



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101549177 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 10

(21) 申请号 200910051827. 4

(22) 申请日 2009. 05. 22

(73) 专利权人 熊焱昊

地址 200125 上海市浦东新区严民路 221 弄
8 号 401 室

(72) 发明人 熊焱昊

(74) 专利代理机构 上海泰能知识产权代理事务
所 31233

代理人 黄志达 谢文凯

(56) 对比文件

CN 1859881 A, 2006. 11. 08,
WO 02098307 A1, 2002. 12. 12,

审查员 王卓

(51) Int. Cl.

A61L 31/08 (2006. 01)

A61L 31/16 (2006. 01)

A61B 17/70 (2006. 01)

A61M 31/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层及制备和应用

(57) 摘要

本发明涉及一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层及制备和应用, 该药物涂层厚度为 30 ~ 300 微米, 内外均匀。通过将螺钉进行超声处理后, 依次浸泡于氢氟酸和过氧化氢溶液中, 然后浸入浓度为 1mg/ml 的蛋白质中, 螺钉表面经 PBS 冲洗后, 再浸泡于溶解有 0. 2mol/L 的碳化二亚胺和 0. 05mol/L 的 N- 羟基琥珀酰亚胺的 PBS 中 30 分钟; 将双磷酸盐类与其他药物溶解于蒸馏水中, 将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时, 即得。该药物涂层螺钉可应用在脊柱内固定术中提高骨质量, 降低骨折危险性, 在相同抗拔力的情况下可以减少螺钉的直径, 这样可以减少直径大的螺钉带的风险; 该药物涂层工艺简单, 成本低, 经济效益友好, 具有良好的应用前景。

1. 一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层,其特征是:药物涂层厚度为 30 ~ 300 微米,内外均匀;所述的药物选自选择性雌激素受体调节剂、双磷酸盐、降钙素、维生素中的两种的混合物,两种药物的质量比为 20 ~ 80 : 20 ~ 80。

2. 根据权利要求 1 所述的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层,其特征是:所述的药物为双磷酸盐与其他药物的混合物,其他药物选自选择性雌激素受体调节剂、降钙素、维生素中的一种,双磷酸盐与其他药物的质量比为 20 ~ 80 : 20 ~ 80。

3. 根据权利要求 1 所述的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层,其特征是:所述的双磷酸盐为伊班膦酸盐或阿伦膦酸钠;选择性雌激素受体调节剂为雷洛昔芬;降钙素为密盖息或益钙宁;维生素为维生素 D、维生 B12、维生 K 或维生 E。

4. 一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层的制备,包括步骤:

(1) 螺钉表面处理

用超声波处理螺钉 5 ~ 8 分钟,浸泡于 100% 的氢氟酸 HF 中 20 分钟,然后浸泡在 75 ~ 80°C 的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 5 ~ 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

(2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

将螺钉浸泡于浓度为 1mg/mL 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水 PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L 的碳化二亚胺和 0.05mol/L 的 N-羟基琥珀酰亚胺的 PBS 中 30 分钟, pH 值为 5.4 ~ 5.6;

(3) 药物涂层螺钉的制备

将需要涂层的药物溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉;所述的需要涂层的药物选自选择性雌激素受体调节剂、双磷酸盐、降钙素、维生素中的两种的混合物,两种药物的质量比为 20 ~ 80 : 20 ~ 80。

5. 根据权利要求 4 所述的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层的制备,其特征是:步骤 (1) 中所述氢氟酸 HF、过氧化氢和去离子水的体积比为 1 : 2 : 500。

一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层及制备和应用

技术领域

[0001] 本发明属临床内固定螺钉的药物涂层及制备和应用领域,特别是涉及一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层及制备和应用。

背景技术

[0002] 目前市场上有很多脊柱内固定产品系列,不论那个产品,螺钉是每个产品的基本组件。骨与螺钉接触面的生物力学特性:如抗疲劳、抗拔出力、抗扭转等决定脊柱内固定稳定的好与坏。影响骨与螺钉接触面生物力学特性的有:螺钉的材料、螺钉的长度、螺钉的直径、螺钉的螺距、螺钉的螺纹、螺钉柄的外形、患者的骨密度。

[0003] 脊柱内固定的松动或脱出是常见的并发症,特别是在骨质量比较差的患者中。不论在尸体或者在动物实验中轴向抗拔出力被广泛应用来评估脊柱内固定稳定与否。要增加骨与螺钉接触面的抗拔出力可以通过以下几种方法:1) 改变螺钉的设计,有实验证明 V 型柱型、V 型锥型螺定的抗拔力最好;2) 增加螺钉的长度和 / 或直径,但是却增加了相应的风险如:椎弓根骨折、损伤椎体前面的神经和血管、损伤螺钉周围的神经和血管;3) 改变骨质量,如在钉道中注入聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA),这样能提高螺钉的固定强度,但也相应的带来风险如 PMMA 泄漏到椎管中,同时使用 PMMA 的过程中产生 40 ~ 100°C 高温而损伤周围组织,同时给翻修造成困难,增加手术风险和延长手术时间,另外在钉道中注入硫酸钙骨水泥等。

[0004] 目前提高骨质量药物有三类:一类是作用于破骨细胞如 A、B、C、D 等几类药物,它们主要通过作用破骨细胞来减少骨的丢失;第二类是作用成骨细胞,如 E、F、G、H 等几类药物,此类药物通过作用于成骨细胞,增加骨密度及骨量;第三类是骨矿化药物,用于防止骨质疏松的基础用药,有 I、J 等几类。

[0005] A 类药物是不被酶分解的化合物,不发生生物降解,主要通过作用于破骨细胞,其作用机制可能有 3 个方面:①直接影响破骨细胞的形态学,干扰成骨细胞的功能;②在骨表面形成一个浓度梯度,干扰其它细胞对破骨细胞的激活;③改变骨基质的活性,从而影响基质对破骨细胞的最终激活。A 类药物共分为 3 代,现在使用的是第 3 代,第 3 代药可使骨质量增加,骨转换率下降,增加骨量的同时保持新形成骨骼的质量,从而降低骨折危险性,治疗仅三个月腰椎 BMD 即有升高为 4.9%。J 类药物通过促进小肠和肾小管对钙的吸收促进骨形成,同时又能刺激骨吸收。最新研究表 A 类药物与 J 类药物联合应用能明显提高骨质量。

[0006] 为提高椎弓根螺钉或钢板螺钉抗拔出力目前的研究热点在改变螺钉的设计、增加螺钉的直径,在钉道内注入骨水泥,所有这些研究都有相应的缺点,到目前为止,在整个脊柱内固定产品的研发中,还没有一家公司关注于药物螺钉的研发。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题是提供一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层及制

备和应用,本发明的药物涂层螺钉不会增加术者的手术难度,在相同抗拔力的情况下可以减少螺钉的直径,这样可以减少直径大的螺钉带的风险,如椎弓根骨折,螺钉周围神经的损伤,在治疗脊柱病的同时可以增加患者骨质量并治疗患者骨关节炎;该药物涂层工艺简单,成本低,经济效益友好,具有良好的应用前景。

[0008] 本发明的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层,其特征是:药物涂层厚度为30~300微米,内外均匀。

[0009] 所述的药物选自雌激素类、选择性雌激素受体调节剂类、双磷酸盐类、降钙素类、维生素类中的两种或两种以上的混合物,两种药物的质量比为20~80:20~80;

[0010] 所述的药物为双磷酸盐类与其他药物的混合物,其他药物选自雌激素类、选择性雌激素受体调节剂类、降钙素类、维生素类中的一种或几种的混合物,双磷酸盐类与其他药物的质量比为20~80:20~80;

[0011] 所述的双磷酸盐类为伊班膦酸盐或阿伦膦酸钠;选择性雌激素受体调节剂类为雷洛昔芬;降钙素类为密盖息或益钙宁;维生素类为维生素D、维生B12、维生K或维生E;

[0012] 所述的药物涂层能够以恒定的速率释放药物且持续释放15-21天以上。

[0013] 本发明的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层的制备,包括步骤:

[0014] (1) 螺钉表面处理

[0015] 用超声波处理螺钉5~8分钟,浸泡于100%的氢氟酸HF中20分钟,然后浸泡在75~80℃的过氧化氢和去离子水的混合溶液中5~10分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0016] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0017] 将螺钉浸泡于浓度为1mg/ml的蛋白质中,并溶解在pH为7.4的磷酸盐缓冲盐水PBS中30分钟,螺钉表面用PBS冲洗,再浸泡于溶解有0.2mol/L的碳化二亚胺和0.05mol/L的N-羟基琥珀酰亚胺的PBS中30分钟,pH值为5.4~5.6;

[0018] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0019] 将需要涂层的药物按质量比20~80:20~80溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中24小时,制得药物涂层螺钉。

[0020] 步骤(1)中所述氢氟酸HF、过氧化氢和去离子水的体积比为1:2:500。

[0021] 本发明的一种用于脊柱内固定术螺钉的药物涂层的应用于在脊柱内固定术中提高骨质量,降低骨折危险性,并且在脊柱内固定术中提高螺钉的抗拔出出力20~40%,能维持1-2年。

[0022] 本发明采用了将提高骨质量的药物涂层到螺钉上,通过局部给药,能快速提高用药部分骨的骨质量,能在短时间内提高螺钉的抗拔出出力,这样提高了脊柱内固定的稳定性,提高疗效。进一步研究表明,如果将二类药物制成不同比率的药物涂层螺钉,则此螺钉可以依据患者的骨密度而选用不同的药物涂层螺钉,则此螺钉的生物力学性能进一步提高,且能减少药物的副作用,更加适合临床的应用。

[0023] 本发明的药物涂层到螺钉可操作性强,既能有效地提高螺钉抗拔出出力,提高脊柱内固定的稳定性,又能同时提高患者的骨质量,预防患者的骨质疏松,防止再次骨折的发生,且不影响脊椎融合率。

[0024] 有益效果

[0025] (1) 本发明的药物涂层螺钉不会增加术者的手术难度,在相同抗拔力的情况下可

以减少螺钉的直径,这样可以减少直径大的螺钉带的风险,如椎弓根骨折,螺钉周围神经的损伤,在治疗脊柱病的同时可以增加患者骨质量并治疗患者骨关节炎;

[0026] (2) 该药物涂层工艺简单,成本低,经济效益友好,具有良好的应用前景。

具体实施方式

[0027] 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不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0028] 实施例 1

[0029] (1) 螺钉表面处理

[0030] 用超声波处理螺钉 5 分钟,浸泡于 100% 的氢氟酸 20 分钟,然后浸泡在 80℃ 的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0031] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0032] 将螺钉浸泡于浓度为 1mg/ml 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水 PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L 的碳化二亚胺 ethyl-dimethyl-aminopropylcarbodiimide 和 0.05mol/L 的 N-羟基琥珀酰亚胺 N-hydroxysuccinimide 的 PBS 溶液中 30 分钟, pH 值为 5.4;

[0033] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0034] 将 10g 伊班膦酸盐与 40g 雷洛昔芬溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉。

[0035] 实施例 2

[0036] (1) 螺钉表面处理

[0037] 用超声波处理螺钉 8 分钟,浸泡于 100% 的氢氟酸 20 分钟,然后浸泡在 80℃ 的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0038] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0039] 将螺钉浸泡于浓度为 1mg/ml 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水 PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L

[0040] ethyl-dimethyl-aminopropylcarbodiimide 和 0.05mol/L N-hydroxysuccinimide 的 PBS 溶液中 30 分钟, pH 值为 5.5;

[0041] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0042] 将 20g 阿伦膦酸钠与 30g 密盖息溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉。

[0043] 实施例 3

[0044] (1) 螺钉表面处理

[0045] 用超声波处理螺钉 8 分钟,浸泡于 100% 的氢氟酸 20 分钟,然后浸泡在 80℃ 的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0046] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0047] 将螺钉浸泡于浓度为 1mg/ml 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水

PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L

[0048] ethyl-dimethyl-aminopropylcarbodiimide 和 0.05mol/L N-hydroxysuccinimide 的 PBS 溶液中 30 分钟, pH 值为 5.5;

[0049] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0050] 将 50g 伊班膦酸盐与 50g 维生 B12 溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉。

[0051] 实施例 4

[0052] (1) 螺钉表面处理

[0053] 用超声波处理螺钉 8 分钟,浸泡于 100%的氢氟酸 20 分钟,然后浸泡在 80℃的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0054] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0055] 将螺钉浸泡于浓度为 1mg/ml 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水 PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L

[0056] ethyl-dimethyl-aminopropylcarbodiimide 和 0.05mol/L N-hydroxysuccinimide 的 PBS 溶液中 30 分钟, pH 值为 5.5;

[0057] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0058] 将 40g 益钙宁与 10g 维生 B12 溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉。

[0059] 实施例 5

[0060] (1) 螺钉表面处理

[0061] 用超声波处理螺钉 8 分钟,浸泡于 100%的氢氟酸 20 分钟,然后浸泡在 80℃的过氧化氢和去离子水的混合溶液中 10 分钟,最后用蒸馏水冲洗;

[0062] (2) 螺钉表面纤维蛋白原涂层的准备

[0063] 将螺钉浸泡于浓度为 1mg/ml 的蛋白质中,并溶解在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲盐水 PBS 中 30 分钟,螺钉表面用 PBS 冲洗,再浸泡于溶解有 0.2mol/L

[0064] ethyl-dimethyl-aminopropylcarbodiimide 和 0.05mol/L N-hydroxysuccinimide 的 PBS 溶液中 30 分钟, pH 值为 5.5;

[0065] (3) 药物涂层螺钉的制备

[0066] 将 30g 雷洛昔芬与 20g 维生 K 溶解于蒸馏水中,将螺钉浸泡在此溶液中 24 小时,制得药物涂层螺钉。

[0067] 实施例 6

[0068] 本发明在通过局部给药,应用最小剂量双磷酸盐类药物涂层到脊柱内固定螺钉上,在提高螺钉的抗拔出力同而不影响脊柱的融合率。以老鼠作实验,老鼠的平均体重 738g(701 ~ 790)。观察涂层螺钉和不涂层螺钉对老鼠 L45 椎体融合率的影响,在椎体侧面置涂层螺钉或不涂层螺钉二枚,采用 L45 椎间后外侧融合。8 周后发现二组老鼠 L45 椎体的融合率没有明显的不同 $P > 0.05$,其中不涂药物组的 L45 椎间融合率是 87.5% (24 只中 21 只椎间融合),涂药物组的 L45 椎间融合率是 82.6% (23 只中 19 只椎间融合),但螺钉的抗拔出力明显提高有统计学意义 $P < 0.05$,其中未涂药物的抗拔出力是 $56 \pm 13(N)$,涂药物组的抗拔出力是 $74 \pm 13(N)$ 。由此得出,使用该剂量的药物涂层螺钉,药物只作用于螺钉与骨

接触的局部,而不影响其它部位的骨,在这样的情况下既能明显的提高镙钉的抗拔出力,而又不影响椎体间的融合。