



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102481152 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 30

(21) 申请号 201080039371. 0

H·小波克罗平斯基

(22) 申请日 2010. 06. 29

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

代理人 李进 刘健

12/493992 2009. 06. 29 US

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61B 17/06 (2006. 01)

2012. 02. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/040405 2010. 06. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02011/008547 EN 2011. 01. 20

(71) 申请人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·费希尔 H·斯卡尔佐

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 14 页

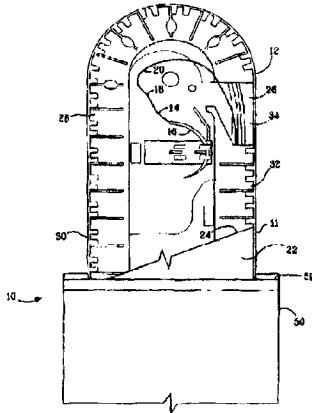
(54) 发明名称

具有延长储存寿命包装的抗微生物医疗装置
及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了制备具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线的方法。所述方法包括以下步骤：提供内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；提供吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；将缝线置于所述内包装内，其中所述缝线具有一个或多个表面；用外包装覆盖所述内包装，所述外包装具有内表面；以及将所述缝线、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的所述抗微生物剂从所述抗微生物剂源向所述缝线和所述内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制所述缝线和所述内包装上的细菌定殖，其中所述包装的抗微生物缝线显示具有延长的储存寿命。本发明还提供了包装的抗微生物缝线以及延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法。

CN 102481152 A



1. 一种制备具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线的方法,所述方法包括以下步骤:

提供内包装,所述内包装具有抗微生物剂源;

提供吸附材料,所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分;

将缝线设置在所述内包装内,所述缝线具有一个或多个表面;

用外包装覆盖所述内包装,所述外包装具有内表面;以及

将所述缝线、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于特定的时间、温度和压力条件下,所述条件足以使有效量的所述抗微生物剂从所述抗微生物剂源向所述缝线和所述内包装进行蒸气转移,从而基本上抑制所述缝线和所述内包装上的细菌定植,

其中所述包装的抗微生物缝线显示具有延长的储存寿命。

2. 根据权利要求 1 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中通过将所述吸附材料涂覆在所述内包装的一个表面的至少一部分上来提供所述吸附材料。

3. 根据权利要求 1 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中通过将吸附基底置于所述外包装内来提供所述吸附材料。

4. 根据权利要求 3 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中通过用吸附材料涂覆基底来形成所述吸附基底。

5. 根据权利要求 3 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中所述吸附基底由吸附材料形成。

6. 根据前述任一项权利要求所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中设置在所述内包装内的所述缝线基本上不含抗微生物剂。

7. 根据权利要求 1-5 中的任一项所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中设置在所述内包装内的所述缝线涂覆有抗微生物剂。

8. 根据前述任一项权利要求所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚以及它们的组合。

9. 根据前述任一项权利要求所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中从所述抗微生物剂源到所述缝线和所述内包装转移的所述有效量的所述抗微生物剂在环氧乙烷灭菌过程中被转移。

10. 根据前述任一项权利要求所述的制备包装的抗微生物缝线的方法,其中将所述缝线、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于足以对有效量的所述抗微生物剂进行蒸气转移的条件下的步骤包括以下步骤:

将所述外包装置于灭菌装置中,所述外包装中具有所述内包装和所述缝线;

将所述灭菌装置加热至第一温度;

将所述灭菌装置中的压力调节至第一压力值;

将蒸汽注入所述灭菌装置中,以将所述外包装的所述内表面、所述内包装和所述缝线暴露于水蒸气持续第一时间段;

将所述灭菌装置内的压力调节至第二压力值;

将化学灭菌剂引入所述灭菌装置中;

将所述化学灭菌剂保持在所述灭菌装置中持续第二时间段,以使得足够量的微生物灭活;

将残余水分和化学灭菌剂从所述缝线移除；以及
将所述包装的抗微生物缝线干燥至所需的水分含量。

11. 根据权利要求 10 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法，其中引入化学灭菌剂的步骤包括将环氧乙烷气体引入所述灭菌装置中。

12. 根据前述任一项权利要求所述的制备包装的抗微生物缝线的方法，其中所述内包装包括通用包层，所述通用包层由纸板原料形成，所述纸板原料具有至少一个涂有吸附材料的表面。

13. 根据权利要求 12 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法，其中所述吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。

14. 根据权利要求 1-11 中的任一项所述的制备包装的抗微生物缝线的方法，其中所述内包装包括密封隔室和外罩，所述外罩具有一个涂有吸附材料的表面。

15. 根据权利要求 14 所述的制备包装的抗微生物缝线的方法，其中所述吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。

16. 一种延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法，所述方法包括以下步骤：
提供内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；
提供吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；
将医疗装置设置在所述内包装内，所述医疗装置具有一个或多个表面；
用外包装覆盖所述内包装，所述外包装具有内表面；以及

将所述医疗装置、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的所述抗微生物剂从所述抗微生物剂源向所述医疗装置和所述内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制所述医疗装置和所述内包装上的细菌定殖，其中所述包装的抗微生物医疗装置显示具有延长的储存寿命。

17. 根据权利要求 16 所述的延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法，其中通过将所述吸附材料涂覆在所述内包装的一个表面的至少一部分上来提供所述吸附材料。

18. 根据权利要求 16 所述的延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法，其中通过将吸附基底置于所述外包装内来提供所述吸附材料。

19. 一种具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线，包括：
内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；
吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；
缝线，所述缝线设置在所述内包装内并且具有一个或多个表面；和
外包装，所述外包装具有内表面并且具有设置在其内的所述内包装；
其中将所述缝线、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的所述抗微生物剂从所述抗微生物剂源向所述缝线和所述内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制所述缝线和所述内包装上的细菌定殖。

20. 一种包装的医疗装置，包括：
内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；
吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；

医疗装置,所述医疗装置设置在所述内包装内并且具有一个或多个表面;和
外包装,所述外包装具有内表面并且具有设置在其内的所述内包装;

其中将所述医疗装置、所述内包装和所述外包装的所述内表面置于特定的时间、温度
和压力条件下,所述条件足以使有效量的所述抗微生物剂从所述抗微生物剂源向所述医疗
装置和所述内包装进行蒸气转移,从而基本上抑制所述医疗装置和所述内包装上的细菌定
殖。

具有延长储存寿命包装的抗微生物医疗装置及其制备方法

[0001] 本发明涉及抗微生物医疗装置和抗微生物包装的医疗装置及其制备方法。

[0002] 在美国,患者每一年都接受大量的外科手术。当前数据表明,每年会进行约两千七百万例手术。所有病例中大约有百分之二至三会发生术后感染或手术部位感染(“SSI”)。这相当于每一年都发生 675,000 多例 SSI。

[0003] SSI 的发生通常与可在用于外科手术的植入式医疗装置上定殖的细菌相关。在外科手术期间,来自周围大气环境的细菌可能会进入手术部位并附着到医疗装置。具体地讲,细菌可通过利用植入的医疗装置作为途径传播至周围的组织。这种细菌在医疗装置上的定殖可导致患者感染和创伤。因此,SSI 可能会大幅增加患者的治疗成本。

[0004] 含有施用或掺入其内的抗微生物剂的植入式医疗装置已在本领域中公开和 / 或举例说明。此类装置的实例在欧洲专利申请 No. EP 0 761 243 中有所公开。在该专利申请中举例说明的实际装置包括 French Percuflex 导管。将此导管在包含 2,4,4’-三氯-2-羟基二苯醚 (Ciba Geigy Irgasan (DP300)) 和其他添加剂的涂覆槽中浸涂。然后将导管用环氧乙烷灭菌并保存三十天。涂覆有此类溶液的导管显示具有抗微生物性质,即当置于生长培养基并用微生物挑战时,它们在涂覆后三十天内会产生抑制区域。该专利申请并未明确指出经灭菌、涂覆的导管保存在什么样的温度下。

[0005] 大多数植入式医疗装置经制造、灭菌后封于包装中,直到外科手术中使用时才打开。在外科手术期间,打开的包含医疗装置的包装、其中包含的包装元件和医疗装置暴露于手术室大气环境,可能会引入来自空气的细菌。将抗微生物性质赋予包装和 / 或其中包含的包装元件中的步骤基本上防止包装打开后细菌定植于包装和元件上。抗微生物包装和 / 或包装元件结合将抗微生物性质赋予医疗装置本身上的步骤,可基本上确保灭菌的医疗装置周围的抗微生物环境。

[0006] 具有抗微生物性质的包装的医疗装置可能显示具有有限的储存寿命。因此,需要具有延长储存寿命的包装的抗微生物医疗装置以及用于延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法。

[0007] 在一个方面,本文公开了制备具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线的方法。该方法包括以下步骤:提供内包装,所述内包装具有抗微生物剂源;提供吸附材料,所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分;将缝线置于内包装内,所述缝线具有一个或多个表面;用外包装覆盖内包装,所述外包装具有内表面;以及将缝线、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下,所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向缝线和内包装进行蒸气转移,从而基本上抑制缝线和内包装上的细菌定植,其中包装的抗微生物缝线显示具有延长的储存寿命。

[0008] 在一个实施例中,通过将吸附材料涂覆在内包装的一个表面的至少一部分上来设置吸附材料。

[0009] 在另一个实施例中,通过将吸附基底置于外包装内来设置吸附材料。

[0010] 在另一个实施例中,通过用吸附材料涂覆基底来形成吸附基底。

[0011] 在另一个实施例中,吸附基底由吸附材料形成。

[0012] 在另一个实施例中，抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚以及它们的组合。

[0013] 在另一个实施例中，从抗微生物剂源向缝线和内包装转移的有效量的抗微生物剂在环氧乙烷灭菌过程中被转移。

[0014] 在另一个实施例中，将缝线、内包装和外包装的内表面置于足以使有效量的抗微生物剂进行蒸气转移的条件下的步骤包括以下步骤：将外包装置于灭菌装置中，所述外包装中具有内包装和缝线；将灭菌装置加热至第一温度；将灭菌装置中的压力调节至第一压力值；将蒸汽注入灭菌装置中，以将外包装的内表面、内包装和缝线暴露于水蒸气持续第一时间段；将灭菌装置内的压力调节至第二压力值；将化学灭菌剂引入灭菌装置中；将化学灭菌剂在灭菌装置中保持第二时间段，以使足量的微生物灭活；将残余水分和化学灭菌剂从缝线移除；以及将包装的抗微生物缝线干燥至所需的水分含量。

[0015] 在另一个实施例中，内包装包括通用包层，通用包层由纸板原料形成，纸板原料具有至少一个涂有吸附材料的表面。

[0016] 在另一个实施例中，内包装包括密封隔室，密封隔室具有外罩，外罩具有一个涂有吸附材料的表面。

[0017] 在另一个实施例中，吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。

[0018] 本发明还涉及延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法。该方法包括以下步骤：提供内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；提供吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；将医疗装置置于内包装内，所述医疗装置具有一个或多个表面；用外包装覆盖内包装，所述外包装具有内表面；以及将医疗装置、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置和内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制医疗装置和内包装上的细菌定殖，其中包装的抗微生物医疗装置显示具有延长的储存寿命。

[0019] 本发明还涉及具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线。包装的抗微生物缝线包括：内包装和吸附材料，所述内包装具有抗微生物剂源，所述吸附材料随时间推移能有效吸附抗微生物剂的一部分；缝线，所述缝线置于内包装内并且具有一个或多个表面；和外包装，所述外包装具有内表面并且具有设置在其内的内包装，其中将缝线、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向缝线和内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制缝线和内包装上的细菌定殖。

[0020] 在一个实施例中，包装的抗微生物缝线显示具有延长的储存寿命。

[0021] 本发明还涉及包装的医疗装置。包装的抗微生物装置包括：内包装和吸附材料，所述内包装具有抗微生物剂源，所述吸附材料随时间推移能有效吸附抗微生物剂的一部分；医疗装置，所述医疗装置置于内包装内并且具有一个或多个表面；和外包装，所述外包装具有内表面并且具有设置在其内的内包装，其中将医疗装置、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置和内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制医疗装置和内包装上的细菌定殖。

[0022] 可在以下描述中结合图示，按照本发明的非限制性实例和各种实施例的方式对本发明进一步阐述，其中：

[0023] 图1是根据本发明的一种形式的包装的抗微生物医疗装置的俯视平面图，其中医

疗装置是单根针和缝线。

[0024] 图 2 是根据本发明的另一种形式的包装的抗微生物医疗装置的俯视平面图, 其中医疗装置是单根针和缝线。

[0025] 图 3 为图 2 的包装的抗微生物医疗装置的俯视平面图, 其中已将密封隔室的外罩移除, 以完全暴露基座构件。

[0026] 图 4 为图 2 的包装的抗微生物医疗装置的密封隔室外罩的仰视平面图。

[0027] 图 5 为图 2 的包装的抗微生物医疗装置的密封隔室基座构件的俯视平面图。

[0028] 图 6 为根据本发明的通用折叠件形式的内包装的另一个实施例的平放视图。

[0029] 图 7 为三氯生增加量与储存时间 (在 25℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0030] 图 8 为三氯生增加量与储存时间 (在 25℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0031] 图 9 为三氯生增加量与储存时间 (在 50℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0032] 图 10 为三氯生增加量与储存时间 (在 50℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0033] 图 11 为三氯生增加量与储存时间 (在 25℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0034] 图 12 为三氯生增加量与储存时间 (在 25℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0035] 图 13 为三氯生增加量与储存时间 (在 50℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0036] 图 14 为三氯生增加量与储存时间 (在 50℃下) 的关系图, 图中对本文所公开类型的含吸附剂缝线包装与不含吸附剂的缝线包装进行了比较。

[0037] 现在参见图 1-14, 其中在所有图中均采用相同的数字来表示相同的元件。

[0038] 现在参见图 1, 该图示出了包装的抗微生物医疗装置 10 的一个实施例。包装的抗微生物医疗装置 10 包括具有抗微生物剂源的内包装 11。医疗装置 14 设置在内包装 11 内, 它可以是具有一个或多个表面 20 的针 16 和缝线 18。在一个实施例中, 内包装 11 包括密封隔室 12 和外罩 22, 外罩 22 具有一个可以涂上吸附材料的表面 24。在一个实施例中, 吸附材料随时间推移能有效地吸附抗微生物剂的一部分。提供具有内表面 52 的外包装 50, 以密封设置在其内时的内包装 11。

[0039] 包装的抗微生物医疗装置 10 的密封隔室 12 包括基座构件 26 和槽盖构件 28。基座构件 26 包括顶面、底面和外周边 30。如图所示, 外罩 22 可以设置在槽盖构件 28 上和外周边 30 内, 以至少部分地包封医疗装置 14。基座构件 26 可以是具有纵向轴线的大致平坦、大致椭圆形的构件。但就包装的缝线而言, 可能需要包装的抗微生物医疗装置 10 的基座构件 26 为椭圆形成型的构件, 其他构型也可使用, 包括圆形、多边形、圆角矩形等等以及它们的组合和它们的等同形式。槽盖 28 包括顶面、底面、周边 32 和纵向轴线。

[0040] 本发明的包装的抗微生物医疗装置 10 可以按下列方式组装。基座构件 26 与槽盖构件 28 对齐, 以使得铆钉 (如果使用的话) 与铆钉接纳孔对齐, 并且定位销 (如果使用的

话)与相应的开口对齐。另外,使卷绕销开口(如果使用的话)与相应的开口对齐。然后,将槽盖构件28安装到基座构件26,使得铆钉(如果使用的话)插入并穿过对应的孔,而定位销(如果使用的话)也穿过对应的孔插入。铆钉头(如果使用的话)可使用诸如加热、超声处理等常规技术展开,以使得槽盖构件28牢固地附连到基座构件26。在该实施例中,当密封隔室12如此形成时,槽34也形成,该槽可有利地收纳卷绕的缝线18。

[0041] 现在参见图2-5,图中示出了包装的抗微生物医疗装置100的另一个实施例。包装的抗微生物医疗装置10包括内包装111,所述内包装具有抗微生物剂源。医疗装置114设置在内包装111内,它可以是具有一个或多个表面120的针116和缝线118。在一个实施例中,内包装111包括密封隔室112和外罩122,外罩122具有一个涂有吸附材料的表面124。在一个实施例中,吸附材料随时间推移能有效地吸附抗微生物剂的一部分。提供具有内表面152的外包装150,以密封设置在其内的内包装111。

[0042] 包装的抗微生物医疗装置100的密封隔室112包括基座构件126和多个槽覆盖插片构件128。基座构件126包括顶面、底面和外周边130。在一个实施例中,外罩122可以设置在密封隔室112上和外周边130内,以至少部分地包封医疗装置114。

[0043] 基座构件126可以是具有纵向轴线的大致平坦、大致椭圆形的构件。但就包装的缝线而言,可能需要包装的抗微生物医疗装置100的基座构件126为椭圆形成型的构件,但其他构型也可使用,包括圆形、多边形、圆角矩形等等以及它们的组合和它们的等同形式。

[0044] 具体参见图2-4,本发明的包装的抗微生物医疗装置100可以按下列方式组装。基座构件126可以具有多个锁定销140。槽覆盖插片构件128可以具有多个锁定销接纳孔142,在将槽覆盖插片构件128折叠在锁定销140上时,接纳孔可以接纳相应的锁定销140。然后,槽覆盖插片构件128变为附连到基座构件126的锁定销140。这样可以有利地避免采用加热或超声处理将槽覆盖插片构件128牢固附连到基座构件126。在该实施例中,当密封隔室112如此形成时,槽134也形成,该槽可有利地收纳卷绕的缝线118。

[0045] 在一个实施例中,如图2-4所示,外罩122可以具有多个用于设置在插片接纳构件144内的插片146,以将外罩122附连到外周边130内的基座构件126,以至少部分地包封医疗装置114。

[0046] 关于由此形成的密封隔室和包装的构造和几何形状的其他细节在美国专利No. 6,047,815、6,135,272 和 No. 6,915,623 中有更完整的描述,每一个专利的全部公开内容都以引用方式并入本文。

[0047] 密封隔室12和120可以由常规的可模塑材料制成。特别优选的是使用聚烯烃材料(诸如聚乙烯和聚丙烯)、其他热塑性材料和聚酯材料(诸如尼龙)以及它们的等同形式。在一个实施例中,本发明的密封隔室12和120可以注射模制而成,然而,它们也可通过其他常规方法及其等同方法(包括热成形)来形成。如果需要,包装可先制造成各个组件或元件,然后组装。

[0048] 现在参见图6,图中示出了包装的抗微生物医疗装置的另一个实施例,它包括内包装211,内包装211具有抗微生物剂源。本领域的技术人员将会知道,内包装211是通用折叠件的形式,并以未折叠的平放形式示出。

[0049] 如图所示,内包装211包括第一主外板202、第二主外板204、第一内板206和第二内板208。要将内包装211构建成通用包层,可沿着折叠线216向内折叠第一内板206,并

沿着折叠线 218 向内折叠第二内板 208。医疗装置（未示出）可以是具有一个或多个表面的针和缝线，它设置在内包装 211 的第二内板 208 下面，并紧靠第二主外板 204 的内表面。第一主外板 202 可以具有用于与插片接纳装置 212 配合的插片 210，其可以设置在第二内板 208 内，如图所示。要完成内包装 211，可沿着折叠线 214 折叠第一主外板 202 和第二主外板 204，并将插片 210 置于插片接纳装置 212 内。与本文所述的其他实施例一样，可以在一个表面上涂有吸附材料，以使包装的抗微生物医疗装置能够比没有如此提供的吸附材料的包装的抗微生物医疗装置具有更长的储存寿命。

[0050] 与本文所述的其他实施例一样，提供具有内表面的外包装（未示出），以密封设置在其内时的内包装 211。

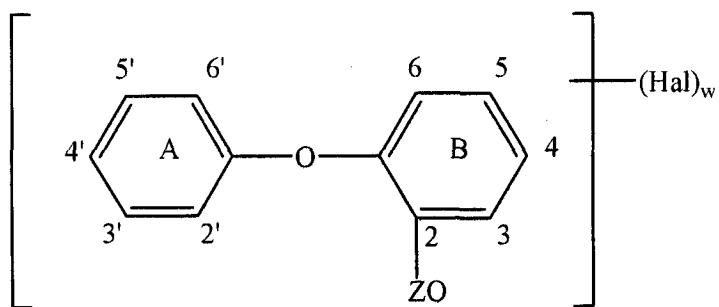
[0051] 本文所述的医疗装置通常是植入式医疗装置和植入物，包括但不限于：单丝和复丝缝线、外科手术网片（诸如疝修复网片、疝塞、近距离放疗粒子垫片）、缝合夹、缝合锚钉、防粘连网片和膜以及打线结钳。还包括可吸收和不可吸收的植入式医疗装置。

[0052] 可吸收聚合物在本文中被定义为当暴露于生理条件时，会在特定的时间段内发生降解并被机体吸收的聚合物。可吸收医疗装置通常由公知的、常规的可吸收聚合物形成，所述聚合物包括但不限于：乙交酯、丙交酯、乙交酯共聚物、或诸如聚对二氧环己酮、聚己内酯、氧化的再生纤维素及其等同物之类聚合物的混合物。优选地，聚合物包括的聚合材料选自大于约 70% 的聚合乙交酯、大于约 70% 的聚合丙交酯、聚合 1,4-二氧六环-2-酮、大于约 70% 的多肽、乙交酯与丙交酯的共聚物、大于约 70% 的纤维素和纤维素衍生物。优选地，可吸收医疗装置由聚对二氧环己酮、聚卡普隆或乙交酯 / 丙交酯共聚物制成。可吸收医疗装置的实例包括单丝和复丝缝线。复丝缝线包括这样的缝线，其中多根细丝形成编织结构。不可吸收医疗装置的实例包括单丝和复丝缝线、外科手术网片，诸如疝修复网片、疝塞和近距离放疗粒子垫片，它们可以是聚合的或非聚合的。不可吸收的医疗装置可以全部或部分地由聚合材料形成，所述聚合材料包括但不限于聚烯烃，诸如聚丙烯；聚酰胺，诸如尼龙；氯化和 / 或氟化烃，诸如 Teflon® 材料；或聚酯，诸如 Dacron® 合成聚酯；或由非聚合材料形成，所述非聚合材料包括但不限于丝绸、胶原、不锈钢、钛、钴铬合金、镍钛诺。优选地，不可吸收的医疗装置由尼龙或聚丙烯制成。

[0053] 在一个实施例中，可包装于本文所公开的包装中的缝线和针包括常规外科手术针以及常规可生物吸收和不可吸收的外科手术缝线及其等同物。本发明的包装可用于包装小直径缝线，而此类缝线以前难以包装在托盘状包装中，这是因为从包装中取出此类缝线时存在移除或悬挂问题。

[0054] 合适的抗微生物剂可选自但不限于：卤代羟基醚、酰氧基二苯醚或它们的组合。具体地讲，抗微生物剂可以是卤代 2-羟基二苯醚和 / 或卤代 2-酰氧基二苯醚，如美国专利 No. 3,629,477 中所述，并且可用以下化学式表示：

[0055]



[0056] 在上述化学式中,每一个 Hal 都表示相同或不同的卤素原子, Z 表示氢或酰基,并且 w 表示从 1 至 5 的范围内的正整数,并且每一个苯环(但优选地苯环 A)也都可包含一个或若干个低级烷基,该低级烷基可以是卤代的低级烷氧基、烯丙基、氰基、氨基或低级烷酰基。优选地,甲基或甲氧基分别属于可用作苯环中的取代基的低级烷基和低级烷氧基。卤代低级烷基中的三氟甲基是优选的。

[0057] 类似于上述化学式的卤素 - 邻羟基 - 二苯醚的抗微生物活性也可使用其 O- 酰基衍生物获得,该衍生物在实际使用的条件下部分地或完全地水解。乙酸、氯乙酸、甲基或二甲基氨基甲酸、苯甲酸、氯苯甲酸、甲基磺酸和氯甲基磺酸的酯是特别合适的。

[0058] 一种尤其优选的在上述化学式范围内的抗微生物剂是 2,4,4'-三氯 -2'-羟基二苯醚,通常称为三氯生(由 Ciba Geigy 以商品名 Irgasan DP300 或 Irgacare MP 制造)。三氯生是白色粉末状固体,具有轻微的芳族 / 酚类化合物气味。可以理解的是,它是具有醚和酚两者的代表性的官能团的氯代芳族化合物。

[0059] 三氯生是用于多种产品的广谱抗微生物剂,可有效抵抗通常与 SSI 相关的许多生物体。此类微生物包括但不限于:葡萄球菌属、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌以及它们的组合。

[0060] 除上述抗微生物剂之外,医疗装置还可任选地具有生物杀灭剂、灭菌剂和 / 或防腐剂,包括但不限于醇(诸如乙醇和异丙醇)、醛(诸如戊二醛和甲醛)、酰苯胺(诸如三氯碳酰苯胺)、双胍(诸如氯己定)、氯释放剂(诸如次氯酸钠、二氧化氯和酸化亚氯酸钠)、碘释放剂(诸如聚维酮 - 碘和泊洛沙姆 - 碘)、金属(诸如硝酸银、碘胺嘧啶银、其他银试剂、8-羟基喹啉铜和铋硫醇)、过氧化合物(诸如过氧化氢和过乙酸)、酚、季铵化合物(诸如苯扎氯铵、西曲溴铵和紫罗烯 - 聚季铵化合物)。医疗装置可任选地具有抗生素,包括但不限于:青霉素(诸如阿莫西林、苯唑西林和哌拉西林)、非肠道头孢霉素(诸如头孢唑啉、头孢羟氨苄、头孢西丁、头孢丙烯、头孢噻肟和头孢地尼)、单环 β -内酰胺(诸如氨曲南)、 β -内酰胺酶抑制剂(诸如克拉维酸、舒巴坦)、糖肽(诸如万古霉素)、多粘菌素、喹诺酮(诸如萘啶酮酸、环丙沙星和左氧氟沙星)、甲硝唑、新生霉素、放线菌素、利福平、氨基糖苷类(诸如新霉素和庆大霉素)、四环素(诸如强力霉素)、氯霉素、大环内酯(诸如红霉素)、克林霉素、磺酰胺(诸如磺胺嘧啶)、三甲氧苄二氨嘧啶、局部用抗生素、杆菌肽、短杆菌肽、莫匹罗星和 / 或夫西地酸。任选地,医疗装置可具有抗微生物肽(诸如防御素、爪蟾抗菌肽和乳链球菌肽)、裂解性噬菌体、表面活性剂、防粘附剂(诸如抗体、低聚糖和糖脂)、寡核苷酸(诸如反义 RNA)、外排泵抑制剂、光敏染料(诸如卟啉)、免疫调节剂(诸如生长因子、白介素、干扰素和合成抗原)和 / 或螯合剂(诸如 EDTA、六偏磷酸钠、乳铁蛋白和转铁蛋白)。

[0061] 从设置在包装内表面上或连接到包装内表面的抗微生物剂源,可以将抗微生物剂

递送至医疗装置。具体地讲,当包装、抗微生物剂源和医疗装置处于如下文所述的时间、温度和压力条件下时,抗微生物剂从抗微生物剂源转移至医疗装置。例如,抗微生物剂源可以是装有抗微生物剂的纸质贮存器、装有抗微生物剂的多孔小袋贮存器、装有抗微生物剂的塑料贮存器、装有抗微生物剂的海绵或泡沫贮存器、装有抗微生物剂的条带(参见元件)或装有抗微生物剂的片剂。作为另外一种选择,抗微生物剂源可以与包装本身是一体的,即,抗微生物剂掺入到包装本身之中或之上,例如但不限于直接施加在包装的内表面上。如果抗微生物剂源是纸质或塑料贮存器,则这样的贮存器可以与包装中的一个或多个包装组件是一体的。

[0062] 如上所述,本文所公开的包装的抗微生物医疗装置使用吸附材料,它比未使用吸附材料的包装的抗微生物缝线具有更长的储存寿命。已经显示的是,抗微生物医疗装置(诸如含三氯生的缝线)的储存寿命据信会受三氯生含量的限制,在正常和加速储存条件下,三氯生含量会随着时间增加。令人惊奇地发现,某些吸附材料可以起到减慢医疗装置上的三氯生增加速率的缓冲剂的作用。

[0063] 再次参见图1、图2和图6,在一个实施例中,通过将吸附材料涂覆在内包装11、111或211的一个表面的至少一部分上来设置吸附材料。在另一个实施例中,通过将吸附基底(未示出)置于外包装内来提供吸附材料。在另一个实施例中,通过用吸附材料涂覆基底来形成吸附基底。在另一个实施例中,吸附基底由吸附材料形成。在另一个实施例中,将内包装的一个表面的至少一部分上的吸附材料设置在外罩22或122的至少一个表面上。

[0064] 在本发明实践中具有实用性的吸附材料包括具有吸附剂性质的任何材料,包括膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土,包括高岭土。已经证明粘土(诸如高岭土)是尤其有效的。

[0065] 参见图6,内包装211包括通用包层,通用包层由纸板原料形成,纸板原料具有至少一个涂有吸附材料的表面。可用于本文所公开的发明实践的合适的纸板原料为Invercote T2®,可得自 Iggesund Paperboard(Edison, New Jersey)。

[0066] 另外,医疗装置上面可以任选地具有涂层,和/或在抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置发生任何转移之前,可以任选地包括在其上设置有抗微生物剂的一个或多个表面。例如,有利的是将其中具有抗微生物剂的涂层组合物施加到医疗装置的表面。医疗装置以及可施用至该装置的涂层的实例可存在于美国专利No. 4,201,216、No. 4,027,676、No. 4,105,034、No. 4,126,221、No. 4,185,637、No. 3,839,297、No. 6,260,699、No. 5,230,424、No. 5,555,976、No. 5,868,244 和 No. 5,972,008 中;该专利中的每一个都全文并入本文中。如美国专利No. 4,201,216中所公开的,涂层组合物可包含成膜聚合物以及C₆或高级脂肪酸的基本上水不溶性的盐。又如,可用于可吸收医疗装置的可吸收涂层组合物可包括聚(草酸烯烃酯),其中烯烃部分衍生自C₆或C₄至C₁₂二醇的混合物,该组合物从溶剂溶液施用至医疗装置,如美国专利No. 4,105,034中所公开。涂层组合物可包含作为粘合剂的聚合物或共聚物,它们可包括丙交酯和乙交酯。涂层组合物也可包含硬脂酸钙(作为润滑剂)和抗微生物剂。可以用溶剂型涂布技术将涂层施加到装置,诸如浸涂、喷涂或悬浮滴涂或任何其他涂布方法。

[0067] 可吸收医疗装置对水分敏感,也就是说,此类装置在暴露于大气环境中或机体中的水分时会发生降解。本领域普通技术人员已知的是,如果在外科手术期间使用前接触到

水蒸气，那么由可吸收聚合物制成的医疗装置可能损坏并丧失其强度。例如，如果缝线在使用前暴露于水分中持续任何显著的时间段，则缝线的体内拉伸强度保留的期望性质将迅速丧失。因此，对于可吸收医疗装置，希望使用气密包装。气密包装在本文的定义是指由起到无菌屏障和气体屏障两者的作用，即防止或基本上抑制水分和气体渗透的材料制成的包装。

[0068] 再次参见图 1 和图 2，可用于构建外包装 50 和 150 以及与通用包层一起使用的外包装的材料可以包括（例如）单层和多层常规金属箔产品，通常称为可热密封的箔。这些类型的箔产品在美国专利 No. 3,815,315 中有所公开，该专利全文以引用方式并入。可利用的另一种类型的箔产品为箔层合物，在本领域中称为可剥离箔。此类可剥离箔和基底的实例在美国专利 No. 5,623,810 中有所公开，该专利全文以引用方式并入。如果需要，除金属箔之外或代替金属箔的常规非金属聚合物膜还可用形成可吸收医疗装置的包装。此类膜是聚合物，并且可包括常规聚烯烃、聚酯、丙烯酸类、卤化烃类等等以及它们的组合和层合物。这些聚合物膜可基本上抑制水分和氧气的渗透，并且可用常规涂料（例如为减少或降低气体侵入的矿物和矿物氧化物涂料）涂覆。包装可以包括聚合物和金属箔的组合，尤其是多层聚合物 / 金属箔复合物，诸如聚酯 / 铝箔 / 乙基丙烯酸层合物。

[0069] 不可吸收的医疗装置可包装于上述任何材料中。此外，希望将不可吸收医疗装置包装于由起到无菌屏障的作用的材料（诸如多孔材料）制成的包装中，即可渗透水分和气体的医学级纸张或聚合物膜或织物，即由 I. du Pont de Nemours and Company (Wilmington, Delaware) 制造的用高密度聚乙烯纤维制成的 Tyvek® 非织造材料。当希望具有储存寿命为至少 6 个月、优选地至少 1 年以及最优选地至少 2 年的抗微生物医疗装置时，优选地将不可吸收医疗装置包装在与可吸收医疗装置所用包装材料相同的包装材料中，诸如气密包装中。

[0070] 在与装置相关手术部位感染有关的所有生物中，葡萄球菌属微生物最为普遍。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌通常存在于患者的皮肤上，因此易于被引入伤口中。可抵抗葡萄球菌的有效抗微生物剂为 2,4,4' - 三氯 -2' - 羟基二苯基醚。该化合物对金黄色葡萄球菌的最低抑制浓度 (MIC) 为 0.01ppm，该值在合适的生长培养基中测得，如 Bhargava, H. 等人在 American Journal of Infection Control, June 1996, pages 209–218 (《美国感染控制杂志》，1996 年 6 月，第 209–218 页) 中所述。针对特定抗微生物剂和特定微生物的 MIC 被定义为在其他方面适宜该微生物的生长培养基中必须含有的最低浓度的抗微生物剂，以使该生长培养基不适宜该微生物，即抑制该微生物生长的最低浓度。如本文所用，短语抗微生物剂的“足以基本上抑制细菌定殖的量”和“有效量”被定义为对金黄色葡萄球菌的最低抑制浓度或更大值。

[0071] 该 MIC 经圆盘扩散法药敏试验证实。将特定抗微生物剂浸渍的滤纸片或其他对象施加到接种了试验生物的琼脂培养基。在抗微生物剂在整个培养基中扩散的情况下，只要抗微生物剂的浓度大于最低抑制浓度 (MIC)，敏感生物就不能在纸片上或纸片周围生长一定距离。该距离称为抑制区域。假设抗微生物剂在培养基中具有一定扩散率，那么在抗微生物剂浸渍的纸片周围存在抑制区域，表明在其他方面符合要求的生长培养基中存在抗微生物剂会抑制该生物体。抑制区域的直径与 MIC 成反比。

[0072] 根据本发明的各种方法，提供了具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线。该方

法包括以下步骤：提供内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；提供吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；将缝线置于内包装内，所述缝线具有一个或多个表面；用外包装覆盖内包装，所述外包装具有内表面；以及将缝线、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向缝线和内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制缝线和内包装上的细菌定殖。有利的是，如此制备的包装的抗微生物缝线显示比没有如此提供吸附材料的包装的抗微生物缝线具有更长的储存寿命。

[0073] 如下文所详述，将缝线、内包装和外包装的内表面置于足以使有效量的抗微生物剂进行蒸气转移的条件下的步骤包括以下步骤：将外包装置于灭菌装置中，所述外包装中具有内包装和缝线；将灭菌装置加热至第一温度；将灭菌装置中的压力调节至第一压力值；将蒸汽注入灭菌装置中，以将外包装的内表面、内包装和缝线暴露于水蒸气持续第一时间段；将灭菌装置内的压力调节至第二压力值；将化学灭菌剂引入灭菌装置中；将化学灭菌剂在灭菌装置中保持第二时间段，以使足量的微生物灭活；将残余水分和化学灭菌剂从缝线移除；以及将包装的抗微生物缝线干燥至所需的水分含量。在一个实施例中，引入化学灭菌剂的步骤包括将环氧乙烷气体引入灭菌装置中。

[0074] 在一个实施例中，让医疗装置直接暴露于抗微生物剂，即，抗微生物剂源位于具有医疗装置的包装中。例如，包装可以包含抗微生物剂源，可以具有连接到包装内表面的抗微生物剂源，或抗微生物剂源可以与包装中的一个或多个包装组件是一体的，或与包装本身是一体的。在这些实施例中，医疗装置被设置在包装内，并可以在最初不含抗微生物剂，或可以在最初包括一个或多个在其上设置有抗微生物剂的表面。如上所述，然后将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置进行蒸气转移，从而基本上抑制医疗装置上的细菌定殖。

[0075] 在医疗装置最初不含抗微生物剂的情况下，当让包装、抗微生物剂源和医疗装置处于足以使一部分抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置蒸气转移的时间、温度和压力条件下时，将抗微生物剂从抗微生物剂源递送至医疗装置。

[0076] 在医疗装置最初包括一个或多个上面设置有抗微生物剂的表面的情况下，则时间、温度和压力条件要足以使设置在医疗装置上的抗微生物剂中的每一种和抗微生物剂源中的抗微生物剂的一部分向包装的内表面进行蒸气转移，使得有效量的抗微生物剂保留在医疗装置上，从而基本上抑制医疗装置和包装内表面上的细菌定殖。在该实施例中，通过在包装环境中提供额外的抗微生物剂使医疗装置上的抗微生物剂量或浓度保持稳定。

[0077] 作为另外一种选择，可以将医疗装置设置在包装内，并让具有医疗装置的包装间接暴露于外部抗微生物剂源，即，抗微生物剂源在具有医疗装置的包装的外部。具体地讲，将抗微生物剂源和具有医疗装置的包装置于足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向包装内的医疗装置进行蒸气转移的时间、温度和压力条件下，从而基本上抑制医疗装置上的细菌定殖。在该实施例中，包装可以由起到无菌屏障的作用的材料制成，诸如可渗透水分和气体的多孔材料或聚合物薄膜，使得气体抗微生物剂源能够以蒸气的形式透过或穿过包装。例如，可以将具有医疗装置的包装放入密封环境中，密封环境内可以包含抗微生物剂源，或可以随后将抗微生物剂源引入密封环境。抗微生物剂源可以是任何蒸气形式的抗微

生物剂。

[0078] 抗微生物剂（诸如三氯生）从抗微生物剂源向医疗装置进行蒸气转移的速率主要取决于加工、储存和处理包装和医疗装置的时间、温度和压力条件。使抗微生物剂（诸如三氯生）进行有效蒸气转移的条件包括处于封闭环境、大气压力、高于 40°C 的温度下持续的时间段在 4 小时至 8 小时的范围内。还包括压力和温度、以及特定的时间段的任何组合，所述压力和温度可得到与在上述条件下得到的分压相同或更大的抗微生物剂分压，所述特定的时间段足以在医疗装置上得到有效量或有效浓度的抗微生物剂，即对金黄色葡萄球菌的最低抑制浓度 (MIC) 或更大值。具体地讲，普通技术人员已知的是，如果压力降低，则可降低温度来产生相同的分压。作为另外一种选择，如果压力降低，并且温度保持恒定，则可缩短在医疗装置上得到有效量或有效浓度的抗微生物剂需要的时间。通常，抗微生物剂源中的抗微生物剂量为至少当医疗装置暴露于下文所述的条件下时向医疗装置递送有效量的抗微生物剂所需的量。

[0079] 医疗装置通常经过灭菌，使其上的微生物基本上灭活。具体地讲，无菌在本领域中理解为最低无菌保证水平为 10⁻⁶。灭菌过程的实例在美国专利 No. 3,815,315、No. 3,068,864、No. 3,767,362、No. 5,464,580、No. 5,128,101 和 No. 5,868,244 中有所描述；该专利中的每一个都全文并入本文中。具体地讲，可吸收医疗装置可能对辐射和热敏感。因此，所需的是使用常规灭菌气体或灭菌剂（例如为环氧乙烷气体）对此类装置进行灭菌。

[0080] 将在下文描述环氧乙烷灭菌过程，因为环氧乙烷灭菌过程中存在足以将抗微生物剂从抗微生物剂源蒸气转移至医疗装置的时间、温度和压力条件。然而，足以将抗微生物剂从抗微生物剂源蒸气转移至医疗装置的时间、温度和压力条件可以单独实施或在其他类型的灭菌过程中实施，并且不限于环氧乙烷灭菌过程或不限于一般灭菌过程。

[0081] 如上所讨论，可吸收医疗装置对水分敏感，因此通常包装于气密包装（诸如密封箔包装）中。然而，密封箔包装也不能透过灭菌气体。为了弥补该缺陷并在环氧乙烷气体灭菌过程中利用箔包装，已开发了使用具有可渗透或透过气体的排气孔的箔包装（如 Tyvek® 非织造材料，由 E. I. du Pont deNemours and Company (Wilmington, Delaware) 制造）的方法。可渗透气体的排气孔安装至包装的开口端，并且允许空气、水蒸气和环氧乙烷通入包装的内部中。灭菌过程完成后，将包装在邻近排气孔处密封，使得排气孔被有效排除在密封包装之外，然后切掉或用其他方式移除排气孔，从而制备不透气的气密包装。另一种具有排气孔的箔包装是具有安装于邻近包装末端的排气孔的袋式包装，其中排气孔密封于包装的一侧，从而生成排气部分。在灭菌过程完成后，将包装在邻近排气部分处密封，并切掉密封包装的排气部分。

[0082] 在一个实施例中，抗微生物剂源置于包装内，连接到包装的内表面，或与包装中的一个或多个包装组件成为一体，或与包装本身成为一体。在包装的周边和侧面形成密封后，可将包装的医疗装置置于常规的环氧乙烷灭菌装置中。如果包装是箔包装，则抗微生物剂源可以是上文所述任何抗微生物剂源，或抗微生物剂源可以是装有抗微生物剂的透气排气孔。例如，可以通过在 Tyvek® 条带上涂覆乙酸乙酯和三氯生溶液，将抗微生物剂（诸如三氯生）装载到 Tyvek® 透气排气孔上；通过在气密包装材料上安装装有抗微生物剂的透气排气孔将其设置在包装内；将医疗装置设置在气密包装材料内；以可包封医疗装置的方式将气密包装材料的周边密封，并允许气体通过排气孔进入气密包装材料的内部中；将具有装

载抗微生物剂的透气排气孔的包装材料和医疗装置置于足以使有效量的抗微生物剂从装有抗微生物剂的透气排气孔向医疗装置蒸气转移的时间、温度和压力条件下；将包装材料密封，以包封医疗装置并将排气孔排除在外；切掉排气孔，从而制备抗微生物的医疗装置。

[0083] 在另一个实施例中，可以将抗微生物剂源引入在具有医疗装置的包装外部的灭菌装置或其他装置中。例如，将医疗装置设置在包装内；将具有医疗装置的包装暴露于抗微生物剂源；将具有医疗装置的包装和抗微生物剂源置于足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向包装内的医疗装置进行蒸气转移的时间、温度和压力条件下，从而基本上抑制医疗装置上的细菌定殖。包装可以由起到无菌屏障的作用的材料制成，诸如可渗透水分和气体的多孔材料或聚合物薄膜，或由可形成气密包装的材料制成。

[0084] 在循环开始前，可将灭菌装置加热至约 25°C 的内部温度。灭菌装置在整个加湿和灭菌循环期间保持在约 22°C 至 37°C。接着，可将灭菌装置抽成真空，以实现大约 1.8kPa 至 6.0kPa 的真空度。然后在加湿循环中，可注入蒸汽，为即将灭菌的产品提供水蒸气来源。包装的医疗装置可暴露于灭菌装置的水蒸气中约 60 分钟至 90 分钟的时间段。然而，时间可变化，具体取决于被灭菌的医疗装置。

[0085] 在该加湿循环部分后，可通过引入干燥惰性气体（诸如氮气）将灭菌装置增压到介于约 42kPa 和 48kPa 之间的压力。一旦达到所需的压力，就可将纯环氧乙烷引入灭菌装置中，直到压力达到约 95kPa。环氧乙烷可保持特定的时间段，以对包装的医疗装置进行有效灭菌。例如，对于外科手术缝线，环氧乙烷可保持在灭菌装置中约 360 至约 600 分钟。对其他医疗装置灭菌所需的时间可不同，具体取决于产品的类型和包装。然后可从灭菌装置排出环氧乙烷，并且可将该装置保持在压力为大约 0.07kPa 的真空下大约 150 分钟至 300 分钟，以从灭菌的包装医疗装置移除残余水分和环氧乙烷。灭菌装置中的压力可恢复到大气压。

[0086] 该过程的如下阶段是干燥循环。包装的医疗装置可通过暴露于干燥氮气和真空中多个循环而干燥，所述多个循环足以将包装的医疗装置中的残余水分和水蒸气有效移除至预选含量。在这些循环期间，可在高于室温的温度下对包装的医疗装置进行多次升压和降压。具体地讲，在整个干燥循环期间干燥室的夹套温度可保持在介于大约 53°C 至 57°C 之间的温度。然而，对于缝线，可使用更高的温度，例如约 65°C 至 70°C，并且更高的温度取决于被灭菌的医疗装置。典型的干燥循环包括以下步骤：用氮气将压力升高至大约 100kPa，将气体排出室内使压力达到大约 0.07kPa 并持续 180 分钟至 240 分钟，重新引入氮气使压力达到 100kPa 并且使氮气循环大约 90 分钟，将气体排出室内使压力达到大约 0.01kPa 并持续大约 240 分钟至 360 分钟，以及将压力保持在不大于 0.005kPa 下另外持续 4 小时至 96 小时。在加湿、灭菌和干燥循环结束时（通常需要约 24 小时），用干燥氮气使容器恢复到环境压力。一旦完成干燥至预选的水分含量，就可将包装的医疗装置从干燥室移除，并且保存在控湿储存区中。

[0087] 在灭菌过程完成时，抗微生物医疗装置、包装和 / 或包装组件在其上具有的抗微生物剂的量可有效地基本上抑制在抗微生物装置、包装和 / 或包装组件上或其附近的细菌定殖。

[0088] 如上所述，已经显示的是，抗微生物医疗装置（诸如含三氯生的缝线）的储存寿命会受到正常和加速储存条件下发生的三氯生含量增加的限制。在一些情况下，由于该现象

的影响，储存寿命会被限制在不超过两年的时间内。本文所公开的包装的抗微生物医疗装置通过使用吸附材料使其储存寿命比未使用吸附材料的包装的抗微生物缝线有所延长。根据本文所公开的方法，在一个实施例中，制备包装的抗微生物装置的方法包括将吸附材料涂覆到内包装的一个表面的至少一部分上的步骤。在另一个实施例中，通过将吸附基底置于外包装内来设置吸附材料。在另一个实施例中，通过用吸附材料涂覆基底来形成吸附基底。在另一个实施例中，吸附基底由吸附材料形成。在另一个实施例中，内包装包括通用包层，通用包层由纸板原料形成，纸板原料具有至少一个涂有吸附材料的表面。

[0089] 在本发明实践中具有实用性的吸附材料包括具有吸附剂性质的任何材料，包括膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。已证明粘土（诸如高岭土）是尤其有效的。

[0090] 在一个实施例中，提供了延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法。该方法包括以下步骤：提供内包装，所述内包装具有抗微生物剂源；提供吸附材料，所述吸附材料随时间推移能有效地吸附所述抗微生物剂的一部分；将医疗装置置于内包装内，所述医疗装置具有一个或多个表面；用外包装覆盖内包装，所述外包装具有内表面；以及将医疗装置、内包装和外包装的内表面置于特定的时间、温度和压力条件下，所述条件足以使有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置和内包装进行蒸气转移，从而基本上抑制医疗装置和内包装上的细菌定殖。包装的抗微生物医疗装置显示比没有如此提供的吸附材料的包装的抗微生物医疗装置具有更长的储存寿命。

[0091] 本发明将结合以下非限制性实例进行更具体的描述。

[0092] 实例

[0093] 用包装在通用折叠件和中转托盘中的 PDS Plus® 缝线（单丝聚对二氧环己酮缝线，从 Ethicon, Inc. 商购获得）进行一系列稳定性研究。对 1 号和 3/0 号缝线进行研究。对于每一种缝线尺寸 / 包装构型而言，都用得自 Monadnock Paper Mills, Inc. (Bennington, New Hampshire) 的未涂布纸料和涂有粘土的纸料 (Invercote T2®, 得自 Iggesund Paperboard (Edison, New Jersey)) 制备样品。研究命名如下所示：

[0094] VAP2005-003PDS Plus® - 通用折叠件 - 未涂布纸张

[0095] VAP2007-058PDS Plus® - 通用折叠件 - 涂布纸张

[0096] VAP2005-003PDS Plus® - 中转托盘 - 未涂布纸张

[0097] VAP2007-054PDS Plus® - 中转托盘 - 涂布纸张

[0098] 对于每一项研究而言，都将成品在 50°C 下储存最多 5 个月并在 25°C 下储存最多 24 个月。在指定的时期，测试样品的缝线三氯生含量，并与初始值比较。对于每一种测试条件，都使用多种三氯生分配水平。

[0099] 实例 1- 储存在 25°C 下的通用折叠件中的 PDS Plus 1 号缝线

[0100] 用包装在通用折叠件中的 1 号 PDS Plus® 缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言，都将成品在 25°C 下储存最多 24 个月。测试样品的缝线三氯生含量，并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 7 中。

[0101]

	储存时 间 (月)	WAP2005-003 -未涂布纸张				VAP2007-058 -涂布纸张				通用折 叠件的 平均增 加量(%)
		三氯生(ppm)	百分比增加量		三氯生(ppm)	百分比增加量				
1	0	2083	3491	0.0%	0.0%	0.0%	1559	2314	0.0%	0.0%
1	1	2313	2860	11.0%	-18.1%	-3.5%	1559	2198	0.0%	-5.0%
1	3	2582	3580	24.0%	2.5%	13.3%	1648	2275	5.7%	-1.7%
1	5	2802	3738	34.5%	7.1%	20.8%	1623	2241	4.1%	-3.1%
1	7						1784	2361	14.4%	2.0%
1	9	2997	5662	43.9%	62.2%	53.0%	1689	2475	8.3%	7.0%
1	12	3672	5659	76.3%	62.1%	69.2%	1881	2383	20.7%	3.0%
1	15						1800	2511	15.5%	8.5%
1	18	4812	7456	131.0%	113.6%	122.3%				
1	24	5321	8216	155.4%	135.3%	145.4%				

[0102] 实例 2- 储存在 25°C 下的通用折叠件中的 PDS Plus 3/0 号缝线

[0103] 用包装在通用折叠件中的 3/0 号 PDS Plus® 缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言，都将成品在 25°C 下储存最多 24 个月。测试样品的缝线三氯生含量，并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 8 中。

[0104]

	储存时 间 (月)	WAP2005-003 -未涂布纸张				VAP2007-058 -涂布纸张				通用折 叠件的 平均增 加量(%)
		三氯生(ppm)	百分比增加量		三氯生(ppm)	百分比增加量				
3/0	1	5078	8761	-10.3%	33.2%	11.5%	5478	5698	4.6%	1.9%
3/0	3	5958	8357	5.2%	27.1%	16.2%	5609	6081	7.1%	8.8%
3/0	5	6284	10508	11.0%	59.8%	35.4%	5611	5918	7.2%	5.9%
3/0	7						5702	6367	8.9%	13.9%
3/0	9	7802	14702	37.8%	123.5%	80.7%	5940	6214	13.4%	11.2%
3/0	12	7883	14357	39.3%	118.3%	78.8%	6268	6872	19.7%	22.9%
3/0	15						5587	6615	6.7%	18.3%
3/0	18	9010	16207	59.2%	146.4%	102.8%				
3/0	24	10412	18501	83.9%	181.3%	132.6%				

[0105] 实例 3- 储存在 50°C 下的通用折叠件中的 PDS Plus 1 号缝线

[0106] 用包装在通用折叠件中的 1 号 PDS Plus® 缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言，都将成品在 50°C 下储存最多 5 个月。测试样品的缝线三氯生含量，并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 9 中。

[0107]

	储存时间(月)	WAP2005-003 -未涂布纸张				VAP2007-058 -涂布纸张					
		三氯生(ppm)	百分比增加量			三氯生(ppm)	百分比增加量				
		2mg 三氯生分配量	4mg 三氯生分配量	2mg 三氯生分配量	4mg 三氯生分配量	通用折叠件的平均增加量(%)	2.5mg (1) 4.2mg (3/0) 三氯生分配量	3.6mg (1) 4.66mg (3/0) 三氯生分配量	2.5mg (1) 4.2mg (3/0) 三氯生分配量	3.6mg (1) 4.66mg (3/0) 三氯生分配量	通用折叠件的平均增加量(%)
1	0	2083	3491	0.0%	0.0%	0.0%	1559	2314	0.0%	0.0%	0.0%
1	1	4587	8492	120.2%	143.3%	131.7%	2130	2974	36.6%	28.5%	32.6%
1	3	5196	11593	149.4%	232.1%	190.8%	2455	3549	57.5%	53.4%	55.4%
1	5	5819	12497	179.4%	258.0%	218.7%	2607	3593	67.2%	55.3%	61.3%

[0108] 实例 4- 储存在 50℃下的通用折叠件中的 PDS Plus 3/0 号缝线

[0109] 用包装在通用折叠件中的 3/0 号 PDS Plus®缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言,都将成品在 50℃下储存最多 5 个月。测试样品的缝线三氯生含量,并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 10 中。

[0110]

	储存时间(月)	WAP2005-003 -未涂布纸张				VAP2007-058 -涂布纸张					
		三氯生(ppm)	百分比增加量			三氯生(ppm)	百分比增加量				
		2mg 三氯生分配量	4mg 三氯生分配量	2mg 三氯生分配量	4mg 三氯生分配量	通用折叠件的平均增加量(%)	2.5mg (1) 4.2mg (3/0) 三氯生分配量	3.6mg (1) 4.66mg (3/0) 三氯生分配量	2.5mg (1) 4.2mg (3/0) 三氯生分配量	3.6mg (1) 4.66mg (3/0) 三氯生分配量	通用折叠件的平均增加量(%)
3/0	0	5661	6577	0.0%	0.0%	0.0%	5236	5590	0.0%	0.0%	0.0%
3/0	1	10380	17325	83.4%	163.4%	123.4%	7850	8882	49.9%	58.9%	54.4%
3/0	3	11563	23934	104.3%	263.9%	184.1%	8747	9824	67.0%	75.7%	71.4%
3/0	5	11291	23697	99.5%	260.3%	179.9%	8928	10210	70.5%	82.6%	76.6%

[0111] 实例 5- 储存在 25℃下的中转托盘中的 PDS Plus 1 号缝线

[0112] 用包装在图 2-5 所示类型的中转托盘中的 1 号 PDS Plus®缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言,都将成品在 25℃下储存最多 24 个月。测试样品的缝线三氯生含量,并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 11 中。

[0113]

号 号	储存 时间 (月)	储存 温度 (℃)	WAP2005-003 -未涂布纸张							VAP2007-054 -涂布纸张							通用 折叠 件的 平均 增加 量 (%)	
			三氯生(ppm)			百分比增加量				三氯生(ppm)			百分比增加量					
			3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	中转 托盘 的平 均增 加量 (%)	3.1mg 三氯 生分 配量	3.6mg 三氯 生分 配量	4.1mg 三氯 生分 配量	3.1mg 三氯 生分 配量	3.6mg 三氯 生分 配量	4.1mg 三氯 生分 配量	3.1mg 三氯 生分 配量		
1	0	BL	1624	2682	3132	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1751	1821	2093	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
1	1	25	1538	2450	3163	-5.3%	-8.7%	1.0%	-4.3%	1763	1723	2272	0.7%	-5.4%	8.6%	1.3%		
1	3	25	1779	2766	3609	9.5%	3.1%	15.2%	9.3%	1960	1989	2324	11.9%	9.2%	11.0	10.7	%	
1	5	25	2224	2947	4006	36.9%	9.9%	27.9%	24.9%	1898	1913	2461	8.4%	5.1%	17.6	10.3	%	
1	7	25								2088	2109	2603	19.2%	15.8	24.4	19.8	%	
1	9	25	2091	3381	4437	28.8%	26.1%	41.7%	32.2%	2109	2166	2544	20.4%	18.9	21.5	20.3	%	
1	12	25	2275	4225	5137	40.1%	57.5%	64.0%	53.9%	2226	2364	2656	27.1%	29.8	26.9	27.9	%	
1	15	25								2360	2416	2887	34.8%	32.7	37.9	35.1	%	
1	18	25	2810	4784	5560	73.0%	78.4%	77.5%	76.3%									
1	24	25	3187	4917	6532	96.2%	83.3%	108.6	96.0%									

[0114]

[0115] 实例 6- 储存在 25℃下的中转托盘中的 PDS Plus 3/0 号缝线

[0116] 用包装在图 2-5 所示类型的中转托盘中的 3/0 号 PDS Plus® 缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言, 都将成品在 25℃下储存最多 24 个月。测试样品的缝线三氯生含量, 并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 12 中。

[0117]

			WAP2005-003 -未涂布纸张								VAP2007-054 -涂布纸张							
			三氯生(ppm)				百分比增加量				三氯生(ppm)				百分比增加量			
储存 时间 (月 号)	储存 温度 (℃)	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	中转 托盘 的平 均增 加量 (%)	3.7mg 三氯 生分 配量	4.2mg 三氯 生分 配量	4.7mg 三氯 生分 配量	3.7mg 三氯 生分 配量	4.2mg 三氯 生分 配量	4.7mg 三氯 生分 配量	3.7mg 三氯 生分 配量	4.2mg 三氯 生分 配量	4.7mg 三氯 生分 配量	通用 折叠 件的 平均 增加 量 (%)
3/0	0	BL	3020	4510	6851	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2915	3548	5112	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
3/0	1	25	3376	5371	7585	11.8%	19.1%	10.7%	13.9 %	3112	4140	5335	6.8%	16.7 %	4.4%	9.3%		
3/0	3	25	3720	6074	8330	23.2%	34.7%	21.6%	26.5 %	3500	4185	5823	20.1%	18.0 %	13.9 %	17.3 %		
3/0	5	25	4004	6858	8783	32.6%	52.1%	28.2%	37.6 %	3775	4284	5699	29.5%	20.7 %	11.5 %	20.6 %		
3/0	7	25								4060	4839	6123	39.3%	36.4 %	19.8 %	31.8 %		
3/0	9	25	4961	7667	10570	64.3%	70.0%	54.3%	62.9 %	4351	5056	6504	49.3%	42.5 %	27.2 %	39.7 %		
3/0	12	25	5237	7670	11298	73.4%	70.1%	64.9%	69.5 %	4555	5520	6644	56.3%	55.6 %	30.0 %	47.3 %		
3/0	15	25								4798	5600	7273	64.6%	57.8 %	42.3 %	54.9 %		
3/0	18	25	5930	9471	13180	96.4%	110.0 %	92.4%	99.6 %									
3/0	24	25	6238	10213	13941	106.6 %	126.5 %	103.5 %	112.2 %									

[0118] 实例 7- 储存在 50℃下的中转托盘中的 PDS Plus 1 号缝线

[0119] 用包装在图 2-5 所示类型的中转托盘中的 1 号 PDS Plus®缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言，都将成品在 50℃下储存最多 5 个月。测试样品的缝线三氯生含量，并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 13 中。

[0120]

			WAP2005-003 -未涂布纸张								VAP2007-054 -涂布纸张								通用 折叠 件的 平均 增加 量 (%)
			三氯生(ppm)				百分比增加量				三氯生(ppm)				百分比增加量				通用 折叠 件的 平均 增加 量 (%)
储存时 间 (月 号)	储存 温度 (℃)	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	中转 托盘 的平 均增 加量 (%)	3.1mg 三氯 生分 配量	3.6mg 三氯 生分 配量	4.1mg 三氯 生分 配量	3.1mg 三氯 生分 配量	3.6mg 三氯 生分 配量	4.1mg 三氯 生分 配量	3.1mg 三氯 生分 配量	3.6mg 三氯 生分 配量	4.1mg 三氯 生分 配量	通用 折叠 件的 平均 增加 量 (%)	
1	0	BL	1624	2682	3132	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1751	1821	2093	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
1	1	50	2784	4904	6517	71.4%	82.8 %	108.1 %	87.5 %	2734	2793	3516	56.1%	53.4%	68.0%	59.2 %			
1	3	50	3779	6761	8866	132.7 %	152.1 %	183.1 %	156.0 %	3174	3673	4209	81.3%	101.7 %	101.1 %	94.7 %			
1	5	50	4635	7325	9892	185.4 %	173.1 %	215.8 %	191.5 %	3471	3894	4549	98.2%	113.8 %	117.3 %	109.8 %			

[0121] 实例 8- 储存在 50℃下的中转托盘中的 PDS Plus 3/0 号缝线

[0122] 用包装在图 2-5 所示类型的中转托盘中的 3/0 号 PDS Plus® 缝线进行稳定性研究。对于每一项研究而言, 都将成品在 50℃下储存最多 5 个月。测试样品的缝线三氯生含量, 并与初始值比较。这些研究的结果如下所示并以图表形式示于图 14 中。

[0123]

号 储存 时间 (月) 号	储存 温度 (℃)	WAP2005-003 - 未涂布纸张							VAP2007-054 - 涂布纸张							
		三氯生(ppm)			百分比增加量				中转 托盘 的平 均增 加量 (%)	三氯生(ppm)			百分比增加量			
		3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	3mg 三氯 生分 配量	5mg 三氯 生分 配量	7mg 三氯 生分 配量	3.7mg 三氯 生分 配量		4.2mg 三氯 生分 配量	4.7mg 三氯 生分 配量	3.7mg 三氯 生分 配量	4.2mg 三氯 生分 配量	4.7mg 三氯 生分 配量		
3/0	0	BL	3020	4510	6851	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2915	3548	5112	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
3/0	1	50	5125	8790	12016	69.7 %	94.9 %	75.4 %	80.0%	5725	6750	8313	96.4%	90.2%	62.6%	83.1%
3/0	3	50	6625	10312	13543	119.4 %	128.6 %	97.7 %	115.2 %	6667	7903	9436	128.7 %	122.7 %	84.6%	112.0 %
3/0	5	50	6376	11061	14604	111.1 %	145.3 %	113.2 %	123.2 %	6913	8189	9482	137.2 %	130.8 %	85.5%	117.8 %

[0124]

[0125] 本文引用的所有专利、测试步骤和其他文件 (包括优先权文件) 全部以引用方式并入, 以便此类公开内容保持一致并且此类并入对于所有管辖权均是允许的。

[0126] 尽管具体描述了本文所公开的示例性实施例, 但是应当理解, 在不脱离本发明精神和范围的前提下, 对于本领域的技术人员而言, 多种其他修改形式将显而易见并能容易地获得。因此, 并不旨在将本文所附的权利要求的范围限于本文所述的实例和具体实施方式, 而是将权利要求解释为包含本文中可取得专利的新颖性的所有特征, 包括被本发明所属领域的技术人员以其等同物对待的所有特征。

[0127] 当本文列出数值下限和数值上限时, 设想了从任何下限至任何上限的范围。

[0128] 本发明的附加方面

[0129] 如上所述, 本文公开了延长包装的抗微生物医疗装置的储存寿命的方法, 该方法受权利要求书保护。在一个实施例中, 通过将吸附材料涂覆在内包装的一个表面的至少一部分上来设置吸附材料。在另一个实施例中, 通过将吸附基底置于外包装内来设置吸附材料。在另一个实施例中, 通过用吸附材料涂覆基底来形成吸附基底。在另一个实施例中, 吸附基底由吸附材料形成。在另一个实施例中, 内包装包括通用包层, 通用包层由纸板原料形成, 纸板原料具有至少一个涂有吸附材料的表面。在另一个实施例中, 吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土, 包括高岭土。在另一个实施例中, 内包装包括密封隔室和外罩, 其中外罩具有一个涂有吸附材料的表面。在另一个实施例中, 吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土, 包括高岭土。

[0130] 如上文所述, 本文公开了具有延长储存寿命的包装的抗微生物缝线, 该缝线受权

利要求书保护。在一个实施例中，包装的抗微生物缝线显示具有延长的储存寿命。在另一个实施例中，通过将吸附材料涂覆在内包装的一个表面的至少一部分上来设置吸附材料。在另一个实施例中，通过将吸附基底置于所述外包装内来设置吸附材料。在另一个实施例中，通过用吸附材料涂覆基底来形成吸附基底。在另一个实施例中，吸附基底由吸附材料形成。在另一个实施例中，抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氨基二苯醚以及它们的组合。在另一个实施例中，内包装包括通用包层，通用包层由纸板原料形成，纸板原料具有一个涂有吸附材料的表面。在另一个实施例中，吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。在另一个实施例中，内包装包括密封隔室和外罩，其中外罩具有一个涂有吸附材料的表面。在另一个实施例中，吸附材料选自膨润土、活性炭、活性氧化铝、硅胶、沸石、超吸收聚合物、湿润剂、聚合物涂料、聚合物底涂料、天然产品、非纸质基底和粘土，包括高岭土。

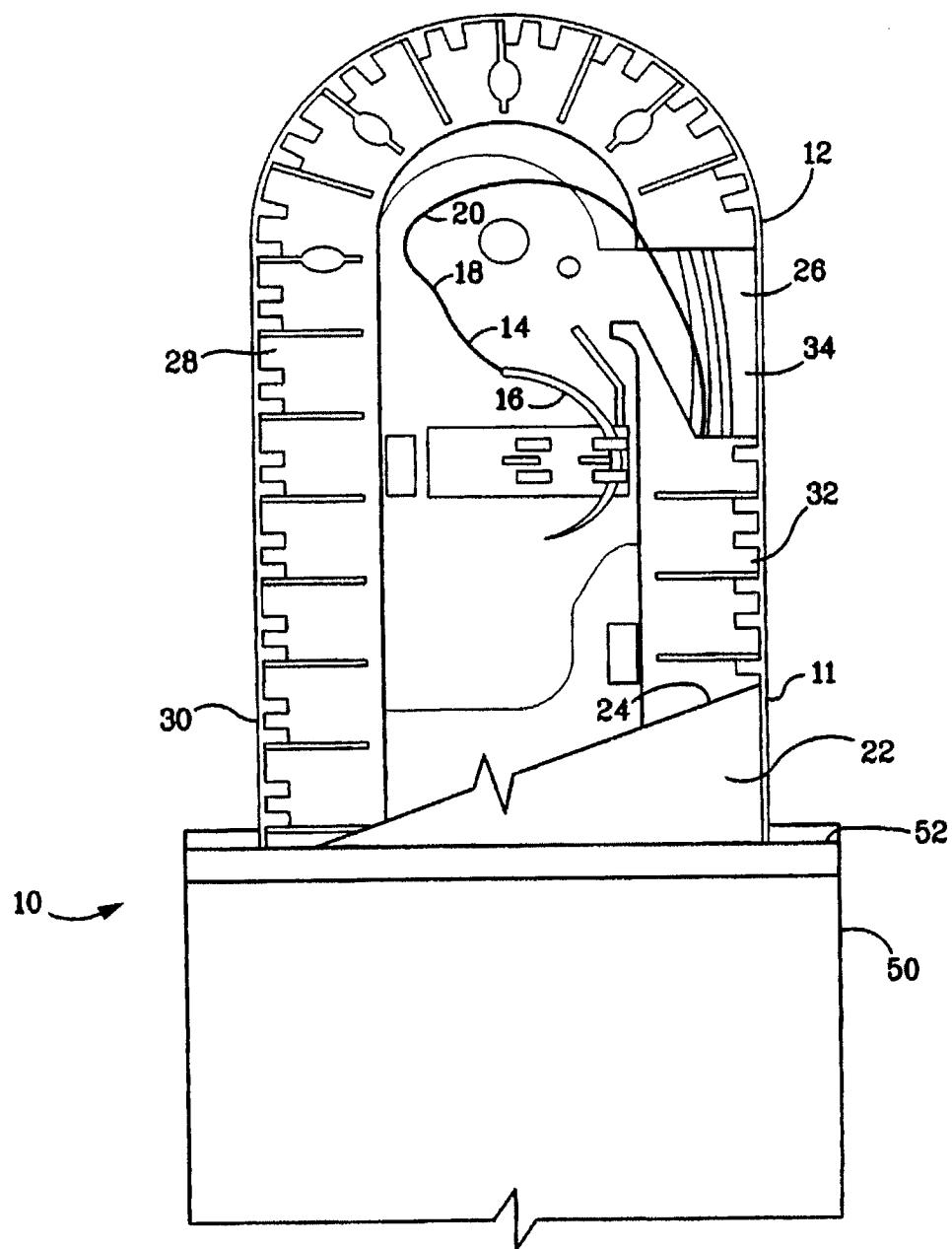


图 1

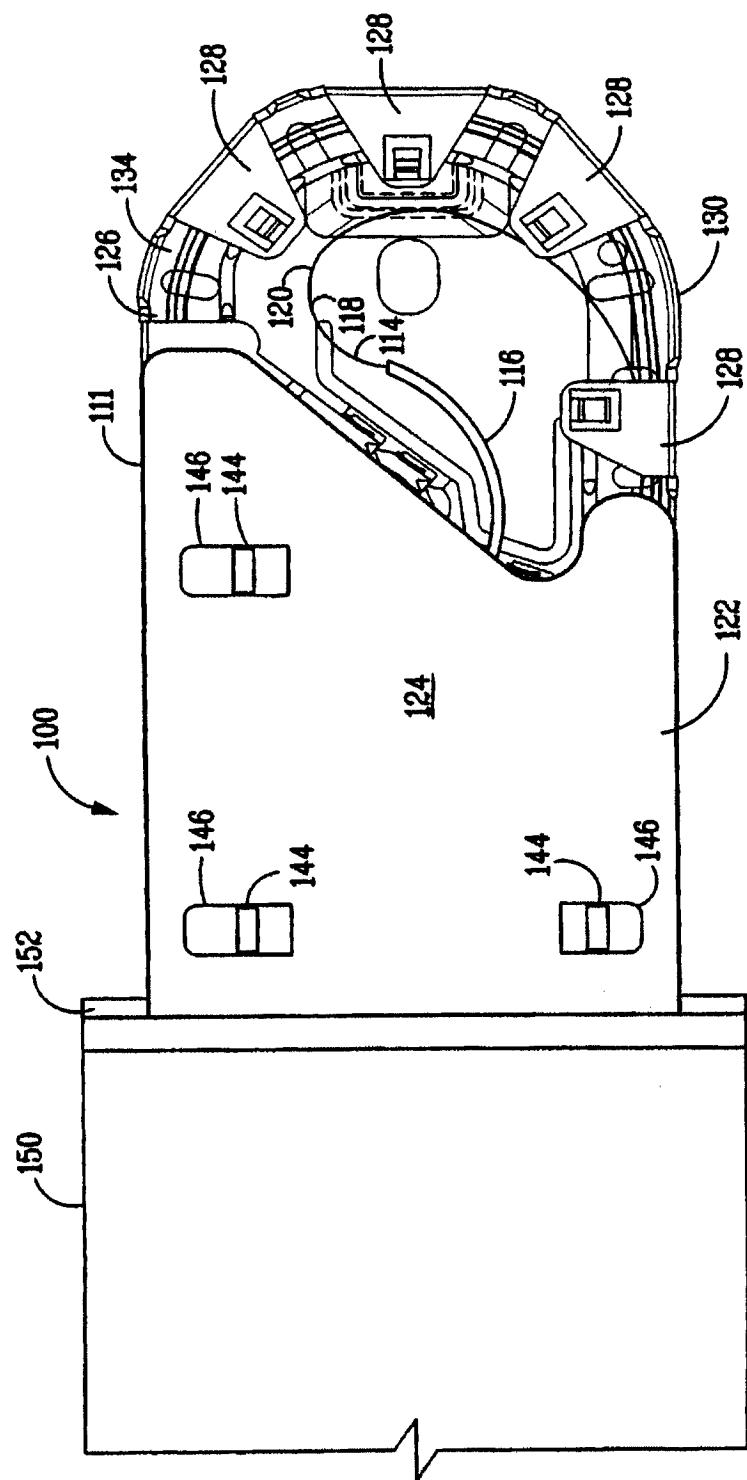


图 2

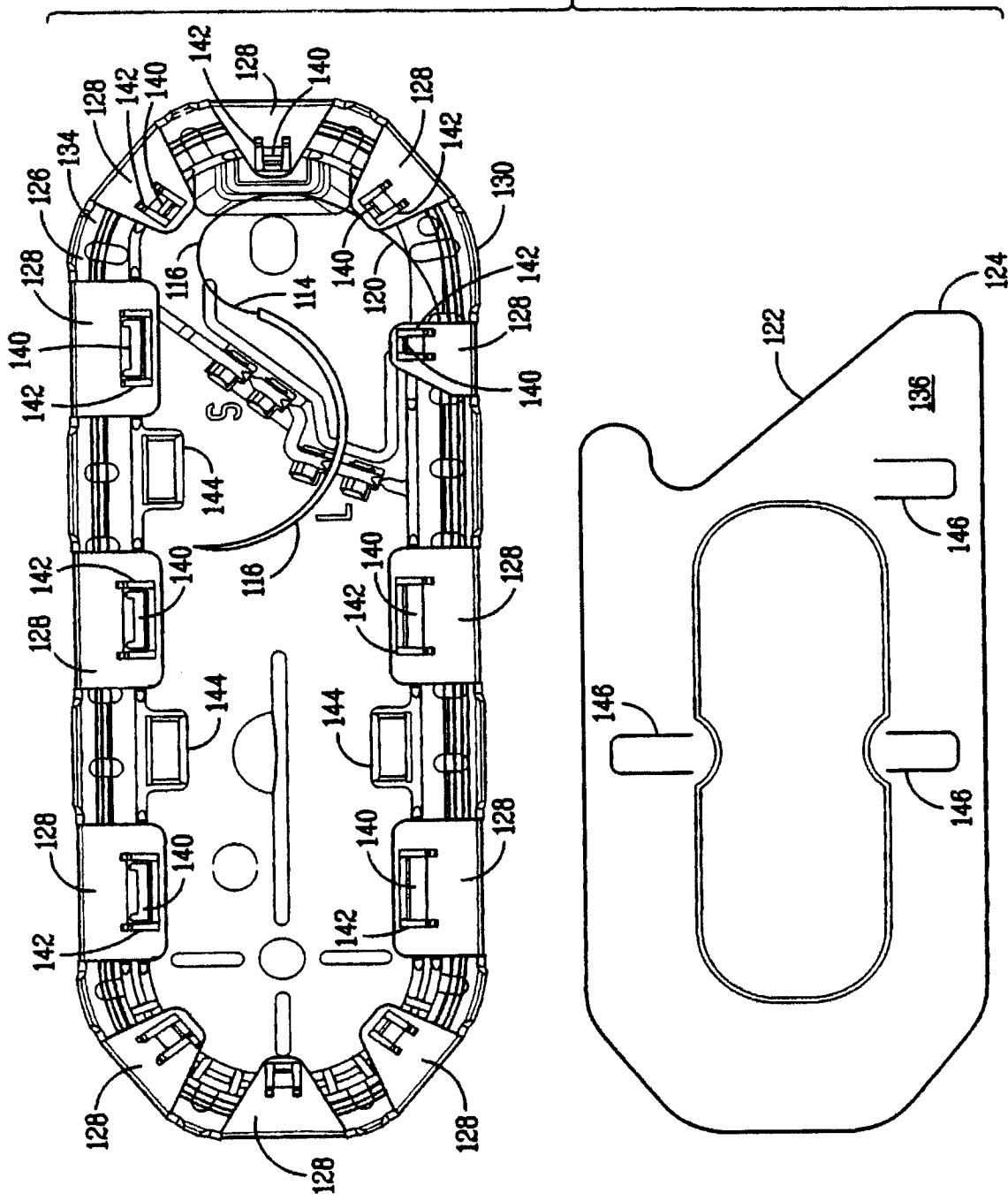


图 3

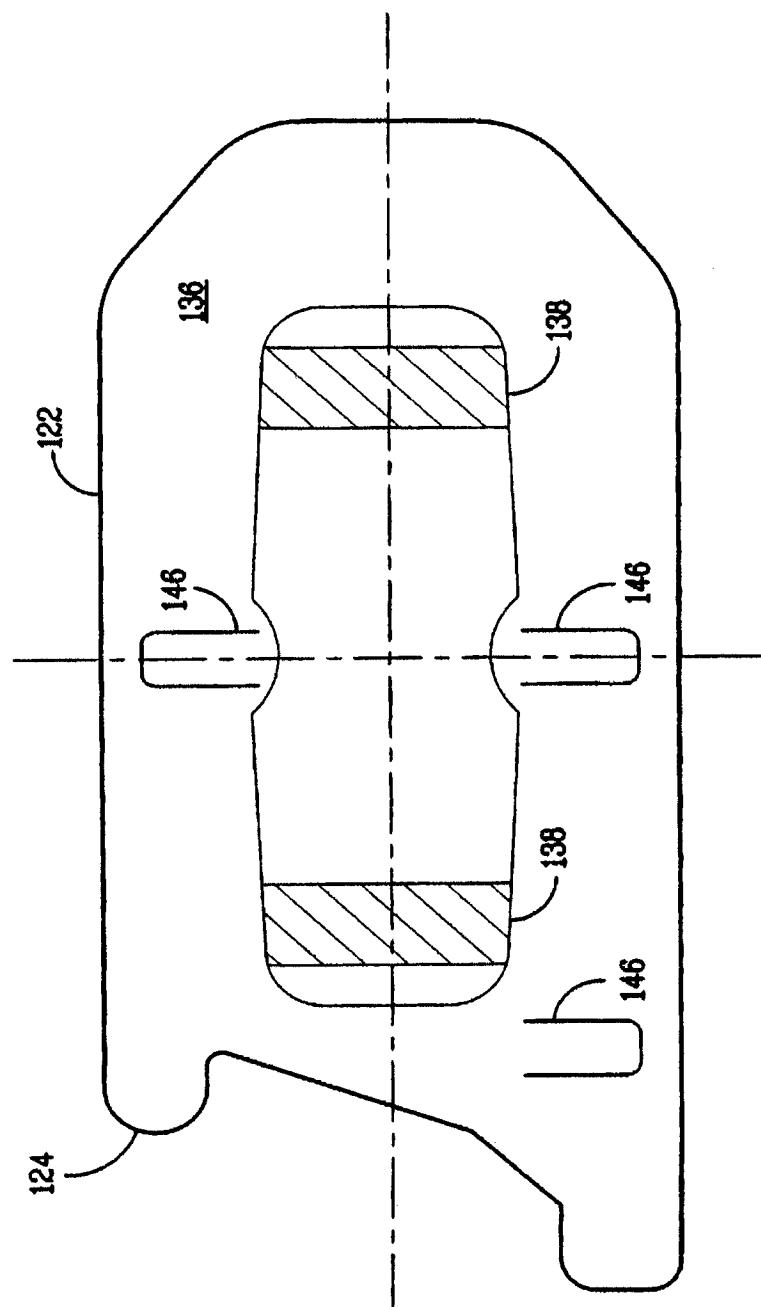


图 4

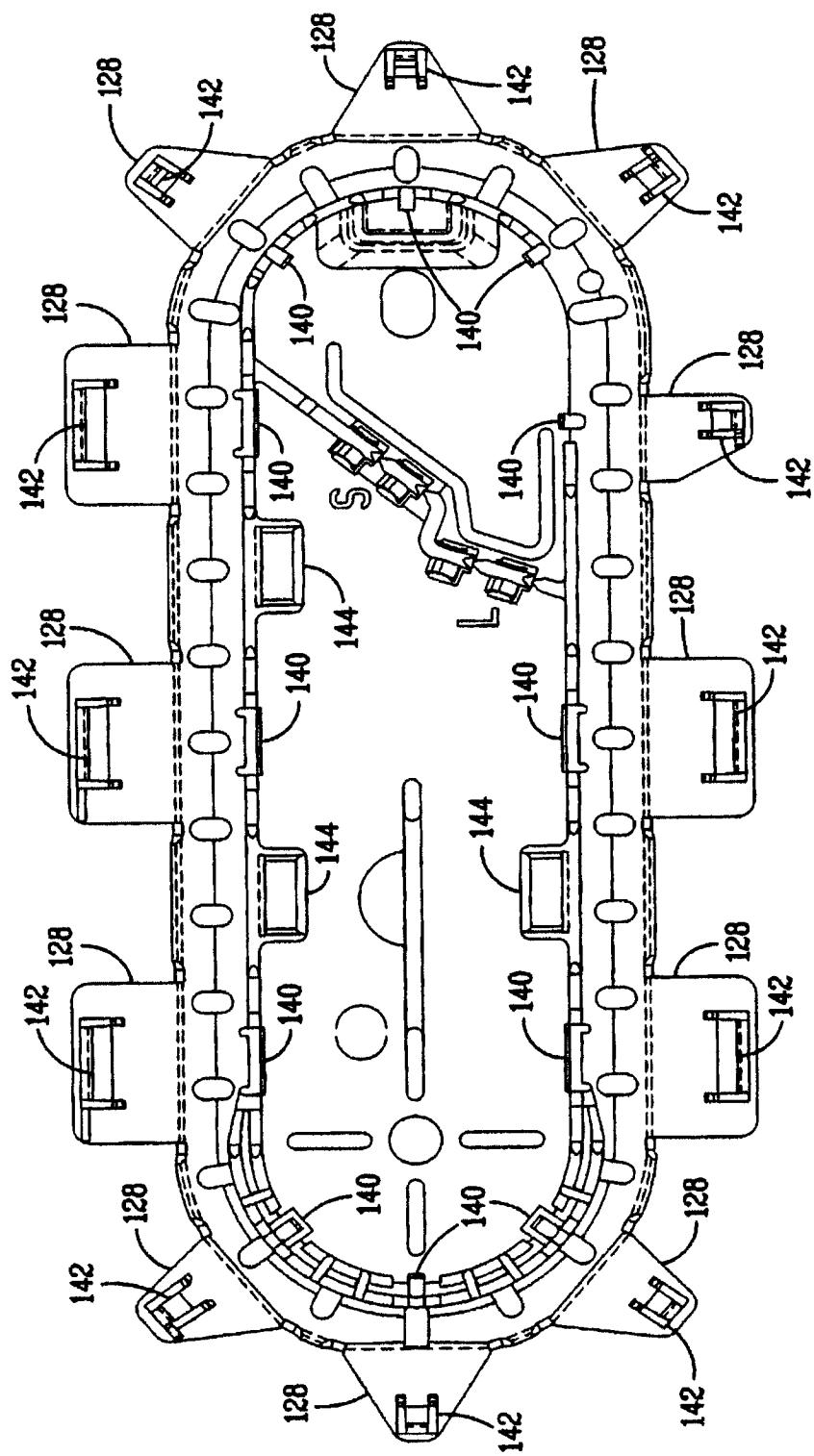


图 5

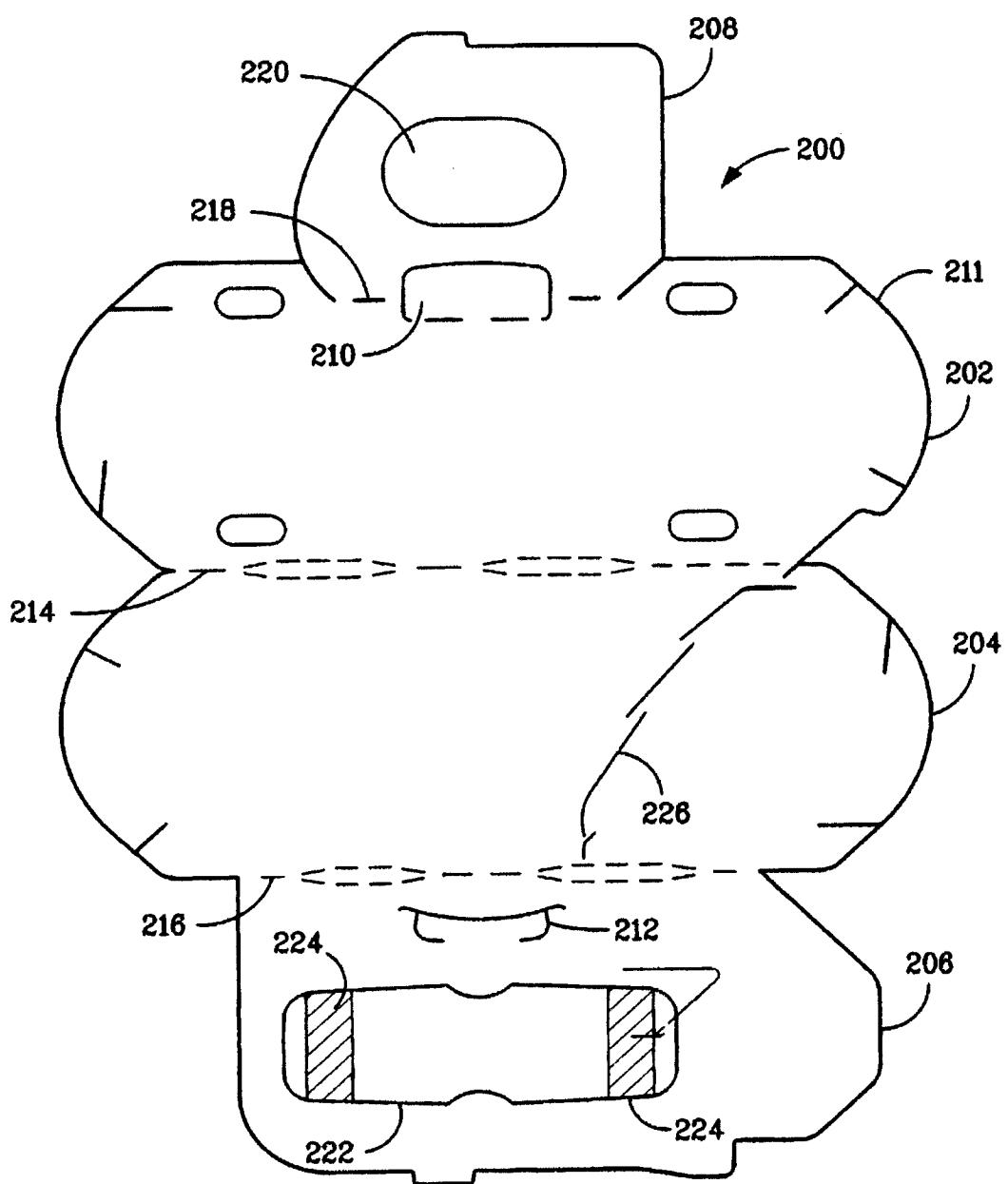


图 6

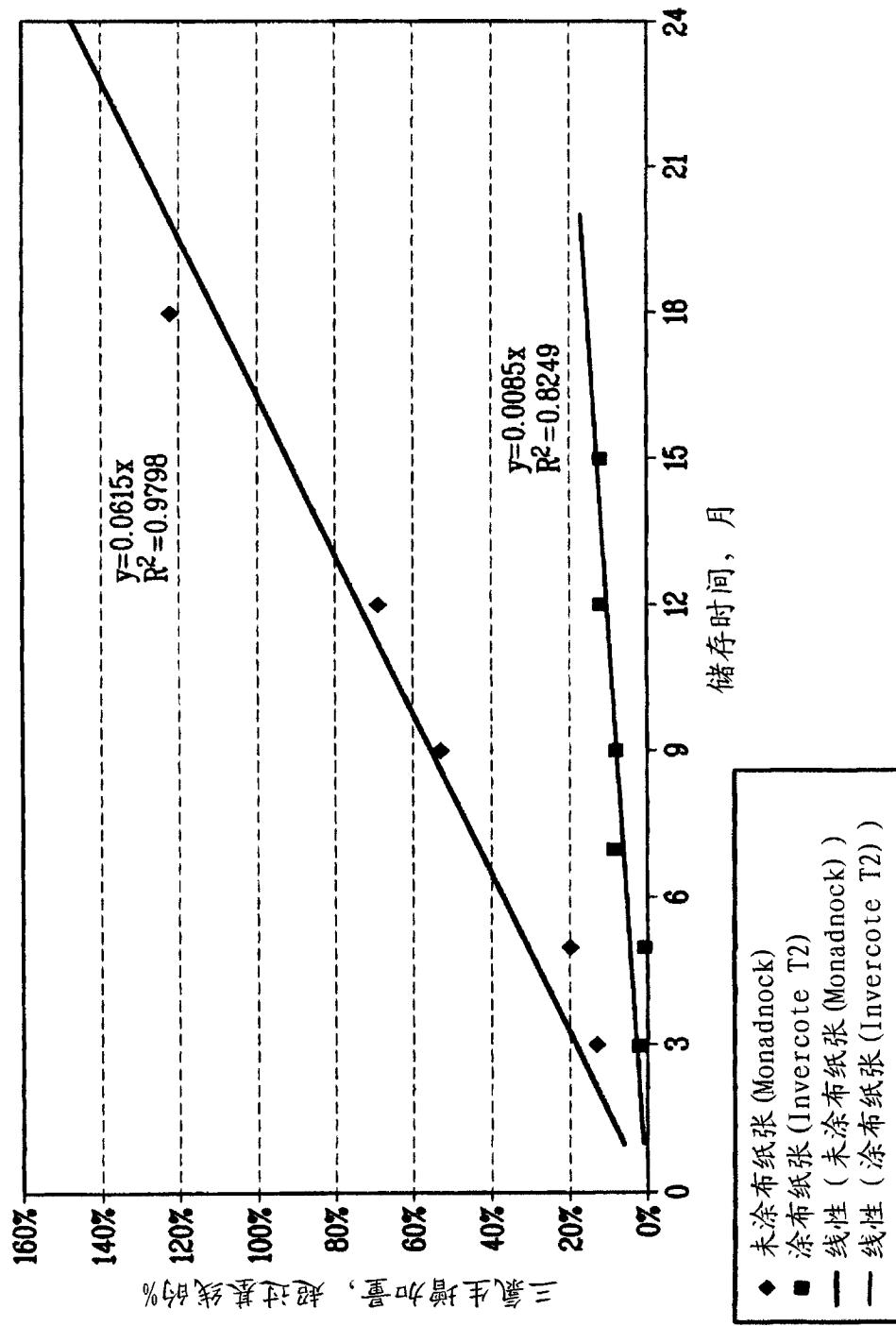


图 7

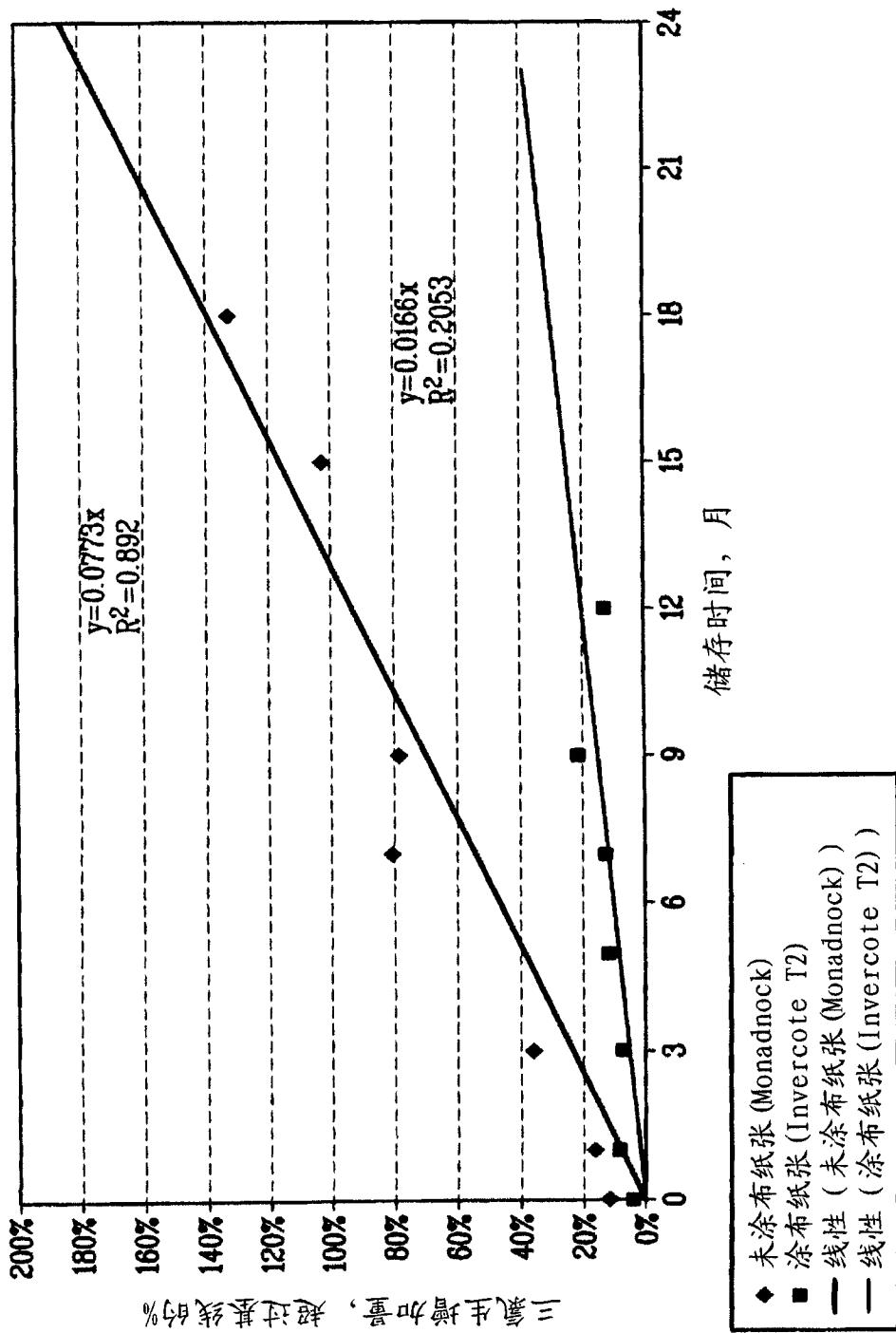
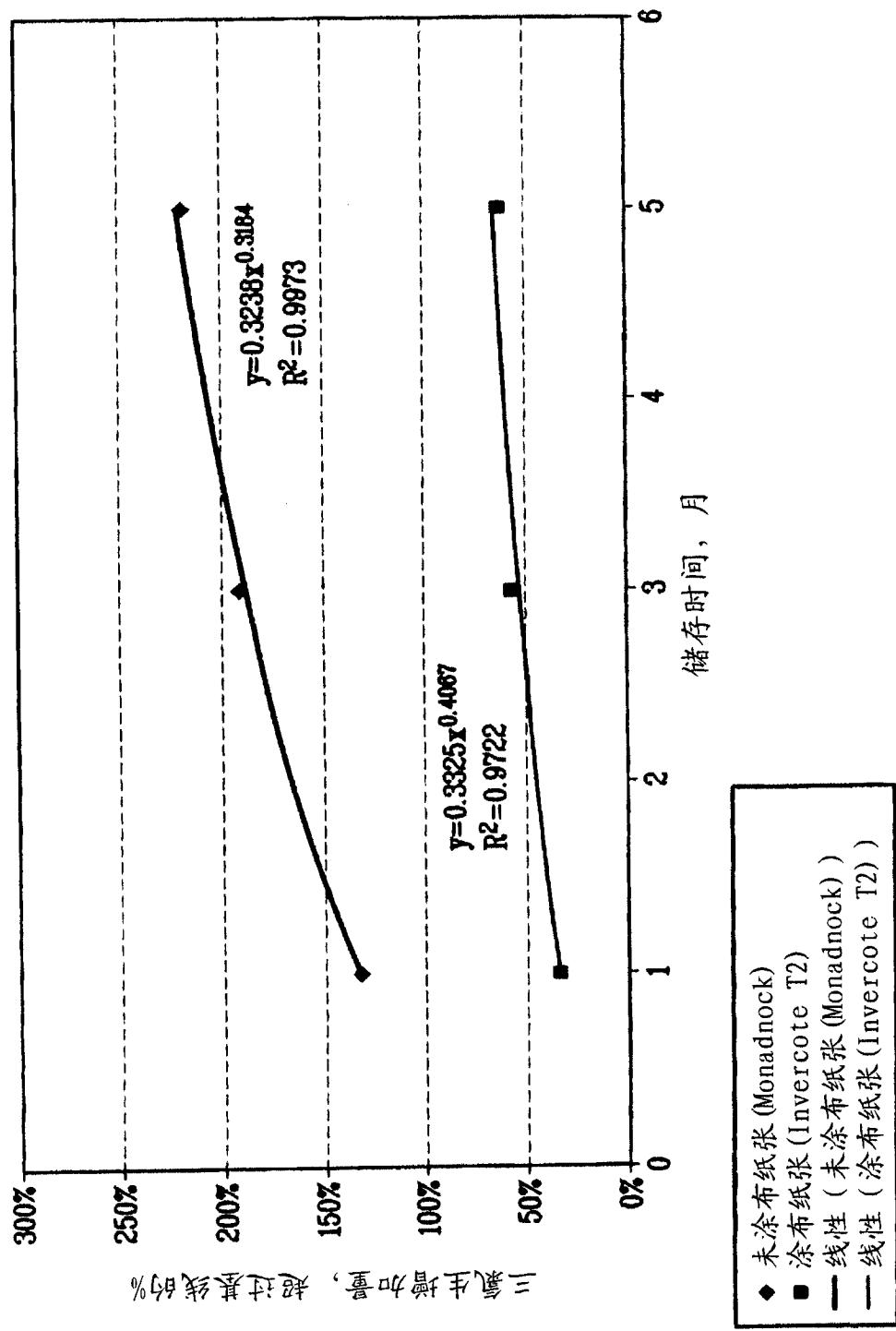


图 8



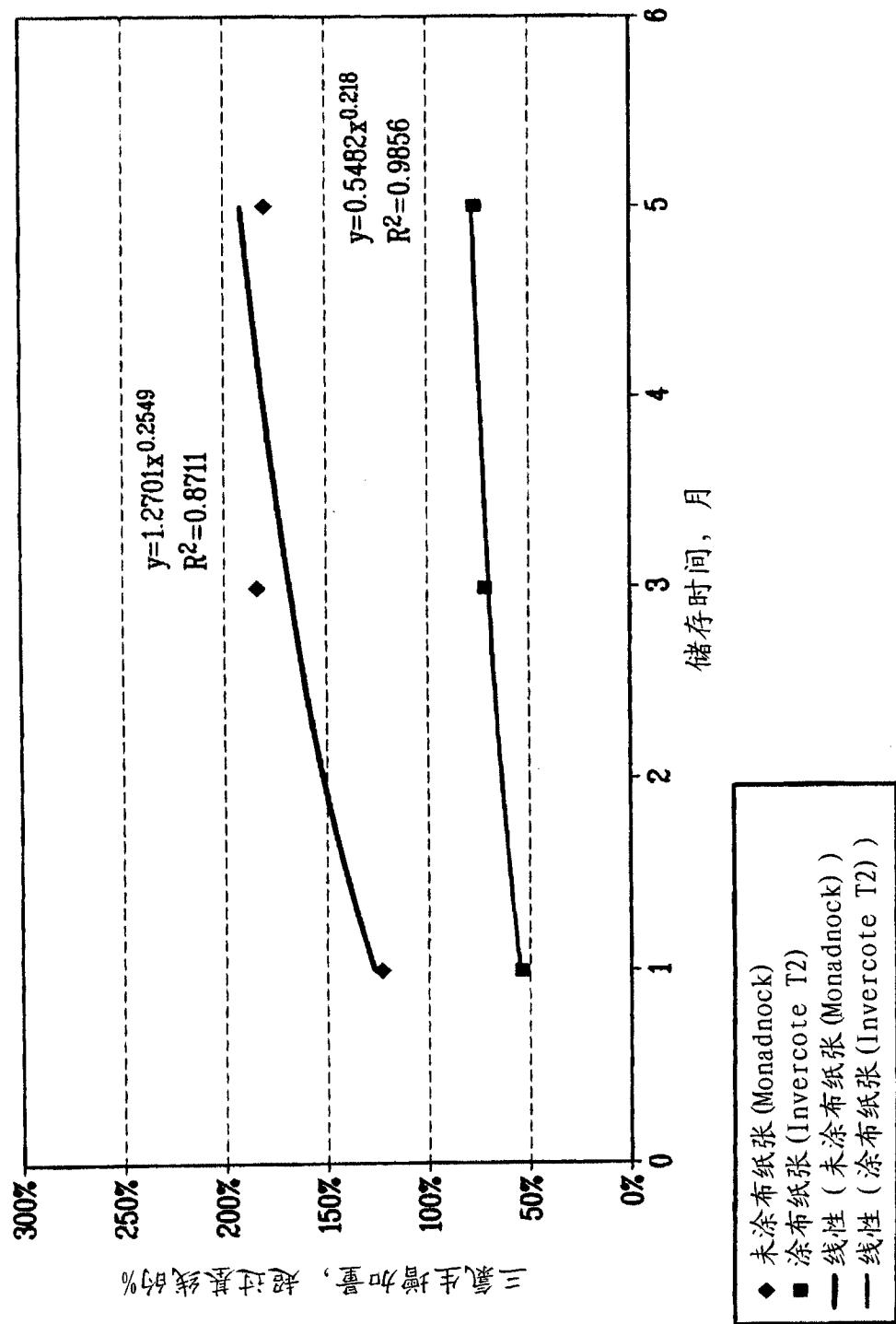
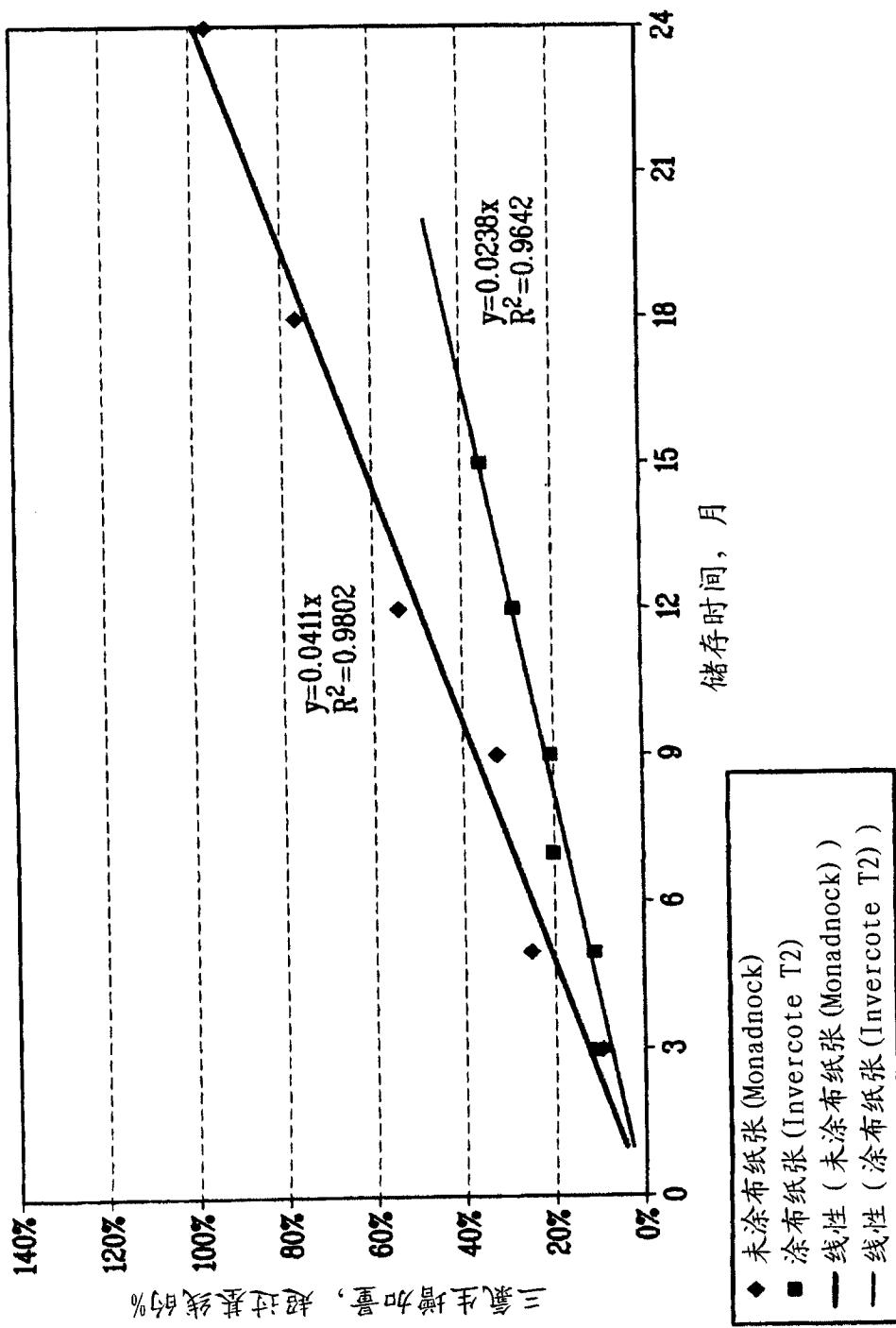


图 10



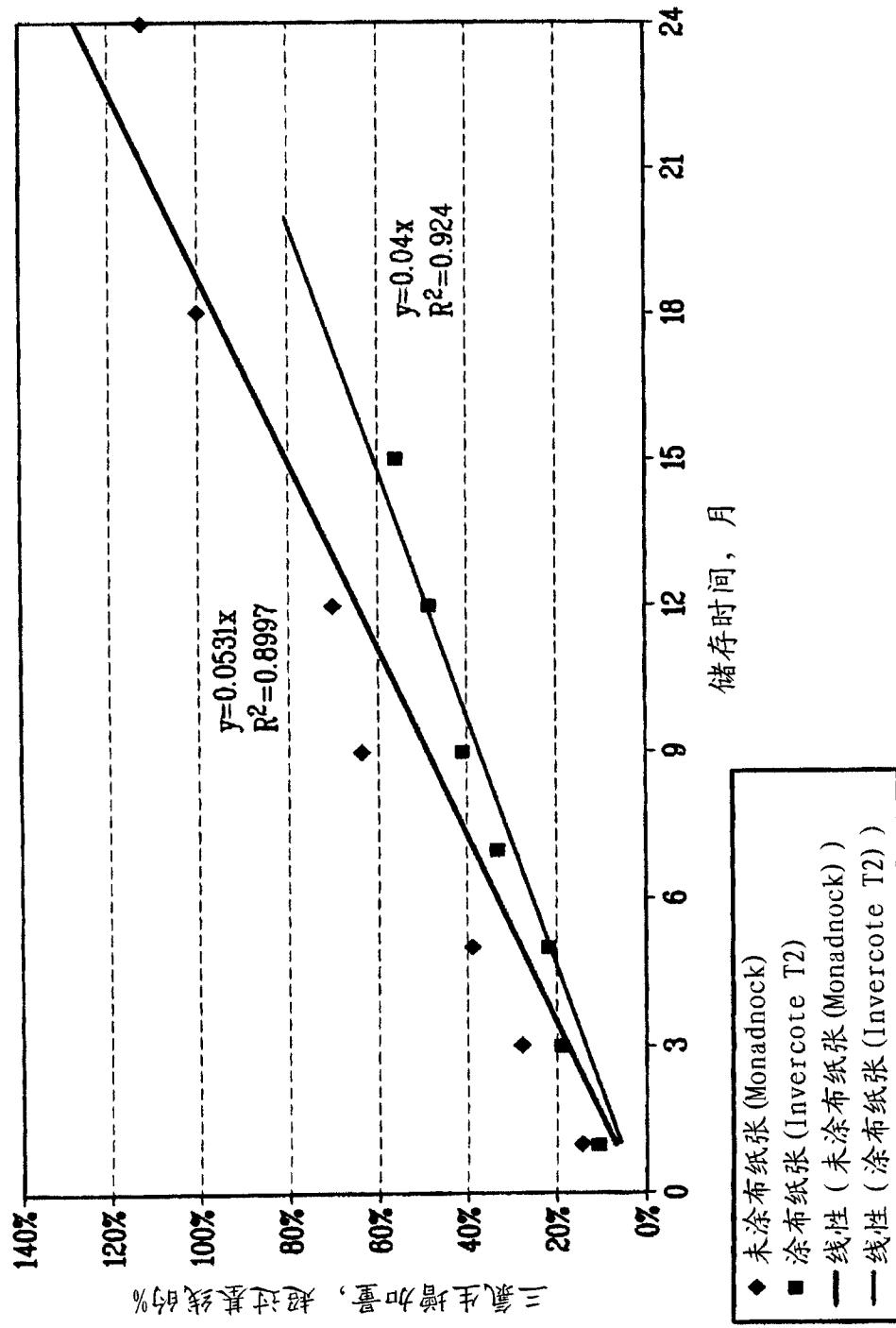


图 12

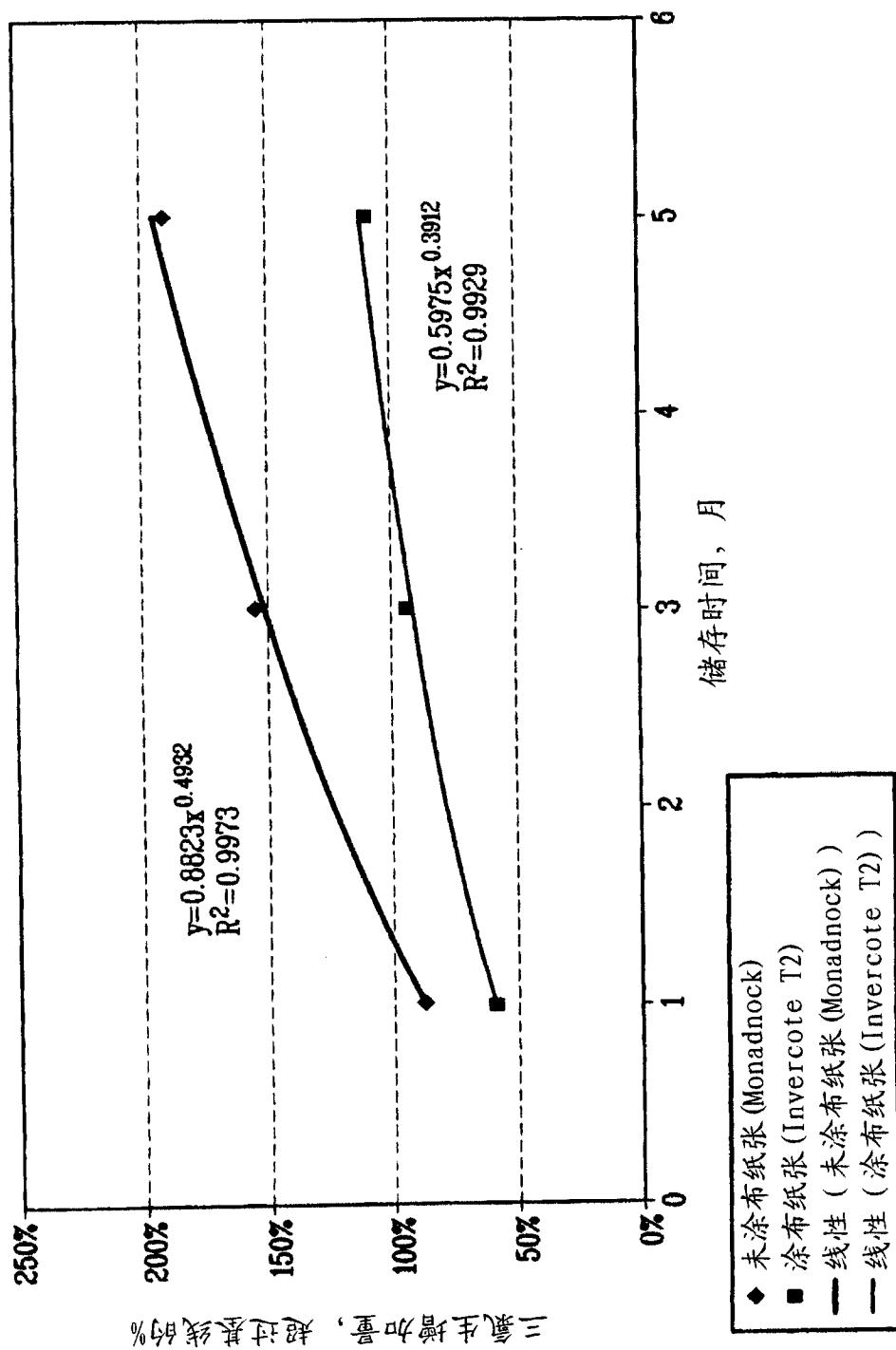


图 13

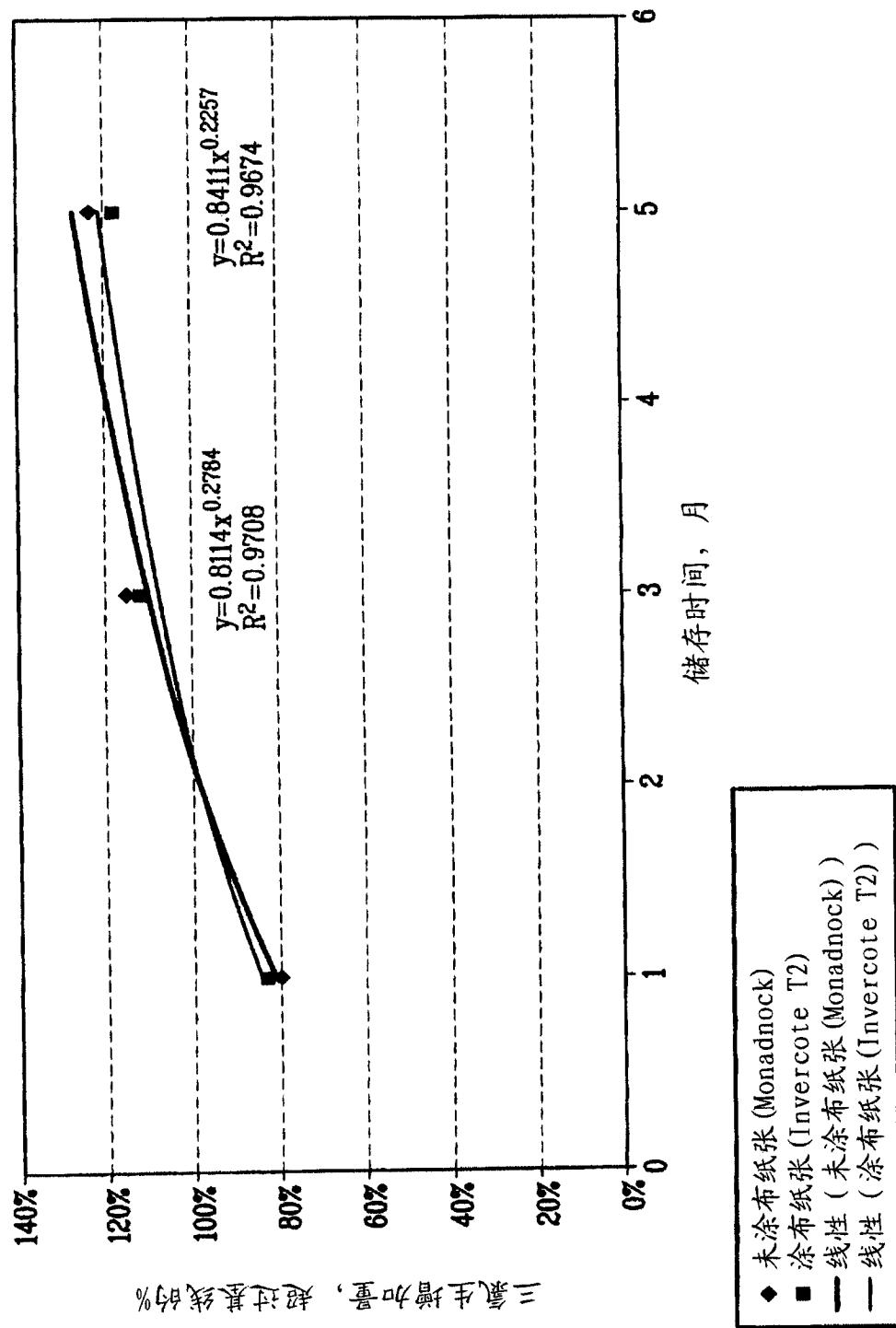


图 14