



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105396173 B

(45)授权公告日 2018.06.29

(21)申请号 201510812815.4

A61L 27/54(2006.01)

(22)申请日 2015.11.20

C23C 22/05(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105396173 A

(56)对比文件

CN 104258462 A, 2015.01.07,

CN 104402940 A, 2015.03.11,

(43)申请公布日 2016.03.16

CN 102281906 A, 2011.12.14,

(73)专利权人 广西中医药大学

CN 102008450 A, 2011.04.13,

地址 530213 广西壮族自治区南宁市青秀区五合大道13号

审查员 郭翔

(72)发明人 李培源 苏炜 霍丽妮 陈睿

(74)专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理
事务所(普通合伙) 11369

代理人 靳浩

(51)Int.Cl.

A61L 27/02(2006.01)

A61L 27/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

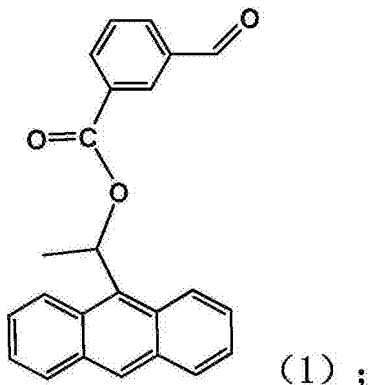
利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法

(57)摘要

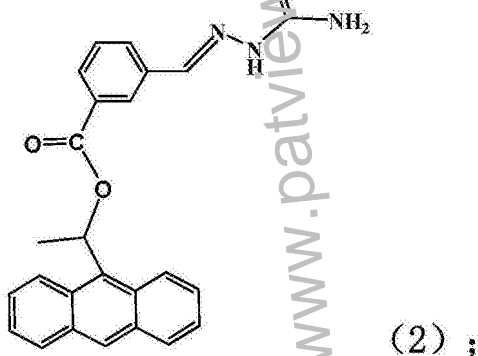
本发明公开了一种利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法。该方法包括步骤如下:1)制备铈配合物;2)将环糊精0.1-0.6重量份溶于3.5-20重量份的水中,搅拌均匀后,加入不锈钢0.5-1.5重量份,浸泡20-60min;3)加入铈配合物0.2-1.2重量份,然后用15-30kHz超声波30-60min;4)取出不锈钢,干燥。本方法通过环糊精与铈配合物对不锈钢的作用,不但使得不锈钢具有良好的抗菌和抗癌性能,而且使得不锈钢的表面利于骨细胞的生长,减少不锈钢在骨整合手术中并发症的发病率,给骨整合手术提供更安全可靠的材料。

1. 一种利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,其特征在于,包括步骤如下:

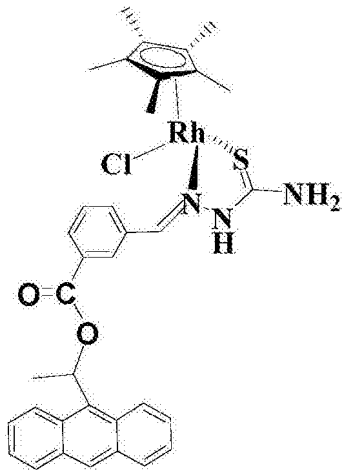
1) 将间羧基苯甲醛3-5重量份溶于10-15重量份的甲苯中,加入1-(9-蒎基)乙醇10-15重量份和浓度为98%的硫酸0.5-1.5重量份,加热到100-120℃搅拌回流1-3h,然后将滤液旋干,加入乙酸乙酯5-10重量份萃取,重复3-5次乙酸乙酯萃取过程,合并乙酸乙酯层溶液,然后加入无水碳酸钾10-15重量份并旋干,得到具有式(1)的化合物,即间蒎氧酰基苯甲醛;



2) 将间蒎氧酰基苯甲醛4-10重量份溶于无水乙醇10-20重量份中,并加入硫代氨基脲1-5重量份,60-70℃回流搅拌,反应5-10h得到微紫色溶液,旋干后加入乙醇5-10重量份和正己烷5-10重量份,析出白色晶体为具有式(2)的化合物,即间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲;



3) 将间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲0.01-0.05重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铈(III)二聚体0.02-0.06重量份加入CH₂Cl₂ 5-10重量份,常温搅拌8-12h,将溶液减压蒸馏,静置析出红色固体为具有式(3)的铈配合物,即一氯一间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铈(III);



(3) ;

4) 将环糊精0.1-0.6重量份溶于3.5-20重量份的水中,搅拌均匀,然后加入不锈钢0.5-1.5重量份,浸泡20-60min;

5) 加入铑配合物0.2-1.2重量份,然后用15-30kHz超声波30-60min;

6) 取出不锈钢干燥

2. 根据权利要求1所述的利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,其特征在于,在所述步骤5)中加入铑配合物后进行5000rpm离心5-10min,再超声波处理。

3. 根据权利要求1所述的利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,其特征在于,步骤6)所述的干燥为红外线干燥。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,其特征在于,步骤4)中,所述环糊精为 γ -环糊精,所述水的温度为50℃。

5. 根据权利要求4所述的利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,其特征在于,所述干燥温度为100-120℃,干燥22-24h。

利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及骨整合手术用材的技术领域,更具体地是一种利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法。

背景技术

[0002] γ -环糊精是一类由8个D-吡喃葡萄糖单元通过 α -1,4糖苷键首尾相连形成的大环化合物。其分子内部为一个呈“V”字型的疏水性空穴,表现出独特的分子识别能力。不锈钢作为一种骨整合手术中常用的材料,在临床上广泛使用。但是,面临的一个严重问题是相关的细菌感染问题,导致了大量移植手术的失败。近来,科研工作者致力于提高不锈钢的抗菌能力以及其他能力。如何得到性能更为优良的不锈钢材料成为一个具有很大科学意义和应用意义的研究方向。我们在研究中发现,一些铈配合物具有很好的抗菌能力,如果能将具有特殊生理性能的铈配合物用于修饰不锈钢,有望得到性能更为优良的不锈钢材料。但是有些铈配合物的水溶性较差,如果将铈配合物直接引入不锈钢表面,需要使用较多的有机溶剂,对环境产生污染,而且可能有溶剂残留在不锈钢上,对病人产生危险。环糊精具有外亲水、内疏水的特点,将水溶性较差的铈配合物和环糊精结合,提高其水溶性,可以解决该污染问题。

发明内容

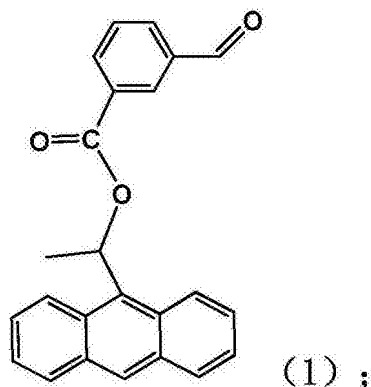
[0003] 本发明的一个目的是解决至少上述问题和/或缺陷,并提供至少后面将说明的优点。

[0004] 本发明还有一个目的就是提供一种利用 γ -环糊精将水溶性差的铈配合物引入不锈钢表面提高不锈钢抗菌作用的方法,使得不锈钢不但具有良好的抗菌和抗癌性能,而且使得不锈钢的表面利于骨细胞的生长,减少不锈钢在骨整合手术中并发症的发病率,给骨整合手术提供更安全可靠的材料。

[0005] 为了实现根据本发明的这些目的和其他优点,提供了一种利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,包括以下步骤:

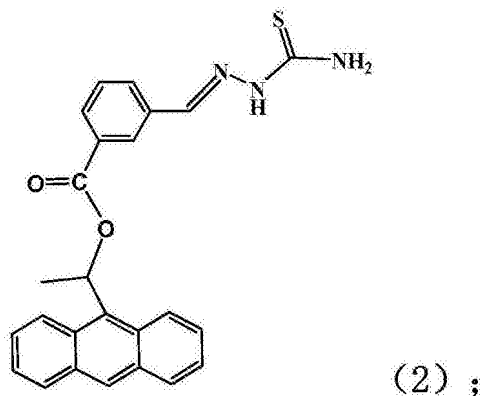
[0006] 1) 将间羧基苯甲醛3-5重量份溶于10-15重量份的甲苯中,加入1-(9-蒽基)乙醇10-15重量份和浓度为98%的硫酸0.5-1.5重量份,加热到100-120 $^{\circ}$ C搅拌回流1-3h,然后将滤液旋干,加入乙酸乙酯5-10重量份萃取,重复3-5次乙酸乙酯萃取过程,合并乙酸乙酯层溶液,然后加入无水碳酸钾10-15重量份并旋干,得到具有式(1)的化合物,即间蒽氧酰基苯甲醛;

[0007]



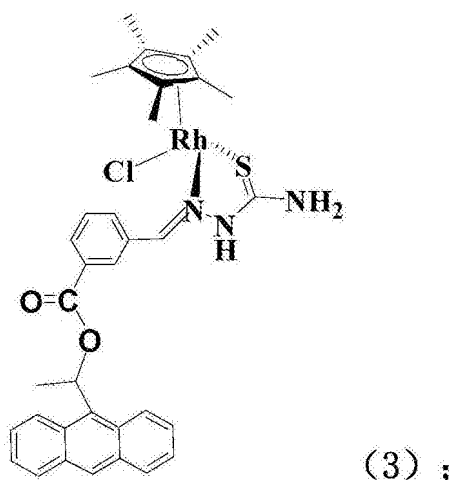
[0008] 2) 将间蒽氧酰基苯甲醛4-10重量份溶于无水乙醇10-20重量份中,并加入硫代氨基脲1-5重量份,60-70℃回流搅拌,反应5-10h得到微紫色溶液,旋干后加入乙醇5-10重量份和正己烷5-10重量份,析出白色晶体为具有式(2)的化合物,即间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲;

[0009]



[0010] 3) 将间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲0.01-0.05重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体0.02-0.06重量份加入CH₂Cl₂ 5-10重量份,常温搅拌8-12h,将溶液减压蒸馏,静置析出红色固体为具有式(3)的铑配合物,即一氯一间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铑(III);

[0011]



[0012] 4) 将环糊精0.1-0.6重量份溶于3.5-20重量份的水中,搅拌均匀,然后加入不锈钢0.5-1.5重量份,浸泡20-60min;

[0013] 5) 加入铑配合物0.2-1.2重量份,然后用15-30kHz超声波30-60min;

[0014] 6) 取出不锈钢干燥。

[0015] 优选的是,在所述步骤5)中加入铈配合物后进行5000rpm离心5-10min,再超声波处理。

[0016] 优选的是,步骤6)所述的干燥为红外线干燥。

[0017] 优选的是,步骤4)中,所述环糊精为 γ -环糊精,所述水的温度为50℃。

[0018] 优选的是,所述干燥温度为100-120℃,干燥22-24h。

[0019] 本发明至少包括以下有益效果:

[0020] 1.本发明的铈配合物含有蒽氧酰基,有大共轭体系,分子更稳定;硫代氨基脲有许多生物活性,得到的铈配合物具有良好的生物活性。

[0021] 2.该铈配合物水溶性很差,通过超声使不溶于水的铈配合物均匀分散并进入不锈钢表面的 γ -环糊精疏水性空穴。该处理方法不仅简单,而且所使用的溶剂为水,绿色,环保。

[0022] 3.本发明的 γ -环糊精原料易得,通过与环氧氯丙烷的交联作用引入不锈钢表面。 γ -环糊精分子内部为一个呈“V”字型的疏水性空穴,内腔高度为0.79nm,直径为0.75nm,适合容纳本发明的铈配合物进入。在这样的结构中,铈配合物缓慢释放,其抗菌效果持续时间是单独使用铈配合物的2倍。

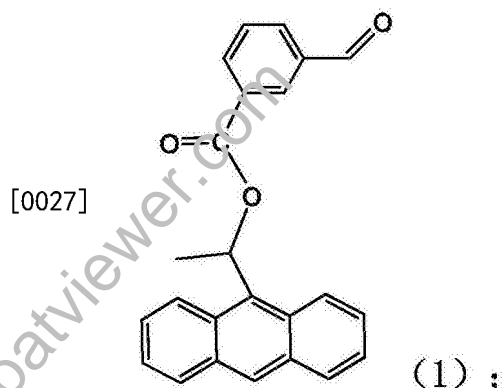
具体实施方式

[0023] 下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明,以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

[0024] 实施例1

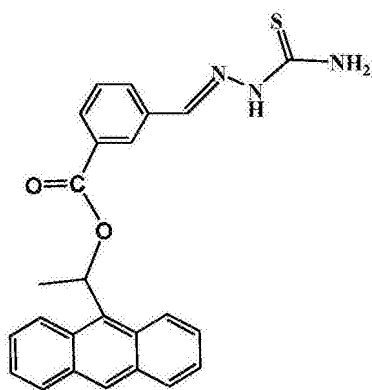
[0025] 本方案利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,包括以下步骤:

[0026] 1) 将间羧基苯甲醛4重量份溶于11重量份的甲苯中,加入1-(9-蒽基)乙醇12重量份和浓度为98%的硫酸1重量份,加热到110℃搅拌回流2h,然后将滤液旋干,加入乙酸乙酯6重量份萃取,重复4次乙酸乙酯萃取过程,合并乙酸乙酯层溶液,然后加入无水碳酸钾11重量份并旋干,得到具有式(1)的化合物,即间蒽氧酰基苯甲醛;



[0028] 2) 将间蒽氧酰基苯甲醛5重量份溶于无水乙醇12重量份中,并加入硫代氨基脲3重量份,65℃回流搅拌,反应6h得到微紫色溶液,旋干后加入乙醇8重量份和正己烷6重量份,析出白色晶体为具有式(2)的化合物,即间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲;

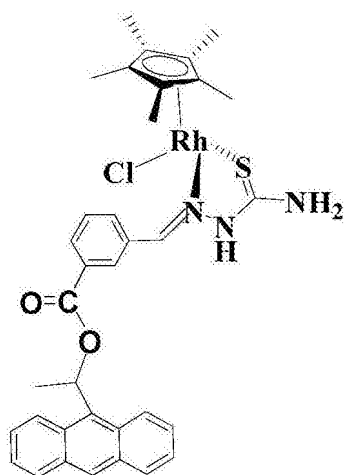
[0029]



(2) ;

[0030] 3) 将间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲0.02重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体0.05重量份加入 CH_2Cl_2 6重量份,常温搅拌10h,将溶液减压蒸馏,静置析出红色固体为具有式(3)的铑配合物,即一氯一间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铑(III);

[0031]



(3) ;

[0032] 4) 将环糊精0.5重量份溶于10重量份的水中,搅拌均匀,然后加入不锈钢1重量份,浸泡40min;

[0033] 5) 加入铑配合物1重量份,然后用25kHz超声波40min;

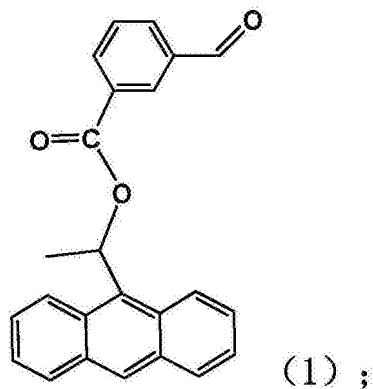
[0034] 6) 取出不锈钢干燥。

[0035] 实施例2

[0036] 本方案利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,包括以下步骤:

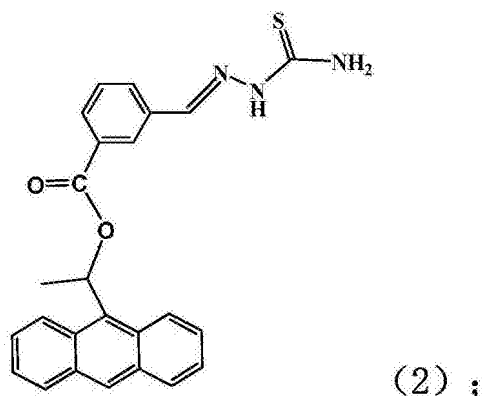
[0037] 1) 将间羧基苯甲醛3重量份溶于10重量份的甲苯中,加入1-(9-蒽基)乙醇10重量份和浓度为98%的硫酸0.5重量份,加热到 100°C 搅拌回流1h,然后将滤液旋干,加入乙酸乙酯5重量份萃取,重复3次乙酸乙酯萃取过程,合并乙酸乙酯层溶液,然后加入无水碳酸钾10重量份并旋干,得到具有式(1)的化合物,即间蒽氧酰基苯甲醛;

[0038]



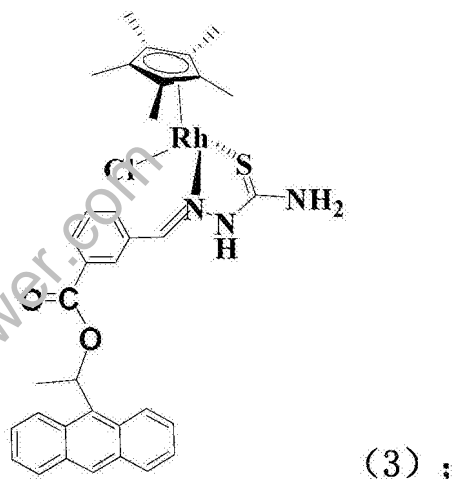
[0039] 2) 将间蒽氧酰基苯甲醛4重量份溶于无水乙醇10重量份中, 并加入硫代氨基脒1重量份, 60℃回流搅拌, 反应5h得到微紫色溶液, 旋干后加入乙醇5重量份和正己烷5重量份, 析出白色晶体为具有式(2)的化合物, 即间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脒;

[0040]



[0041] 3) 将间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脒0.01重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体0.02重量份加入CH₂Cl₂ 5重量份, 常温搅拌8h, 将溶液减压蒸馏, 静置析出红色固体为具有式(3)的铑配合物, 即一氯一间蒽氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脒一五甲基环戊二烯基合铑(III);

[0042]



[0043] 4) 将γ-环糊精0.1重量份溶于3.5重量份的50℃水中, 搅拌均匀, 然后加入不锈钢0.5重量份, 浸泡20min;

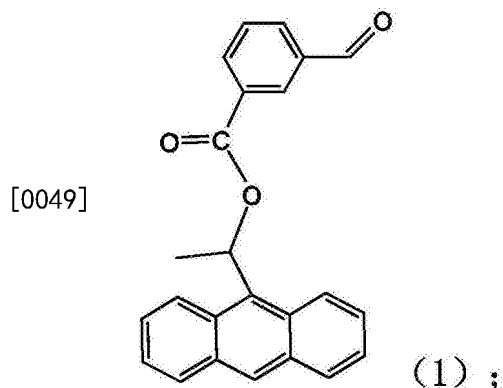
[0044] 5) 加入铑配合物0.2重量份后进行5000rpm离心5min, 再用15kHz超声波30min;

[0045] 6) 取出不锈钢用红外线100℃干燥22h。

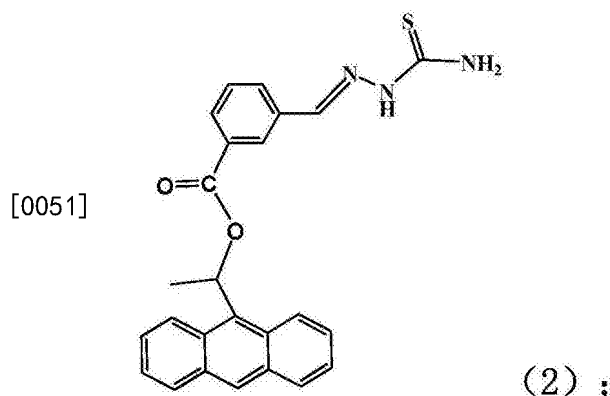
[0046] 实施例3

[0047] 本方案利用铈配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法,包括以下步骤:

[0048] 1) 将间羧基苯甲醛5重量份溶于15重量份的甲苯中,加入1-(9-蒎基)乙醇15重量份和浓度为98%的硫酸1.5重量份,加热到120℃搅拌回流3h,然后将滤液旋干,加入乙酸乙酯10重量份萃取,重复5次乙酸乙酯萃取过程,合并乙酸乙酯层溶液,然后加入无水碳酸钾15重量份并旋干,得到具有式(1)的化合物,即间蒎氧酰基苯甲醛;

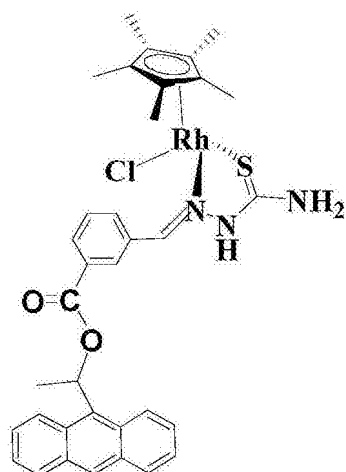


[0050] 2) 将间蒎氧酰基苯甲醛10重量份溶于无水乙醇20重量份中,并加入硫代氨基脲5重量份,在70℃的条件下回流搅拌,反应10h得到微紫色溶液,旋干后加入乙醇10重量份和正己烷10重量份,析出白色晶体为具有式(2)的化合物,即间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲;



[0052] 3) 将间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲0.05重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铈(III)二聚体0.06重量份加入CH₂Cl₂ 10重量份,常温搅拌12h,将溶液减压蒸馏,静置析出红色固体为具有式(3)的铈配合物,即一氯一间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铈(III);

[0053]



(3) ;

[0054] 4) 将 γ -环糊精 0.6 重量份溶于 20 重量份的 50℃ 水中, 搅拌均匀, 然后加入不锈钢 1.5 重量份, 浸泡 60min;

[0055] 5) 加入铑配合物 1.2 重量份后进行 5000rpm 离心 10min, 再用 30kHz 超声波 60min;

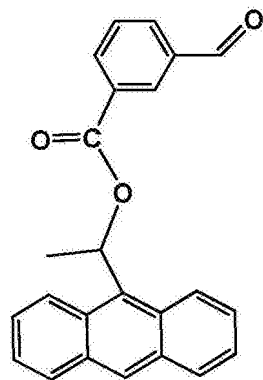
[0056] 6) 取出不锈钢用红外线干燥 24h。

[0057] 实施例 4

[0058] 本方案利用铑配合物制备具有抗菌抗癌性能的不锈钢的方法, 包括以下步骤:

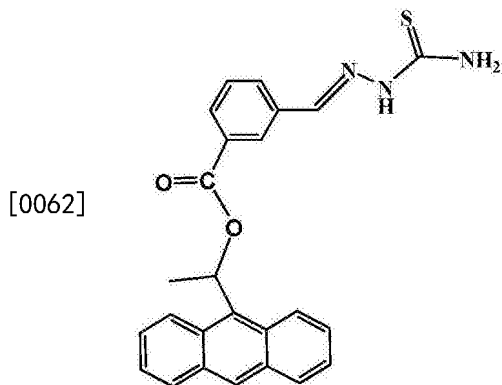
[0059] 1) 将间羧基苯甲醛 4 重量份溶于 10 重量份的甲苯中, 加入 1-(9-蒎基) 乙醇 15 重量份和浓度为 98% 的硫酸 0.55 重量份, 加热到 120℃ 搅拌回流 2h, 然后将滤液旋干, 加入乙酸乙酯 10 重量份萃取, 重复 3 次乙酸乙酯萃取过程, 合并乙酸乙酯层溶液, 然后加入无水碳酸钾 15 重量份并旋干, 得到具有式 (1) 的化合物, 即间蒎氧酰基苯甲醛;

[0060]

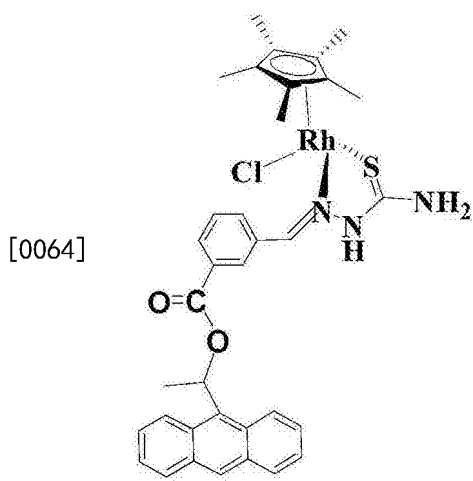


(1) ;

[0061] 2) 将间蒎氧酰基苯甲醛 4 重量份溶于无水乙醇 20 重量份中, 并加入硫代氨基脲 2 重量份, 70℃ 回流搅拌, 反应 5h 得到微紫色溶液, 旋干后加入乙醇 10 重量份和正己烷 5 重量份, 析出白色晶体为具有式 (2) 的化合物, 即间蒎氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲;



[0063] 3) 将间葱氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲0.05重量份和二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体0.02重量份加入 CH_2Cl_2 10重量份,常温搅拌10h,将溶液减压蒸馏,静置析出红色固体为具有式(3)的铑配合物,即一氯一间葱氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铑(III);



[0065] 4) 将 γ -环糊精0.5重量份溶于10重量份的50℃水中,搅拌均匀,然后加入不锈钢1重量份,浸泡30min;

[0066] 5) 加入铑配合物0.2重量份后进行5000rpm离心10min,再用30kHz超声波30min;

[0067] 6) 取出不锈钢用红外线100℃干燥24h。

[0068] 其中,实施例1-4的铑配合物的化学名称为一氯一间葱氧酰基苯甲醛缩硫代氨基脲一五甲基环戊二烯基合铑(III);

[0069] 其理化性质:为红色晶体,易溶于有机溶剂,其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR(CDCl_3 溶剂): δ = 10.10 (br, 1H), 9.35 (br, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 3H, J = 7.8Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.8Hz), 7.46 (t, 2H, J = 7.9Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.2Hz), 8.39 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.32 (d, 1H, J = 6.0Hz), 5.07 (d, 1H, J = 6.0Hz), 4.91 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.67 (m, 1H, J = 6.9Hz), 2.40 (s, 3H), 1.56, 1.38 (2d, 6H) ppm。

[0070] 下面通过药效学实验来进一步说明本方法得到的不锈钢的药物活性及其应用。

[0071] 实验一:抗菌能力实验:

[0072] 在6个灭菌试管中加入1mL浓度为 10^6 cfu/ml的菌液,然后分别加入1mg实施例1-4得到的产品、常规不锈钢、常规铑配合物,37℃培养24h。培养到时间点后,培养基收集起来用倍比稀释,稀释倍数为10倍和涂布培养法检测活菌数。试验结果表明:由本发明制得的产

品对金黄色葡萄球菌(ATCC6538)、大肠埃希氏菌(ATCC 25922)、白假丝酵母(ATCC 10231)、枯草芽孢杆菌黑色变种(ATCC 9372)都具有很强的杀菌性,其中,加入实施例1的杀菌率达99.991%以上,加入实施例2的杀菌率达99.996%以上,加入实施例3的杀菌率达99.998%以上,加入实施例4的杀菌率达99.995%以上,而加入常规不锈钢的杀菌率0%,没有杀菌能力,加入常规铈配合物的杀菌率为60%左右。

[0073] 实验二:体外抗肿瘤活性实验

[0074] 采用MTT方法,进行体外细胞毒性测定。将实施例1-4得到的产品、常规不锈钢、常规铈配合物与骨癌U2-OS细胞株和鼻咽癌CNE-1细胞株分别作用时间72小时进行对比测定的IC₅₀($\mu\text{mol}/\text{mL}$)值,对比结果如表1所示。IC₅₀是指对肿瘤细胞株的半数有效浓度。

[0075] 表1:

[0076]

细胞株	U2-OS	CNE-1
实施例1	23.9	20.8
实施例2	23.0	20.5
实施例3	23.5	20.8
实施例4	23.6	20.5
常规不锈钢	>100	>100
常规铈配合物	62.5	63.1

[0077] 从实验一和实验二的结果可知,经过本发明的方法得到的不锈钢具有良好的抗菌和抗癌性能;而常规的不锈钢抗菌效果差,并且其作用的IC₅₀值>100,表明其不具有抗癌活性;常规铈配合物的抗菌抗癌能力不佳,而且难以直接在骨整手术中长时间发挥作用,而本发明的产品的抗菌抗癌效果持久有效。因此,本发明为研究开发新的具有优良性能的骨科和牙科移植物材料提供了新的思路。

[0078] 尽管本发明的实施方案已公开如上,但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用,它完全可以被适用于各种适合本发明的领域,对于熟悉本领域的人员而言,可容易地实现另外的修改,因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下,本发明并不限于特定的细节和这里示出与描述的实施例。