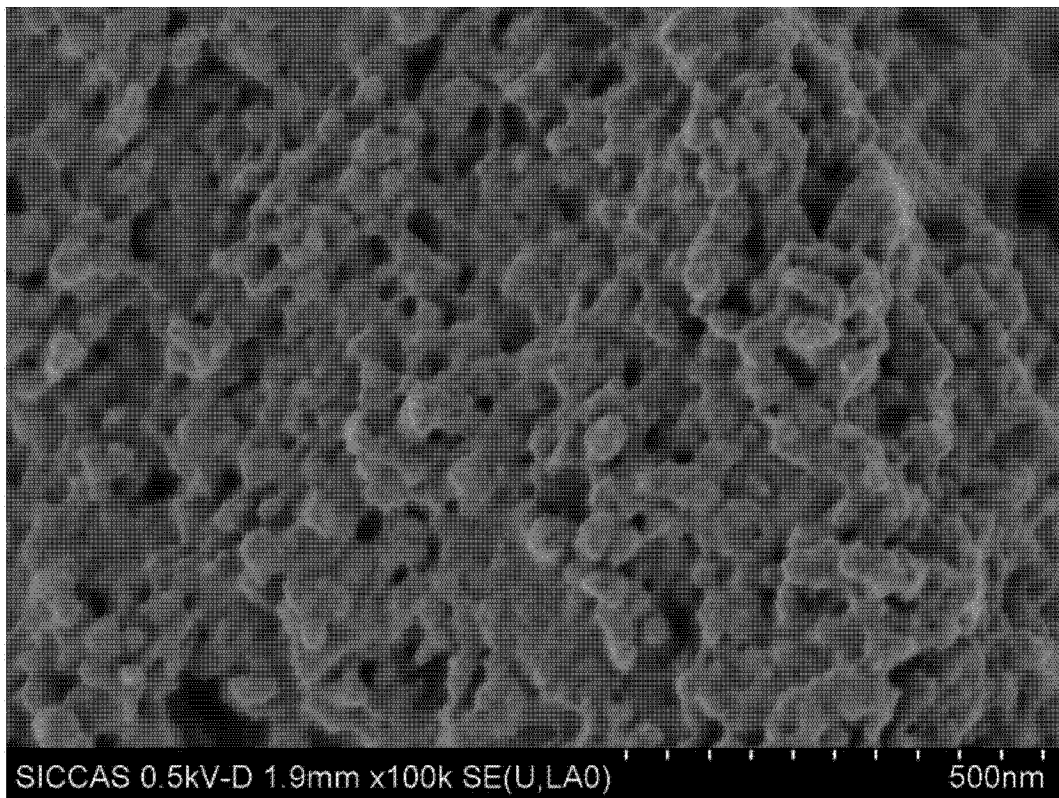


图 6

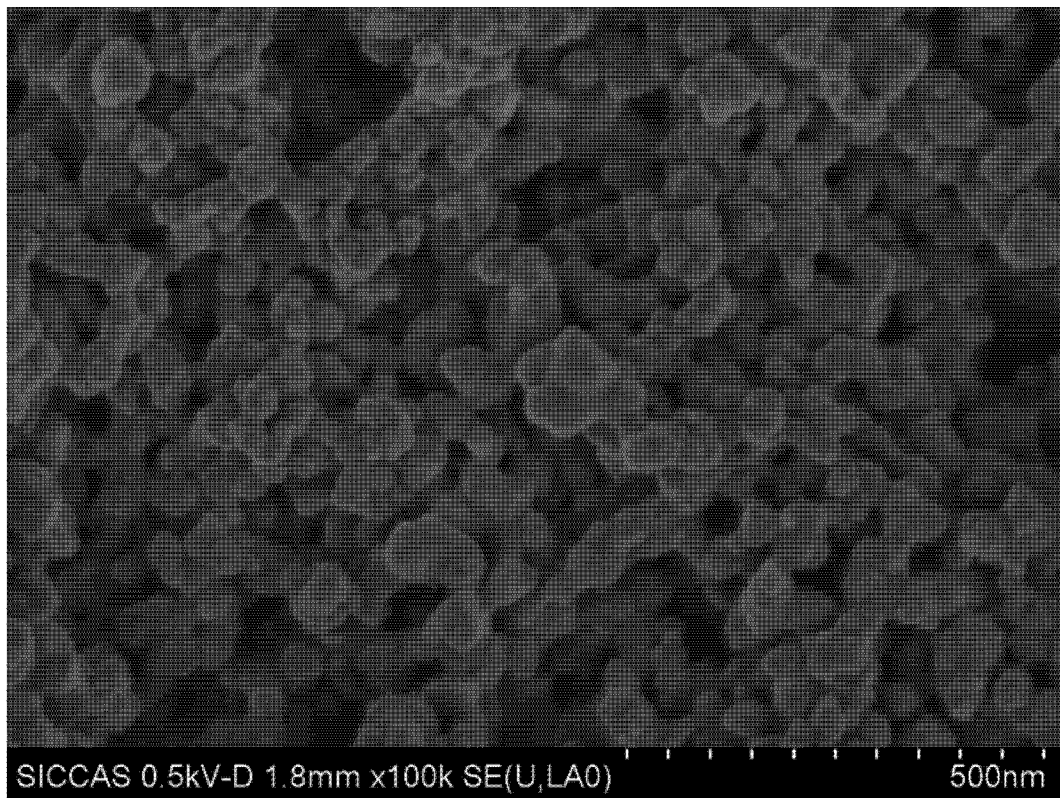


图 7

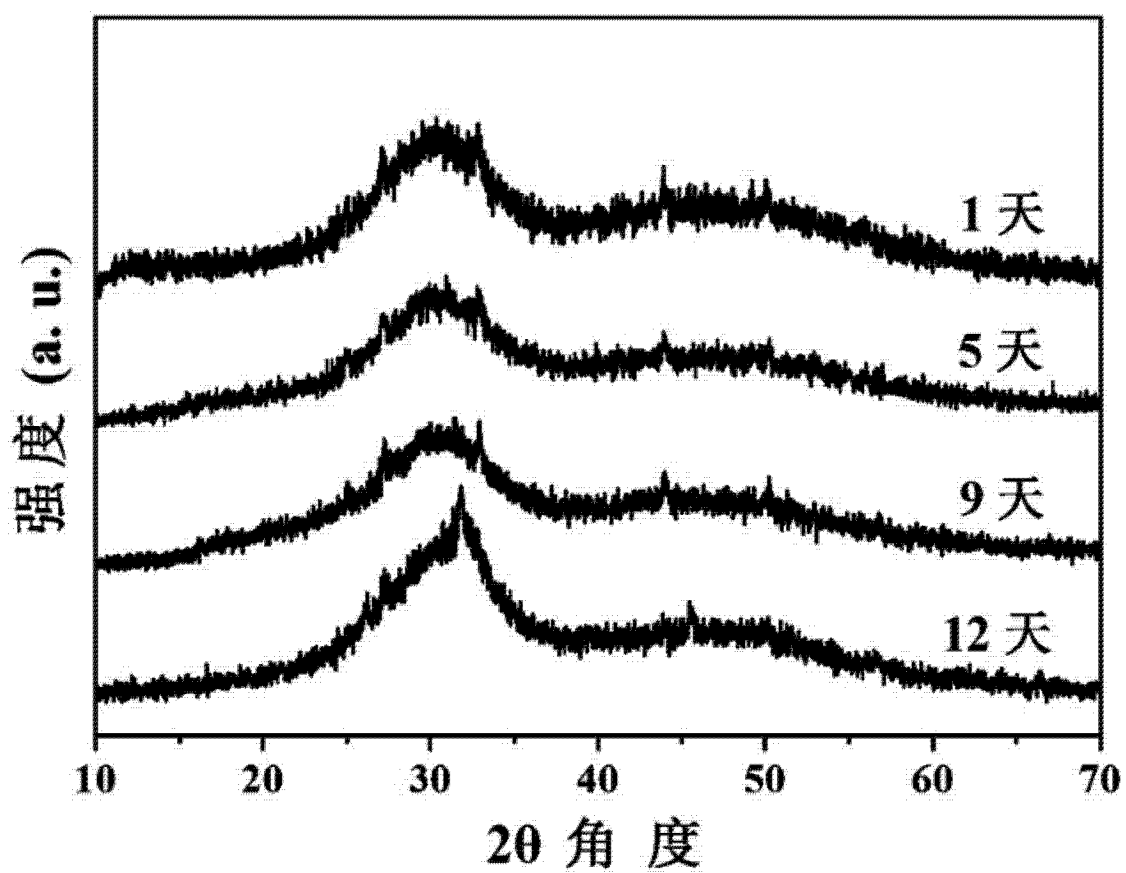


图 8

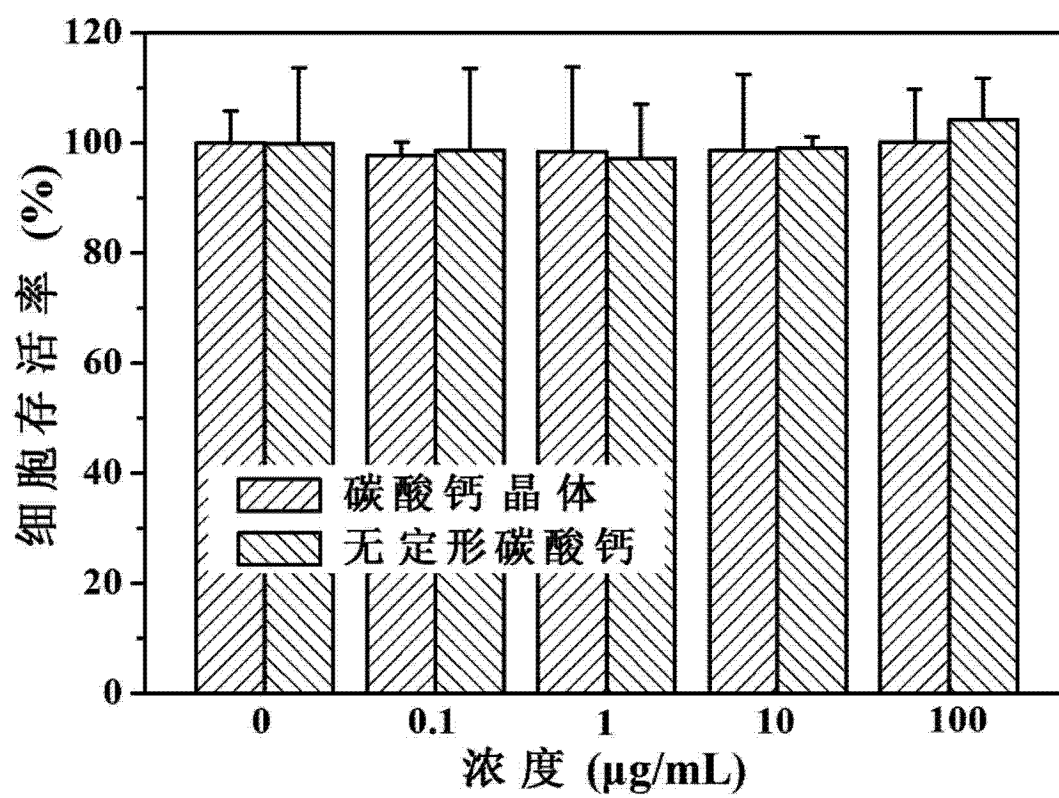


图 9

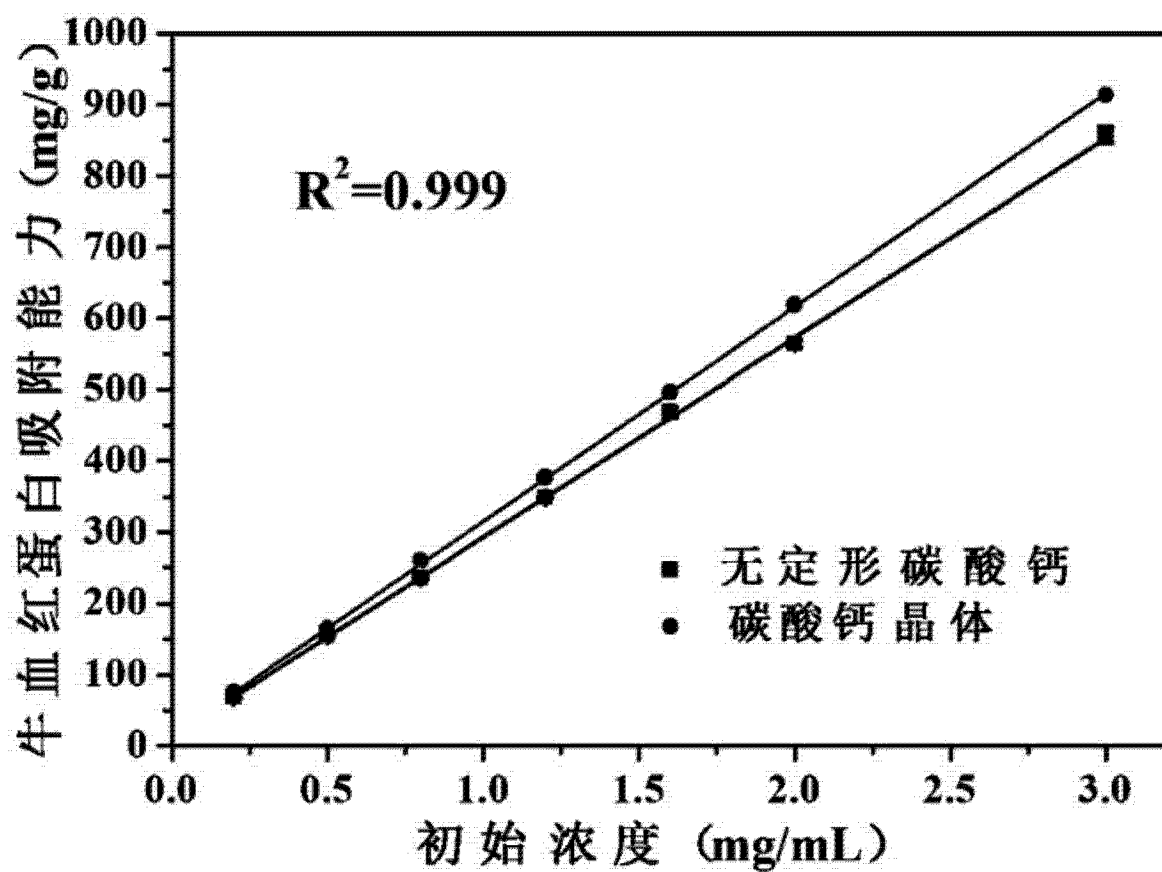


图 10

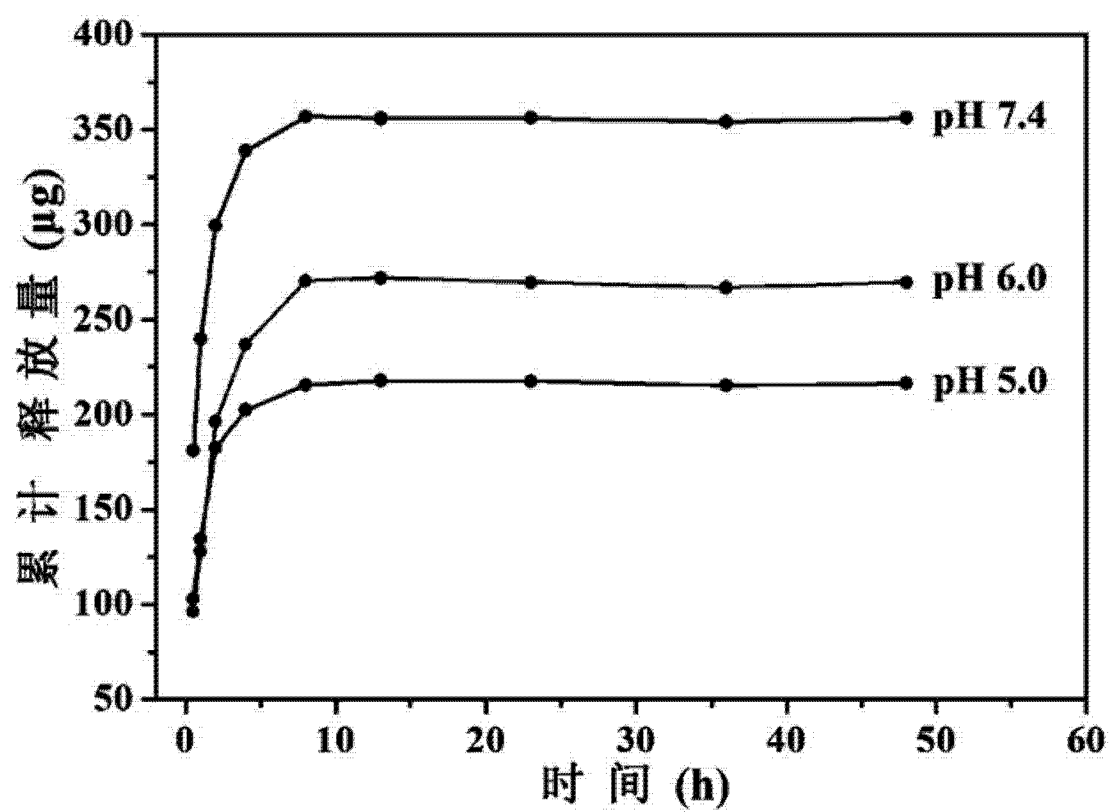


图 11