



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113925986 B

(45) 授权公告日 2023.04.07

(21) 申请号 202111193438.2

(22) 申请日 2021.10.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113925986 A

(43) 申请公布日 2022.01.14

(73) 专利权人 深圳市沃尔德外科医疗器械技术
有限公司

地址 518000 广东省深圳市坪山新区六联
社区锦龙大道路口宝山东侧海科兴
战略新兴产业园A栋01区2楼

(72) 发明人 张雄 曾达 时瑞 林意华
兰林晖

(74) 专利代理机构 厦门市精诚新创知识产权代
理有限公司 35218

专利代理师 刘小勤

(51) Int.Cl.

A61L 2/20 (2006.01)

A61L 2/26 (2006.01)

A61L 2/18 (2006.01)

A61L 101/44 (2006.01)

A61L 101/34 (2006.01)

审查员 孙维伟

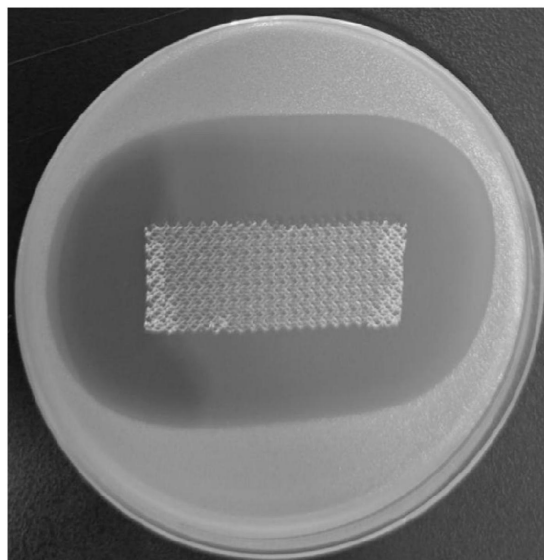
权利要求书2页 说明书10页 附图5页

(54) 发明名称

一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法及
智能型医疗器械

(57) 摘要

本发明涉及一种医疗器械灭菌和抗菌协同
处理方法及智能型医疗器械,包括:步骤1:获得
浸含三氯生的载体和浸含挥发性羧酸的载体;步
骤2:将所述浸含三氯生的载体、所述浸含挥发性
羧酸的载体和待处理的医疗器械放入容器中,得
到待灭菌的样品;步骤3:将所述待灭菌的样品放
入灭菌设备中,进行环氧乙烷灭菌,得到灭菌完
的医疗器械;步骤4:对所述灭菌完的医疗器械进
行环氧乙烷解析。所述医疗器械灭菌抗菌处理方
法将抗菌层的形成与灭菌处理相结合,克服了三
氯生负载不均和体内无法控制释放的问题,实现
以最大限度,最有效的发挥抗菌效果,其可以根
据使用环境需要智能化释放三氯生,同时还能促
进伤口愈合,对于应对术后感染具有重要的现实
意义。



1. 一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:包括:

步骤1:获得三氯生的溶液、挥发性羧酸的溶液,分别放入载体,获得浸含三氯生的载体和浸含挥发性羧酸的载体;

步骤2:将所述浸含三氯生的载体、所述浸含挥发性羧酸的载体和待处理的医疗器械放入容器中,所述容器封口,且所述容器的壁设有透气孔,得到待灭菌的样品;

步骤3:将所述待灭菌的样品放入灭菌设备中,进行环氧乙烷灭菌,得到灭菌完的医疗器械;

步骤4:对所述灭菌完的医疗器械进行环氧乙烷解析;

步骤1中,将三氯生溶解到挥发性溶剂中,获得所述三氯生的溶液;挥发性羧酸为在常压下沸点低于150℃的一元羧酸或者二元羧酸,将所述挥发性羧酸与可挥发性溶剂混合,获得所述挥发性羧酸的溶液;挥发性溶剂为乙酸乙酯或乙醇中至少一种;

步骤3中所述环氧乙烷灭菌的温度为40~70℃,湿度为30%-70%,压力保持在-20~10kpa。

2. 根据权利要求1所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:所述挥发性羧酸为甲酸、乙酸、丙酸或丙二酸中至少一种。

3. 根据权利要求1所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:对于所述三氯生的溶液,采用特卫强纸或者牛皮纸作为载体。

4. 根据权利要求3所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:将特卫强纸浸泡在三氯生的溶液中,然后取出晾干,得到浸含三氯生的载体。

5. 根据权利要求1所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:对于所述挥发性羧酸的溶液,采用聚氨酯海绵、聚乙烯醇海绵或纤维素海绵作为载体。

6. 根据权利要求1至5任一项所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:步骤2中,将所述浸含挥发性羧酸的载体和待处理的医疗器械放入吸塑盒内,再将浸泡过且晾干的带有三氯生的特卫强纸盖在吸塑盒上并封口,得到所述待灭菌的样品。

7. 根据权利要求1至5任一项所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:所述浸含挥发性羧酸的载体中的所述挥发性羧酸,与所述浸含三氯生的载体中的三氯生的摩尔比为5-8:1。

8. 根据权利要求1所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:所述环氧乙烷灭菌包括:(3a)加热处理,温度为40~60℃,保温80~100min;(3b)预真空处理,压力为-80~-77KPa,保压时间为5~15min;(3c)充入水蒸汽,压力保持在-75~-65KPa,保压时间为10~20min;(3d)充入环氧乙烷,保持环氧乙烷进行灭菌,温度为40~70℃,湿度为30%-70%,压力保持在-20~10kpa,保压时间为500~900min,灭菌同时发生化学反应生成三氯生酯沉积在所述医疗器械表面;(3e)真空清洗,真空压力为-70~-90KPa,清洗压力为-15~-5KPa,得到灭菌完的医疗器械。

9. 根据权利要求1或8所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:步骤4中进行环氧乙烷解析,是将医疗器械放置在环氧乙烷解析室进行强制解析,以除去环氧乙烷残留。

10. 根据权利要求1所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,其特征在于:所述医疗器械的表面材质为超高分子量聚乙烯,聚醚醚酮,聚丙烯,尼龙,聚对苯二甲酸乙二酯,聚对二氧环己酮,聚羟基乙酸,聚乙交酯-丙交酯或聚乙交酯-己内酯中至少一种。

11. 运用权利要求1-10中任一项所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,得到的智能型医疗器械,其特征在于:所述智能型医疗器械表面的三氯生酯层,发生水解释放出三氯生,与此同时,水解产生的挥发性羧酸减低患处的pH,形成微酸环境加速创面愈合。

12. 根据权利要求11所述智能型医疗器械,其特征在于:所述医疗器械为手术工具、缝合工具、缝合线、敷料、疝气补片、脑膜补片、带线锚钉或带绊钛板中任意一种。

一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法及智能型医疗器械

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械处理技术,尤其是一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法及智能型医疗器械。

背景技术

[0002] 全球每年都有大量的患者要接受大量的外科手术,根据国家统计局公布数据,2019年全国医疗卫生机构住院病人手术人次达到6900多万人次。美国每年也要进行2700多万的手术,其中出现术后手术位点感染(SSIs)率达到2%~3%。每年都会有将近70万例的SSIs。

[0003] 术后感染的发生都与细菌在术后位点的滋生与手术植入物或医疗装置上的定植形成菌落有关,在手术过程中环境中的细菌可以粘附在医疗装置中进入手术伤口从而感染周围组织以导致患者的再次创伤。同时术后感染也大大增加了患者治疗成本。

[0004] 三氯生作为广谱抗菌剂应用范围广,效果明显。已经在一些抗菌医疗器械装置中发挥了重要的作用。在欧洲专利申请号EP0761243A1中,已经实现了三氯生分散到亲水聚合物层中,并将该亲水聚合物层负载在医疗器械表面。具体来说是将医疗器械放入包括三氯生以及其它添加剂的浸泡液中进行浸涂,干燥后形成静态涂层,表现出有效抑制细菌滋生的作用。

[0005] 但是,医疗装置的材质包含多种类型,通常包括各种高分子材料医疗器械、金属材料医疗器械或无机材料医疗器械,这些材质都难以直接与三氯生形成稳定的连续。为了实现涂层附着效果,在欧洲专利EP0761243 A1中引入了粘合剂。然而,现有的包含三氯生涂层的抗菌型医疗装置,都存在负载量不均匀的问题,即通过浸泡方式获得的涂层厚度难以把控,涂层的均匀覆盖效果也难以保证,这极大危害到病人的健康。同时带有这种涂层的医疗装置在体内的释放速率也无法控制,这不仅是因为负载量难以控制,而且人们无法把控涂层中三氯生溶出的速度,无法起到在不同手术位置最大限度地、最有效地发挥抗菌能力。因此,为了更加准确、有效的预防术后感染,人们一直在探索解决之道。

[0006] 另一方面,人体受感染部位的微环境会影响抗菌剂的效果,使得预期抗菌能力并不受控。当创面发生感染时,创面微环境是会发生变化的,研究人员观察发现,发生局部感染的患者创面渗液pH值会升高,且在感染相关症状、体征出现之前就会升高,同时总结得出急慢性创面愈合过程中pH值的波动情况:急慢性创面在炎症(感染所致)早期pH值均会有短暂的下降趋势,随后急性创面pH值随着创面愈合逐渐升高,并在肉芽组织生长完成时达到峰值,呈碱性。这些感染部位发生的变化使得医疗器械的抗菌性能不受控,难以取得满意的抗菌效果。

发明内容

[0007] 本发明的目的是为了克服现有的手术感染问题,提供一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,通过该方法在灭菌过程中完成抗菌处理,几乎不增加医疗器械的灭菌程序,仅

仅是改变灭菌的条件,就可以获得智能型医疗器械,其不仅满足当前手术工具无菌的要求,同时在使用中能够根据人体环境自动调整抗菌组分的释放速度,真正实现感染型创面加速释放、正常创面缓慢释放的优异效果;更重要的是,在抗菌剂释放同时产生的挥发性羧酸,带来的pH减低趋势,使得创面环境越来越靠近有利于促进创面的愈合的微酸环境,从而还具有促进伤口愈合的意外效果。

[0008] 本发明所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,实现了在医疗器械灭菌过程中同步形成“抗菌负载”,这里的抗菌负载是指在医疗器械表面形成稳定的三氯生酯层,其在一定环境下发生水解,可释放出三氯生发挥抗菌作用,从而赋予产品的智能释放抗菌因子的性能。根据环境情况的不同,三氯生羧酸酯的水解速率不同。以人体为例,近中性的生理环境下,其水解释缓;在人体发生感染的部位,由于感染引起炎症,患处pH值会发生变化,pH值不再是近中性,此时无论pH升高还是降低,都将加快三氯生乙酸酯化物的水解,更多更快速的暴露和释放具有更具抗菌作用的三氯生,以加强杀菌效果。因此,这种抗菌层可以根据使用环境自动调控合适的抗菌强度,是一种智能化抗菌层。

[0009] 本发明还保护采用所述方法获得的智能型医疗器械,所述抗菌产品的表面的材质为超高分子量聚乙烯,聚醚醚酮,聚丙烯,尼龙,聚对苯二甲酸乙二酯,聚对二氧环己酮,聚羟基乙酸,聚乙交酯-丙交酯、聚乙交酯-己内酯等,此时三氯生酯与产品表面具有较好的结合效果。具体运用场景包括:抗菌手术工具、抗菌缝合工具、缝合线、抗菌敷料、抗菌疝气补片、抗菌脑膜补片、抗菌带线锚钉、抗菌带绊钛板等。

[0010] 具体方案如下:

[0011] 一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,包括:

[0012] 步骤1:获得三氯生的溶液、挥发性羧酸的溶液,分别放入载体,获得浸含三氯生的载体和浸含挥发性羧酸的载体;

[0013] 步骤2:将所述浸含三氯生的载体、所述浸含挥发性羧酸的载体和待处理的医疗器械放入容器中,所述容器封口,且所述容器的壁设有透气孔,得到待灭菌的样品;

[0014] 步骤3:将所述待灭菌的样品放入灭菌设备中,进行环氧乙烷灭菌,得到灭菌完的医疗器械;

[0015] 步骤4:对所述灭菌完的医疗器械进行环氧乙烷解析。

[0016] 进一步的,步骤1中,将三氯生溶解到挥发性溶剂中,获得所述三氯生的溶液;

[0017] 任选的,所述挥发性羧酸在常压下沸点低于150℃的一元羧酸或者二元羧酸,优选为甲酸、乙酸、丙酸或丙二酸中至少一种,将所述挥发性羧酸与可挥发性溶剂混合,获得所述挥发性羧酸的溶液;

[0018] 任选的,挥发性溶剂优选乙酸乙酯或乙醇中至少一种;

[0019] 任选的,对于所述三氯生的溶液,采用特卫强纸或者牛皮纸作为载体,优选将特卫强纸浸泡在三氯生的溶液中,然后取出晾干,得到浸含三氯生的载体;

[0020] 任选的,对于所述挥发性羧酸的溶液,采用聚氨酯海绵、聚乙烯醇海绵或纤维素海绵作为载体。

[0021] 进一步的,步骤2中,将所述浸含挥发性羧酸的载体和待处理的医疗器械放入吸塑盒内,再将浸泡过且晾干的带有三氯生的特卫强纸盖在吸塑盒上并封口,得到所述待灭菌的样品;

[0022] 任选的,所述浸含挥发性羧酸的载体中的所述挥发性羧酸,与所述浸含三氯生的载体中的三氯生的摩尔比为5-8:1。

[0023] 进一步的,步骤3中所述环氧乙烷灭菌的温度为40~70℃,湿度为30%-70%,压力保持在-20~10kpa;优选地,

[0024] 所述环氧乙烷灭菌包括:(3a)加热处理,温度为40~60℃,保温80~100min;(3b)预真空处理,压力为-80~-77KPa,保压时间为5~15min;(3c)充入水蒸汽,压力保持在-75~-65KPa,保压时间为10~20min;(3d)充入环氧乙烷,保持环氧乙烷进行灭菌,温度为40~70℃,湿度为30%-70%,压力保持在-20~10kpa,保压时间为500~900min,灭菌同时发生化学反应生成三氯生酯沉积在所述医疗器械表面;(3e)真空清洗,真空压力为-70~-90KPa,清洗压力为-15~-5KPa,得到灭菌完的医疗器械。

[0025] 进一步的,步骤4中进环氧乙烷解析,是将医疗器械放置在环氧乙烷解析室进行强制解析,以除去环氧乙烷残留。

[0026] 进一步的,所述医疗器械的表面材质为超高分子量聚乙烯,聚醚醚酮,聚丙烯,尼龙,聚对苯二甲酸乙二酯,聚对二氧环己酮,聚羟基乙酸,聚乙交酯-丙交酯或聚乙交酯-己内酯中至少一种。

[0027] 本发明还保护运用所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,得到的智能型医疗器械,所述智能型医疗器械的表面均匀覆盖三氯生酯层,且在不同pH环境下,所述三氯生酯层释放三氯生的速度不同,优选地,所述三氯生酯层释放三氯生,在碱性条件下的释放速度>在中性条件下的释放速度>在酸性条件下的释放速度。

[0028] 进一步的,同等情况下,所述智能型医疗器械,相比表面覆盖三氯生的医疗器械,抗菌时效延长幅度大于等于40%,优选为40%-60%。

[0029] 进一步的,所述智能型医疗器械表面的三氯生酯层,发生水解释放出三氯生,与此同时,水解产生的挥发性羧酸减低患处的pH,形成微酸环境加速创面愈合。

[0030] 进一步的,所述医疗器械为手术工具、缝合工具、缝合线、敷料、疝气补片、脑膜补片、带线锚钉或带线钛板中任意一种。

[0031] 有益效果:

[0032] 本发明所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,通过改进现有灭菌方法,实现了灭菌和抗菌的协同,二者同步完成,不增加灭菌操作工序,即可在无茵的基础上赋予产品额外的抗菌性,该方法的推广对于防控术后感染具有重要的现实意义。

[0033] 再则,通过上述方法获得的所述智能型医疗器械,通过创面感染微环境的变化来实现三氯生羧酸酯和三氯生之间的智能“缓释”(或者叫转换),也因为智能缓释实现了对感染创面微环境的调控,以抑制感染的再次发生。

[0034] 进一步地,本发明中医疗器械灭菌抗菌处理方法,将抗菌层的形成融入现有的医疗器械灭菌处理过程中,在灭菌同时形成所述抗菌层,工艺简洁,抗菌效果优异,有害元素残留风险低,具有较好的市场推广前景。

附图说明

[0035] 为了更清楚地说明本发明的技术方案,下面将对附图作简单的介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅涉及本发明的一些实施例,而非对本发明的限制。

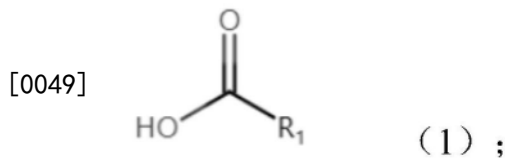
- [0036] 图1是本发明一个实施例1提供的抗菌测试图；
 [0037] 图2是本发明一个实施例2提供的缝合线微观形貌图；
 [0038] 图3是本发明一个实施例2提供的处理后的缝合线对S.A(金黄色葡萄球菌) 抑菌圈效果图；
 [0039] 图4是本发明实施例2提供的处理后的缝合线对E.C(大肠埃希菌) 抑菌圈效果图；
 [0040] 图5是本发明实施例3提供的缝合线在pH=3时的抑菌测试图；
 [0041] 图6是本发明实施例3提供的缝合线在pH=6时的抑菌测试图；
 [0042] 图7是本发明实施例3提供的缝合线在pH=9时的抑菌测试图；
 [0043] 图8是本发明实施例4提供的金黄色葡萄球菌抑菌时效图；
 [0044] 图9是本发明实施例4提供的大肠杆菌抑菌时效图；
 [0045] 图10是发明对比例1提供的缝合线微观形貌图。

具体实施方式

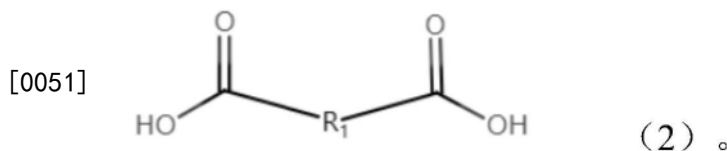
[0046] 下面给出本发明中使用的部分术语的定义,其他未述及的术语具有本领域所公知的定义和含义:

[0047] 挥发性羧酸,是指在常温下获得加热条件下可以成气态的羧酸。本发明中用于参与酯化反应的酸性组分不能采用酸性气态代替羧酸,如 CO_2 、 Cl_2 、 H_2S 、 NO_2 、 HCl 、 SO_2 等,原因是酯化反应是有机羧酸中-COOH基团与目标化合物的-OH发生的反应,而酸性气态在溶于水时属于无机酸,不能发生酯反应,同时大多无机酸毒性较强。

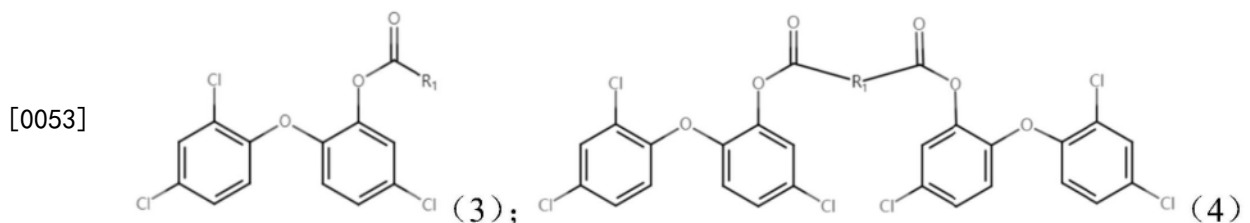
[0048] 本发明中挥发性羧酸可以为一元羧酸,结构是为:



[0050] 也可以是二元羧酸,结构是为:



[0052] 上述两种羧酸与三氯生反应后形成的三氯生酯结构如下:



[0054] 上述结构式(1) - (4)中, R_1 代表烃基。

[0055] 由于医疗器械的特殊性,需保证产品对动物无毒,因此需要注意:选择合适的 R_1 ,使得式(1)和/或(2)可溶于挥发性溶剂如乙酸乙酯、乙醇等,在一定温度下可挥发。同时,式(3)和/或(4)可溶于挥发性溶剂如乙酸乙酯、乙醇等;并且一定量的式(3)和/或(4)在动物体内无毒,最好还能可代谢可降解。同时满足上述条件的情况下,可以选用乙酸、丙酸、丙二

酸等。

[0056] 由于医疗器械在使用前一般都需要进行灭菌处理,现有的四大低温灭菌技术包括低温等离子体、低温甲醛蒸汽、环氧乙烷、戊二醛,以环氧乙烷灭菌最为常用。

[0057] 本发明利用灭菌过程同步生产三氯生酯层,在灭菌的过程中,具有一定挥发性的羧酸与三氯生发生酯化反应,同时反应产物在关键的灭菌温度、湿度、压力和时间的条件下,均匀的负载在医疗器械装置上及其内包装上,获得了带有均匀抗菌剂,且在体内可缓慢可控的释放抗菌剂的医疗器械,其可以延长有效抗菌的时间。因此,该方法突破了传统负载医疗器械表面抗菌剂涂层不均匀且和无法控制释放抗菌剂的问题,使得医疗装置上的抗菌物质不仅有抗菌性能,而且均匀可控。

[0058] 本发明所述医疗器械灭菌抗菌处理方法中,E0(环氧乙烷)灭菌的过程是成功负载抗菌层在医疗器械装置上的关键。这个过程中会发生两个过程或反应:1、部分羧酸和三氯生分散在医疗装置内包装内,在负载在医疗装置前,发生了反应生成了改性过的三氯生物物质,即三氯生酯;2、部分三氯生率先负载在医疗装置上,然后分散开的羧酸,由于与三氯生的酯化反应的发生,羧酸定向地在医疗装置上对三氯生进行改性。优选羧酸过量(例如羧酸摩尔量是三氯生的5-8倍)存在医疗装置内,这样就保证了只要负载在医疗装置上的三氯生肯定是被改性的。上述方法依靠过量的改性分子的存在,实现抗菌物质单向且全面改性。如此,改性抗菌剂的药物分布因为负载过程为类“熏蒸”的工艺,在灭菌过程中将更加分散均匀地,将改性过的三氯生负载在医疗器械装置表面。

[0059] 本发明所述医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,在环氧乙烷灭菌的过程中同时完成在医疗装置上负载、化学修饰抗菌剂(三氯生)的和医疗装置的灭菌,获得负载有酯化后的三氯生医疗装置。优选的,处理方法包括:(2a)将所述浸含三氯生的载体、所述浸含挥发性羧酸的载体和待处理的医疗器械放入密封体系中,对所述密封体系加热,温度为40~60℃,保温80~100min;(2b)对所述密封体系预真空处理,压力为-80~-77KPa,保压时间为5~15min;(2c)向所述密封体系充入水蒸汽,压力保持在-75~-65KPa,保压时间为10~20min;(2d)向所述密封体系充入环氧乙烷,保持环氧乙烷进行灭菌,温度为40~70℃,湿度为30%-70%,压力保持在-20~10kpa,保压时间为500~900min,灭菌过程中发酯化反应,得到的三氯生酯沉积在所述医疗器械。上述方法不仅实现了新型抗菌涂层的生成和负载,同时在涵盖多道工序的E0灭菌过程中,由于乙酸乙酯与乙酸也属于挥发性物质,在上述设置的温度条件下,并完成上述强制解析的2天的情况下,乙酸乙酯、乙酸、E0都被解析移除,产品中就只负载改性过后的三氯生(在设定的工艺条件下含量很低,大部分发生反应)。能够实现上述功能的原因有两个:1、制备方法中R1-COOH(乙酸)的摩尔浓度过量的存在,可以最大程度的反应完全。2、羧酸和溶剂都采用易挥发物质,例如羧酸采用乙酸,溶剂采用乙酸乙酯,分别获得三氯生溶液和乙酸溶液。

[0060] 优选地,采用特卫强纸或者牛皮纸作为载体,具有特殊的用途,包括将杜邦特卫强纸或牛皮纸作为负载载体,浸入三氯生的溶液中5-20s,晾干12h~36h,将得到的带有三氯生的特卫强纸或者牛皮纸,作为封条密封反应体系,从而获得封闭体系。在E0灭菌过程以及解析过程中,羧酸和溶剂都会以气体的形式存在;而特卫强、牛皮纸的阻菌透气防水的功能,恰好可以将其负载的多余羧酸和溶剂,随着E0的解析也随之排除产品和包装之外,降低羧酸和溶剂残留存在的风险,这里的风险主要是指羧酸和溶剂对动物、人体的不利影响,从

而提高医疗器械的安全性。

[0061] 下面将更详细地描述本发明的优选实施方式。虽然以下描述了本发明的优选实施方式,然而应该理解,可以以各种形式实现本发明而不应被这里阐述的实施方式所限制。实施例中未注明具体技术或条件者,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。在下面的实施例中,如未明确说明,“%”均指重量百分比。

[0062] 实施例1

[0063] 一种医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,包括:

[0064] 步骤1:制备摩尔浓度为0.5mol/L的乙酸的乙酸乙酯溶液、摩尔浓度0.1mol/L的三氯生的乙酸乙酯溶液;

[0065] 将聚氨酯海绵,浸入上述的乙酸的乙酸乙酯溶液中,浸泡5-20s,获得带有乙酸/乙酸乙酯溶液的海绵;

[0066] 将杜邦特卫强纸作为负载载体,浸入三氯生的乙酸乙酯溶液中5-20s,晾干12h~36h,获得带有三氯生的特卫强纸。

[0067] 步骤2:将带有乙酸/乙酸乙酯溶液的海绵,与聚丙烯网片条带放在同一个吸塑盒内,聚丙烯网片条带贴附在容器内壁上,再将浸泡过且晾干的带有三氯生的特卫强纸盖在吸塑盒上并封口,得到待灭菌的样品,由于特为强纸盖具有透气孔且阻菌,因此在后续灭菌和解析过程中吸塑盒可以与外界进行气体交换,同时又保证了盒内的反应环境相对封闭,便于发生酯化反应。

[0068] 步骤3:将所述待灭菌的样品放入灭菌设备中,进行环氧乙烷灭菌,包括加热处理,温度为70℃。同时在30%的湿度和-10Kpa压力的条件下,并维持保压800min,三氯生和乙酸挥发呈气态,并发生酯化反应,反应结束后得到的三氯生酯沉积在聚丙烯网片条带,得到灭菌完的医疗器械。

[0069] 步骤4:对所述灭菌完的医疗器械进行环氧乙烷解析,将其放置在E0解析室进行E0强制解析2天。

[0070] 按照上述步骤得到的聚丙烯网片条带,进行抑菌圈试验,结果参见图1,测试说明,24h后抑菌圈直径超过5cm(含1cm聚丙烯条带),而常规抗菌产品的24h后抑菌圈直径一般在2~4cm(除去样品宽度),这说明本发明中医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法得到的聚丙烯网片条带具有非常好的抗菌效果,三氯生酯在上面结合稳定,并且在培养基液中培养时,抗菌剂释放充分。

[0071] 实施例2

[0072] 本实施例以超高分子量聚乙烯缝合线为例,介绍医疗器械灭菌和抗菌协同处理方法,超高分子量聚乙烯缝合线为大博医疗科技股份有限公司生产的产品,型号为2#非可吸收缝合线。需要说明是,本发明中的方法不局限于聚乙烯材质的医疗器械,其他材质如聚丙烯,聚醚醚酮,聚氨酯,聚对二氧环己酮等。同时,本发明中的方法也不局限缝合线,其他类型的医疗器械如抗菌手术工具、抗菌缝合工具、抗菌敷料、抗菌疝气补片、抗菌脑膜补片、抗菌带线锚钉、抗菌带绊钛板等同样适用。

[0073] 方法如下:

[0074] 步骤1:制备摩尔浓度为0.5mol/L的乙酸的乙酸乙酯溶液、摩尔浓度0.1mol/L的三

氯生的乙酸乙酯溶液；将聚氨酯海绵，浸入上述的乙酸的乙酸乙酯溶液中，浸泡5-20s，获得带有乙酸/乙酸乙酯溶液的海绵；将杜邦特卫强纸作为负载载体，浸入三氯生的乙酸乙酯溶液中5-20s，晾干12h~36h，获得带有三氯生的特卫强纸。

[0075] 步骤2：将带有乙酸/乙酸乙酯溶液的海绵，与超高分子量聚乙烯缝合线放在同一个吸塑盒内，再将浸泡过且晾干的带有三氯生的特卫强纸盖在吸塑盒上并封口，得到待E0灭菌的样品，将待E0灭菌的样品放入环氧灭菌设备中，进行环氧乙烷灭菌，灭菌参数具体如下表：

[0076] 表1灭菌参数表

步骤	参数	参数值	
[0077]	加热	温度	47~56℃
	保温	时间	85~95min
	预真空	压力	-80~-77KPa
		时间	5~30min
	保压	压力	-80~-75KPa
		时间	8~12min
	充入水蒸汽	压力	-75~-65KPa
		时间	12~18min
	充 E0	压力	0~-15KPa
		时间	15~25min
		供气温度	16~38℃
		E0 重量	8~10KG
[0078]	E0 保持（灭菌时间）	灭菌柜温度	40~70℃
		湿度	30%-70%
		压力	-20~10kpa
		保持时间	500~900min
	清洗（3次）	真空压力	-78~-82KPa
		清洗压力	-15~-5KPa
时间		45~75min	

[0079] 步骤3：将完成灭菌的缝合线进行环氧乙烷解析，具体的，将其放置在E0解析室进行E0强制解析2天，至此获得了带有均匀抗菌剂且在体内可缓慢可控的释放抗菌剂的超高分子量聚乙烯缝合线。

[0080] 上述步骤中，步骤2的E0灭菌的过程是改性过的三氯生负载在医疗器械装置上的关键。这个过程中会发生两个过程或反应：1、部分乙酸和三氯生分散在医疗装置内包装内，在负载在医疗装置前，发生了反应生成了改性过的三氯生物物质；2、部分三氯生率先负载在医疗装置上，然后分散开的乙酸，由于与三氯生的酯化反应的发生，其定向的在医疗装置

上对为改性的三氯生进行改性。由于乙酸较大比例的过量存在医疗装置内,这样就保证了只要负载在医疗装置上的三氯生肯定是被改性的。这是一种依靠过量的改性分子的存在,实现抗菌物质单向且全面改性的工艺。

[0081] 由于乙酸乙酯与乙酸也属于挥发性物质,强制解析2天后,乙酸乙酯、乙酸、E0都被解析移除,产品中就只负载三氯生改性的产物。能够实现上述功能的原因有两个:1、制备方法中R1-COOH(乙酸)的摩尔浓度过量的存在,可以最大程度的反应完全。2、易挥发物质乙酸乙酯和乙酸的在E0灭菌过程以及解析过程中都会以气体的形式存在,而特卫强的盖材的阻菌透气防水的功能恰好可以将乙酸乙酯和乙酸随着E0的解析也随之排除产品和包装之外。由于乙酸乙酯和乙酸的过量的存在对于医疗器械装置是具有风险性的,而此工艺过程不仅实现了新型涂层的制备与负载,同时清除了有害物质(乙酸乙酯和乙酸)的过量残留的风险。

[0082] 对超高分子量聚乙烯缝合线进行微观检测,如图2所示,可以看到,聚乙烯缝合线表面覆盖均匀的白色点状物,即为三氯生酯,聚乙烯缝合线表面有轻微裂缝,这是由于超高分子量聚乙烯缝合线在制造过程采用拉伸工艺造成的;白色点状物分散地附着在超高分子量聚乙烯缝合线,从而可以发挥抗菌效果。

[0083] 对得到的聚乙烯缝合线进行抗菌性能的测试,图3展示了处理后的缝合线对S.A(金黄色葡萄球菌)抑菌圈效果,图4展示了处理后的缝合线对E.C(大肠埃希菌)抑菌圈效果,可见,经过本发明所述方法处理后,得到的聚乙烯缝合线对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌都有明显的抑菌效果。

[0084] 实施例3

[0085] 本实施例对实施例2中获得的超高分子量聚乙烯缝合线进行不同pH条件下抗菌效果的研究。

[0086] 在不同pH条件下进行抑菌圈试验,分别为pH=3、6和9,采用金黄色葡萄球菌,每组两个样品,取平均值,抑菌效果分别见图5、图6和图7,抑菌数据见表2。

[0087] 表2不同pH环境下缝合线培养24h后的抗菌效果表

组别	pH=3	pH=6	pH=9
1	1.1	1.5	4.0
2	1.2	1.5	4.2
抑菌圈直径平均值/cm	1.15	1.5	4.1

[0089] 从图5、图6、图7和表2中可以看出,当环境pH值升高时,达到碱性条件,可以加速三氯生羧酸酯化物的水解,提升抗菌性能;而对于酸性环境,酸性越强,抗菌因子释放越慢,抗菌效果表现缓释。这意味着,如果植入医疗装置后的患处发生感染,患者患处pH值会升高,pH的升高正好可以加速三氯生羧酸酯化物实现更强烈的抗菌作用。而但患处正常未感染时,则三氯生羧酸酯化物则发生正常水解,缓慢释放。由于抗菌作用的强度实现了以患处是否感染为信号而达到智能控制患处每个阶段的抗菌效果,以实现智能缓释,达到在同等含量抗菌剂的作用下拥有更为长期的实现抗菌作用的效果。

[0090] 实施例4

[0091] 本实施例对实施例2中获得的超高分子量聚乙烯缝合线进行抗菌时效的研究。

[0092] 采用直接负载三氯生涂层的超高分子量聚乙烯缝合线作为对照,具体的,三氯生

涂层的获得方法如下：

[0093] 步骤1:制备摩尔浓度0.1mol/L的三氯生的乙酸乙酯溶液,将杜邦特卫强纸作为负载载体,浸入三氯生的乙酸乙酯溶液中5-20s,晾干12h~36h,获得带有三氯生的特卫强纸。

[0094] 步骤2:将超高分子量聚乙烯缝合线放在一个吸塑盒内,再将浸泡过且晾干的带有三氯生的特卫强纸盖在吸塑盒上并封口,得到待E0灭菌的样品,将待E0灭菌的样品放入环氧灭菌设备中,进行环氧乙烷灭菌,灭菌参数具体如实施例2中灭菌方法。

[0095] 步骤3:将完成灭菌的缝合线进行环氧乙烷解析,具体的,将其放置在E0解析室进行E0强制解析2天,至此获得了带有三氯生涂层的超高分子量聚乙烯缝合线。

[0096] 为了便于区分,将实施例2中缝合线灭菌抗菌处理后获得抗菌层称为改性三氯生涂层。

[0097] 对缝合线进行抑菌时间进行统计,结果见图8和图9,其中,图8显示了改性三氯生涂层(即实施例2)和三氯生涂层对金黄色葡萄球菌抑菌时效的对比情况;图9显示了改性三氯生涂层(即实施例2)和三氯生涂层对大肠埃希菌抑菌时效的对比情况。

[0098] 从图8和图9可以看出,经过本发明所述方法处理后,本发明所述方法得到的超高分子量聚乙烯缝合线抑菌时间长达26~33天,相比负载三氯生的缝合线延长10天左右,抗菌时效延长幅度为40%-60%,这个抑菌时间足以让带有该抗菌剂的医疗装置在术后使用后发挥出优秀的抗菌性能,控制住术后感染最高发的期间,降低术后感染率。

[0099] 对比例1

[0100] 取超高分子量聚乙烯缝合线,为大博医疗科技股份有限公司生产的产品,型号为2#非吸收缝合线。采用常规含浸方式制备抗菌层,包括:将市售的三氯生乙酸酯溶解到乙酸乙酯中,摩尔浓度为0.5mol/L,之后将聚乙烯缝合线浸泡在三氯生乙酸酯的乙酸乙酯溶液中1h,之后干燥。对处理后的聚乙烯缝合线进行检测,发现三氯生酯化物依然存在不均匀的问题,局部形成团块,如图10所示,抗菌层不平整,厚度不均,局部区域已经形成团块并叠加在一起,说明三氯生酯在基材不同位置负载量不一样。

[0101] 分布不均的情况下,三氯生酯呈局部堆叠的形式,相应结合在材料表面上的三氯生酯就大大减少。在抗菌效果上,由于三氯生酯分布不均匀,导致有的部位抗菌效果良好,有的部位由于三氯生酯结合太少,成为细菌攻击的突破口,产品的综合抗菌能力大幅度下降。

[0102] 对比例2

[0103] 将实施例4中获得的负载三氯生涂层的缝合线进行抑菌圈实验,发现其在pH=3、6和9条件下,对金黄色葡萄球菌的抑菌相关相当,没有明显的差异,24h后的抑菌圈直径平均值为4.0cm。

[0104] 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

[0105] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合。为了避免不必要的重复,本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0106] 此外,本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本

发明的思想,其同样应当视为本发明所公开的内容。

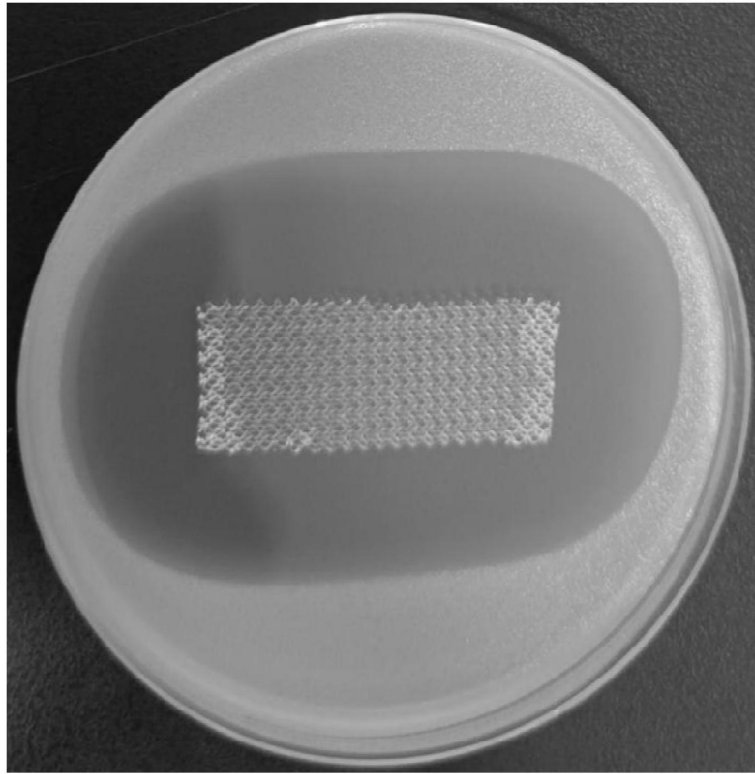


图1

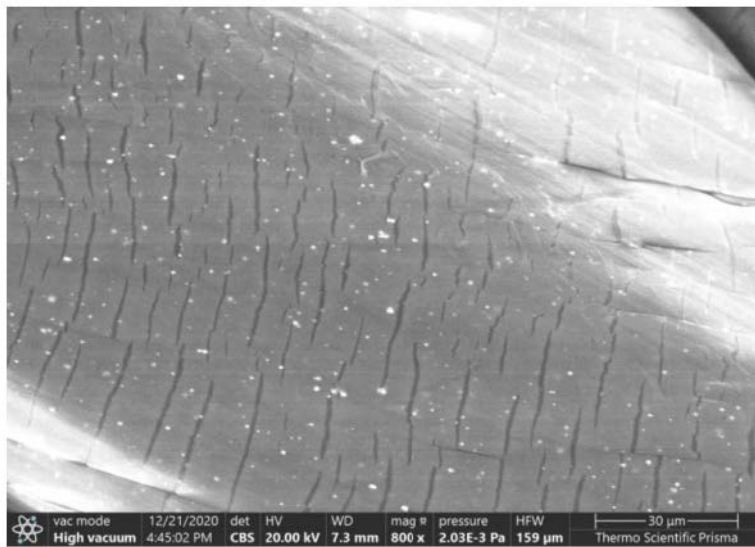


图2

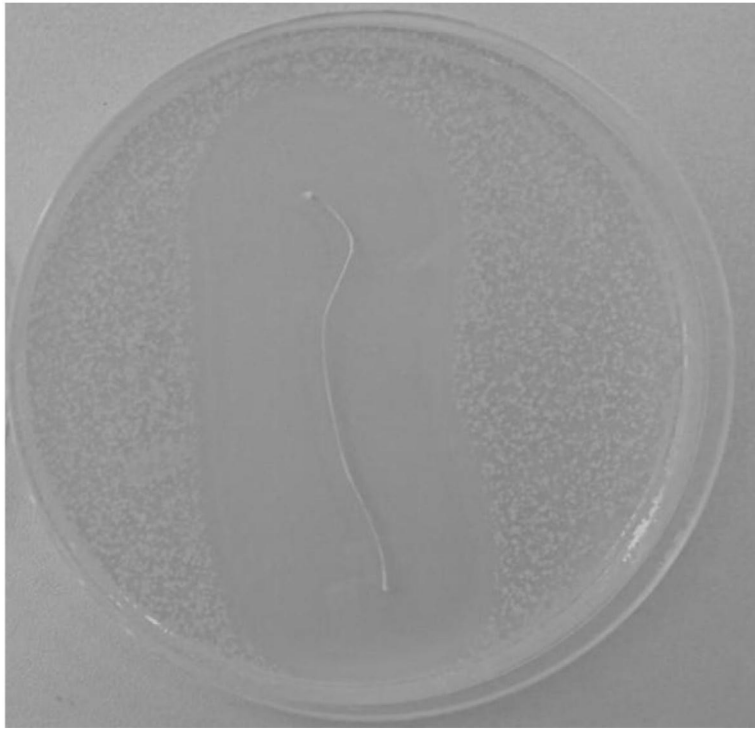


图3

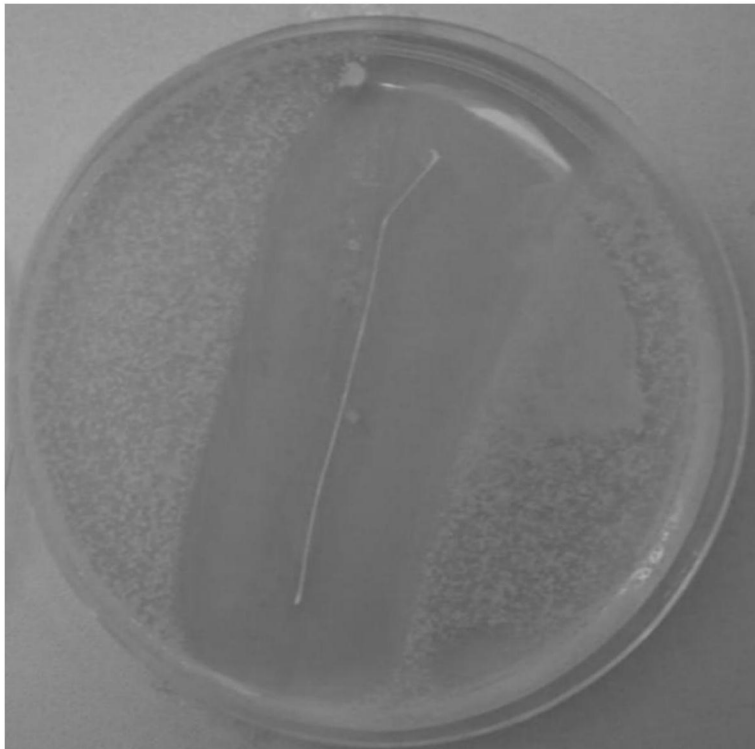


图4



图5

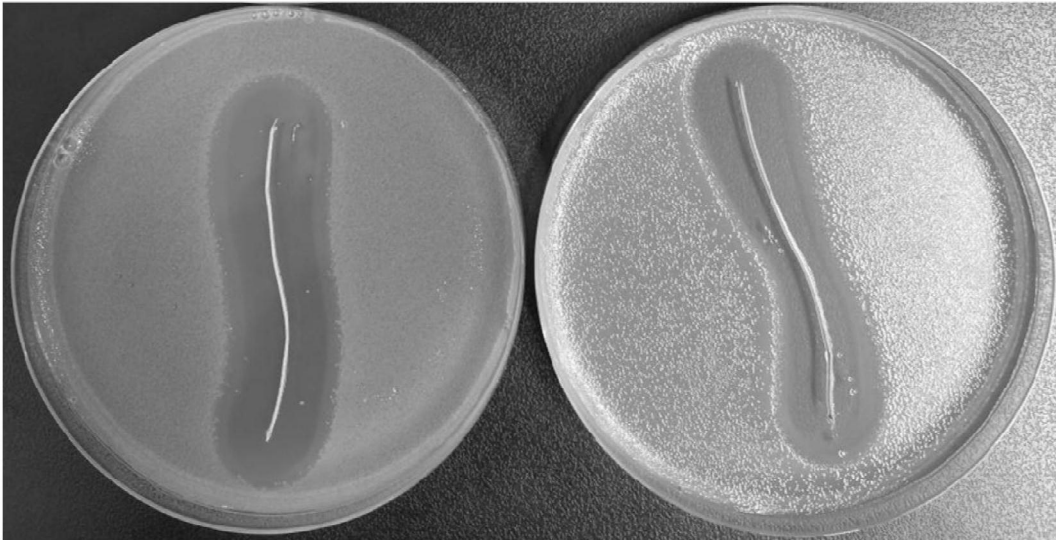


图6

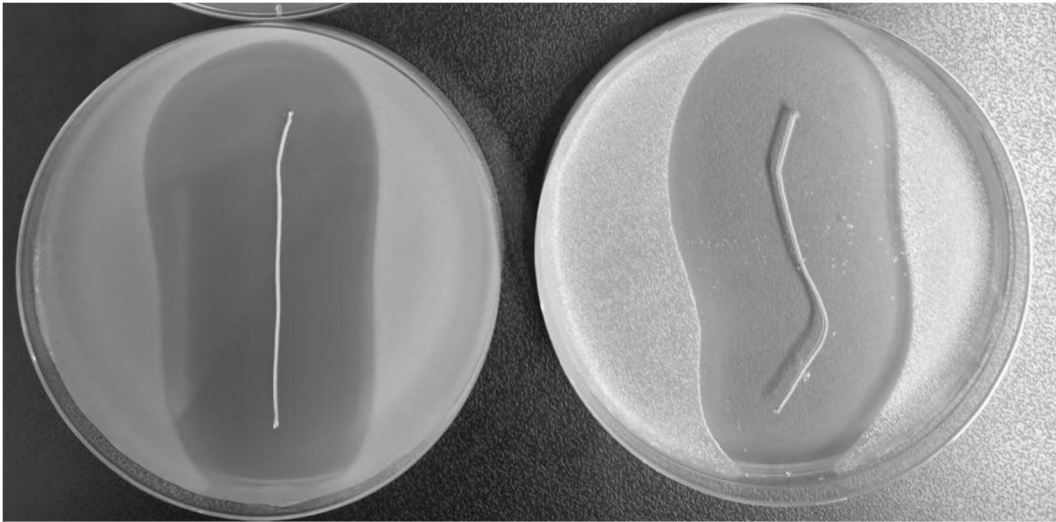


图7

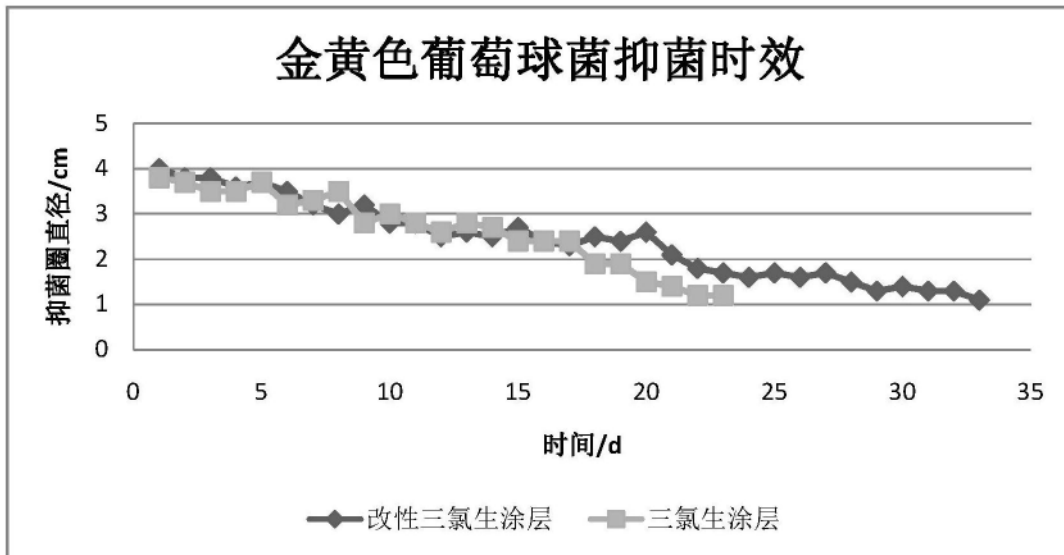


图8

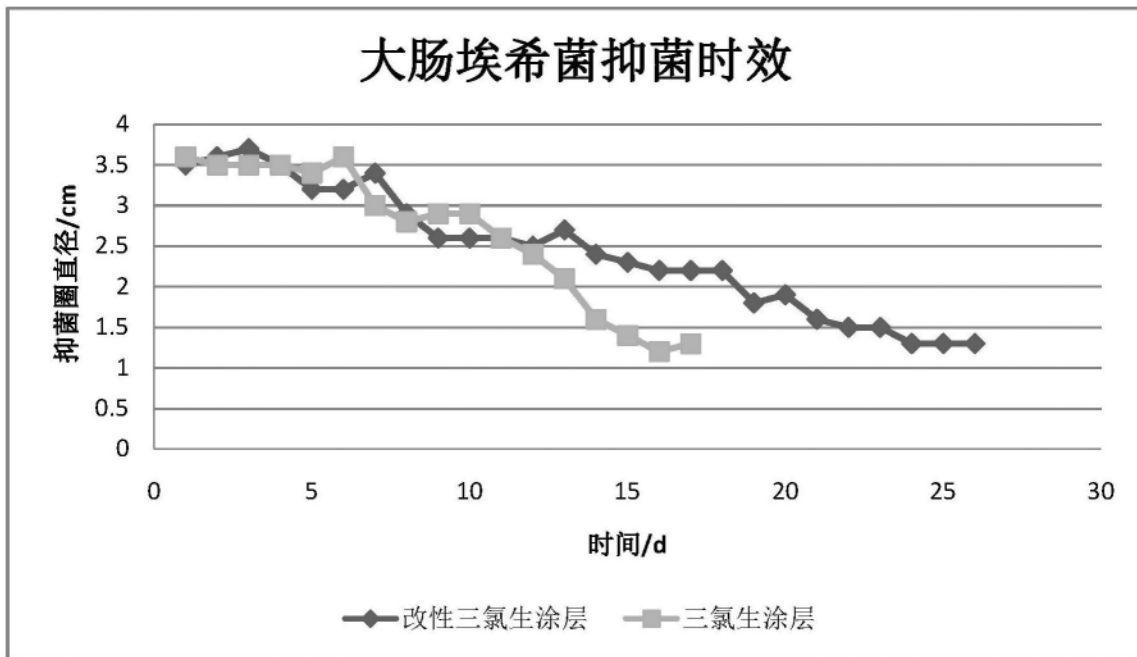


图9

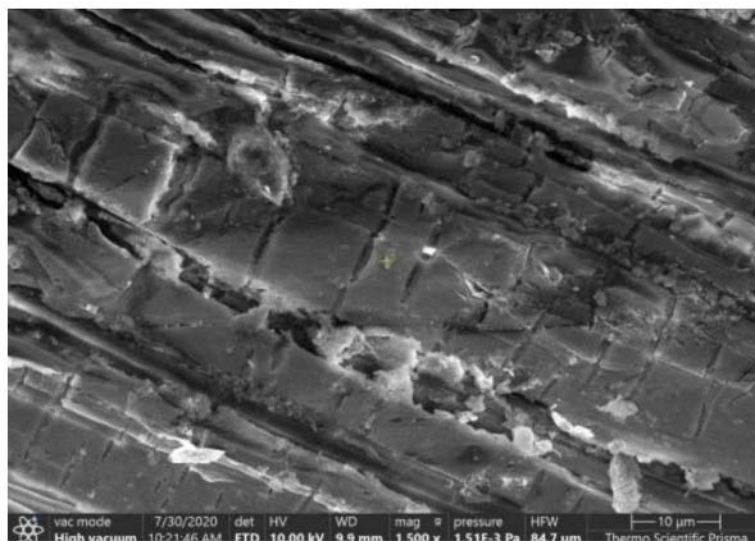


图10