



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103948973 B

(45) 授权公告日 2015.09.02

(21) 申请号 201410160736.5

(56) 对比文件

(22) 申请日 2014.04.21

US 5026607, 1991.06.25, 说明书第2-5栏.

(73) 专利权人 蒋旭宏

CN 101353502 A, 2009.01.28, 摘要.

地址 310006 浙江省杭州市上城区邮电路
54号浙江省中医院急诊科

CN 101554483 A, 2009.10.14, 说明书实施

例.

CN 101628133 A, 2010.01.20, 摘要.

(72) 发明人 蒋旭宏

审查员 樊培伟

(74) 专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司 33212

代理人 唐银益

(51) Int. Cl.

A61L 29/16(2006.01)

A61L 29/08(2006.01)

A61L 29/04(2006.01)

C09D 5/14(2006.01)

C09D 183/06(2006.01)

C08J 7/04(2006.01)

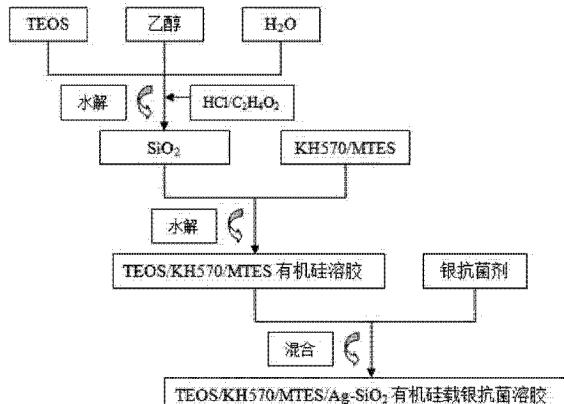
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管

(57) 摘要

本发明公开了一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管，以正硅酸乙酯(TEOS)为硅源，以 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷(KH570)、甲基三乙氧基硅烷(MTES)为有机相前驱体，以无机纳米银为抗菌剂，经溶胶凝胶方法，再以气管插管导管为基材，进行表面抗菌涂层，制备而成有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。本发明的有机硅载银抗菌涂层气管插管导管可以减少气管导管留置过程中的相关感染并发症，能减轻患者的病情，延长导管留置时间，为危重症患者的成功救治赢得宝贵时间，同时减轻医疗经济负担、治疗风险和病人身心折磨，从而改善气管插管患者疾病转归。



1. 一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管,其特征在于,以正硅酸乙酯(TEOS)为硅源,以 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷(KH570)、甲基三乙氧基硅烷(MTES)为有机相前驱体,以无机纳米银为抗菌剂,经溶胶凝胶方法,制备得到TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌溶胶;再以临床常用的聚氯乙烯(PVC)气管插管导管为基材,进行表面抗菌涂层,制备而成有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。

2. 一种如权利要求1所述的具有安全高效抗菌性能的气管导管的制备方法,其特征在于,具体制备步骤如下:

(1)、有机硅溶胶的制备:以正硅酸乙酯(TEOS)为硅源,以 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷(KH570)、甲基三乙氧基硅烷(MTES)为有机相前驱体,通过溶胶-凝胶工艺常温制备具有多官能团分子级复合的TEOS/KH570/MTES有机硅溶胶;

(2)、有机硅载银抗菌改性溶胶制备:通过水解交联、机械混合方法,通过高速剪切作用,将无机纳米银抗菌剂添加到预制的TEOS/KH570/MTES有机硅溶胶中,使银抗菌剂能均匀分散在有机硅复合溶胶中,通过化学键合和物理吸附作用制备得到澄清透明的TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌改性溶胶;

(3)、气管插管导管表面活化处理:用乙醇洗涤,去除导管表面杂质,晾干后,电晕处理,利用高频高电压在气管插管导管电晕放电而产生低温等离子体,这些离子体由电击和渗透进入PVC导管表面破坏其分子结构,进而将被处理的表面分子氧化和极化,产生-O-O-、-OH等游离基,同时增加表面粗糙度、降低表面能、提高表面附着力,实现PVC基材表面活化;

(4)、通过浸渍涂布法将有机硅载银抗菌改性溶胶涂布于表面活化的气管插管导管表面制备导管湿溶胶膜,采用热固化工艺,获得具有优异抗菌性能的TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。

3. 根据权利要求2所述的具有安全高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(1)中有机硅复合溶胶的具体制备步骤为:首先将TEOS、无水乙醇和去离子水在磁力搅拌器下混合均匀,加入醋酸,使TEOS进行水解反应,得到二氧化硅溶胶,再添加KH570和MTES混合溶液,继续搅拌进行水解缩合反应,得到有机硅复合溶胶。

4. 根据权利要求3所述的具有安全高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(1)中,所述的TEOS/KH570/MTES的比例为(14~16)/(5~7)/(1~3)。

5. 根据权利要2所述的具有安全高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(2)中无机纳米银抗菌剂的浓度是0.8%~1.3%。

6. 根据权利要2所述的具有安全高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(3)中高频高电压为5000~15000V/m²。

7. 根据权利要2所述的具有高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(4)中采用热固化工艺是指在80~100℃温度下处理30~60分钟。

8. 根据权利要2所述的具有安全高效抗菌性能的气管插管导管的制备方法,其特征在于,所述的步骤(4)中所述的具有优异抗菌性能的TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银抗菌涂层气管插管导管的涂层厚度在200~400nm。

一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管

技术领域

[0001] 本专利涉及医疗领域,具体得说,是一种有机硅载银抗菌涂层医用气管插管导管。

背景技术

[0002] 气管插管是危重病患者抢救中建立通畅气道的简捷有效的方法。除全身麻醉病人外,许多危重病人的抢救过程中,为了有效进行机械通气,清除气管内痰液或血液,防止呕吐窒息,解除呼吸道梗阻,往往须要进行气管插管。气管插管所建立的人工气道,成为病人身上最重要的一条“生命线”。患者一旦实施了气管插管,气管导管留置时间为:经口插管一般不超过 72 小时;经鼻插管一般不超过 1 周,时间延长非常容易引起插管并发症。由于目前临床使用的气管导管主要由医用聚氯乙烯(PVC)制成,导管对气道分泌物有粘附性,插管后气道粘膜发生压迫、摩擦、刺激等,导致粘膜损伤甚至致癌可能。而且气管插管机械通气 48h 后容易引起呼吸道感染——呼吸机相关性肺炎,这也成为机械通气过程中最常见且最严重的并发症,发病率、病死率高,治疗效果差,医疗资源消耗大。目前采取的措施主要是积极抗感染治疗、气道湿化、有效护理等,但并没有很好的减少呼吸机相关性肺炎的发生^[1];美国胸科学会(ATS)和美国传染病学会(IDSA)联合制定了 VAP 的循证医学临床实践指南(EBPG)^[2],建议采用半卧体位、减少镇静剂使用、预防消化性溃疡发生、加强口腔护理、加强医务人员手卫生和严格无菌操作等措施,来预防 VAP 的发生。但这些措施对气管插管导管置入引起的细菌生长和耐药发生的防治作用较少。因气管插管导致的呼吸道感染及呼吸机相关性肺炎常见的病原菌是铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等^[3],而且这些细菌在气管插管患者中可以相继或重叠出现,表现出多重耐药甚至泛耐药^[4]。特别是铜绿假单胞菌极容易粘附在气管插管表面,并分泌多糖基质、纤维蛋白、脂蛋白等使细菌相互粘连聚集,在气管插管留置几小时后就可在表面形成生物被膜,抗生素难以渗透进生物被膜,导致细菌多重耐药的发生,并随之定植在患者气道,成为院内感染最棘手的细菌^[5]。临床使用抗生素来防治呼吸机相关性肺炎,却因细菌的泛耐药和多重耐药,使得疗效堪忧,患者常常由于无法有效控制呼吸道感染而死亡,而开发新型抗耐药菌的抗菌药又非一朝一夕^[6]。气管插管的并发症特别是呼吸机相关性肺炎的发生,直接关系患者疾病的预后,一旦发生又得不到有效控制,患者将不得不面临拔除气管导管、重新插管或气管切开,大大增加了医疗经济负担、患者治疗风险和身心折磨。因此,减少或延缓气管插管呼吸机相关性肺炎的发生,就能延长导管留置时间,为患者抢救争取宝贵时间,提高救治成功率,也可减少医疗经济负担、减轻患者的身心痛苦。目前,国内外学者将目光聚焦在气管插管导管的表面抗菌改性上,不改变原有的导管外形使其获得抗菌性能,减少细菌生长,以此防治呼吸机相关性肺炎。Pacheco-Fowler V 等^[7]采用银离子和双氯苯双胍己烷复合物研制了抗生素涂层气管插管导管,进行动物实验发现抗菌气管插管导管较普通气管插管导管的感染发生率明显降低,但未能有效防止银离子的析出,从而未在临床推广使用。Raad II 等^[8]使用银化合物研制涂层气管插管导管并观察其抗菌疗效,结果发现银化合物涂层气管插管导管可以减少呼吸机相关性肺炎的风险,但抗菌作用有限,而且不能

降低导管表面对气道分泌物的粘附性,容易导致气管插管的痰栓阻塞。Berra 等^[9]研究开发磺胺嘧啶银-聚氨酯复合材料气管插管导管,进行动物实验发现能有效抑制细菌在呼吸道生长和定植,但有增加细菌耐药性的风险。Kollef 等^[10]研制了银离子涂层的气管插管导管,并在北美 54 个研究中心进行了随机、单盲的前瞻性对照研究,结果发现银离子涂层的气管插管导管能明显减少并延迟 VAP 的发生,但对置管的耐受性、ICU 的入住率、住院时间、死亡率等没影响,而且银离子析出也未能有效防止,存在明显的副反应。由于这些新研制的抗菌气管插管导管由于存在生物不良反应或增加细菌耐药性的风险,所以未能在临床推广使用。我们研制的高效抗菌性能的气管插管导管改变了以往抗菌涂层的材料,克服了以往研制的抗菌气管导管的不足,不仅具有高效的抗菌性,而且涂层银离子几乎不析出,表面光滑不粘附痰液,副反应极低等优势,符合临床气管插管的需要,可以为临床提供具有安全高效抗菌性能的气管插管导管。

[0003] 参考文献

[0004] 1.

[0005] 严蕊娜, 黄相增. 呼吸机相关性肺炎预防策略 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(2):105-107.

[0006] 2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.

[0007] 3. 周晴, 胡必杰, 高晓东等. 2009-2010 年上海市 65 所医院 ICU 导管相关性感染目标性监测分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12):2408-2410.

[0008] 4. Hong H, Landauer M R, Foriska M A, et al. Antibacterial activity of the soy isoflavone genistein [J]. Basic Microbiol, 2006, 46(4):329-335.

[0009] 5. 张祎博, 倪语星, 孙景勇等.

[0010] 2010 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性检测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(3):161-166.

[0011] 6. Ament P W, Jamshed N, Horne J P. Linezo-lid: its role in the treatment of Gram-positive, drug-resistant bacterial infections [J]. Am Fam Physician, 2002, 65(4):663-671.

[0012] 7. Pacheco-Fowler V; Gaonkar T; Wyer PC, et al. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization [J]. J Hosp Infect. 2004 Jun; 57(2):170-174.

[0013] 8. Raad II, Mohamed JA, Reitzel RA, et al. The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes [J]. Biomaterials. 2011, 32(11):2689-2694.

[0014] 9. Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, et al. Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(6):1030-1037.

[0015] 10. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia the NASCENT randomized trial [J]. JAMA, 2008, 300 (7) :805-813.

发明内容

[0016] 本专利正是为了克服现有临床使用的 PVC 气管插管导管和目前研制的抗菌气管插管导管存在的不足之处, 提供一种能够减少气管插管置入后感染并发症, 又不存在生物不良反应, 适合人体使用的有机硅载银抗菌涂层的气管插管导管。

[0017] 本专利的具体技术方案如下:

[0018] 本发明公开了一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管, 以正硅酸乙酯 (TEOS) 为硅源, 以 γ -

[0019] 甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷 (KH570)、甲基三乙氧基硅烷 (MTES) 为有机相前驱体, 以无机纳米银为抗菌剂, 经溶胶凝胶方法, 制备得到 TEOS/KH570/MTES/Ag-

[0020] SiO_2 四元体系的有机硅载银抗菌溶胶; 再以气管插管导管为基材, 进行表面抗菌涂层, 制备而成有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。

[0021] 作为进一步的改进, 本发明所述的气管插管导管是以 PVC 为基材。

[0022] 一种具有安全高效抗菌性能的气管导管的制备方法, 具体制备步骤如下:

[0023] (1)、以正硅酸乙酯 (TEOS) 为硅源, 以 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷 (KH570)、甲基三乙氧基硅烷 (MTES) 为有机相前驱体, 以无机纳米银为抗菌剂, 通过溶胶-凝胶工艺常温制备具有多官能团分子级复合的 TEOS/KH570/MTES 有机硅溶胶;

[0024] (2)、通过水解交联、机械混合方法, 通过高速剪切作用, 将无机纳米银抗菌剂添加到预制的 TEOS/KH570/MTES 有机硅溶胶中, 使银抗菌剂能均匀分散在有机硅复合溶胶中, 通过化学键合和物理吸附作用制备得到澄清透明的 TEOS/KH570/MTES/Ag- SiO_2 四元体系的有机硅载银抗菌改性溶胶;

[0025] (3)、将气管插管导管表面活化处理: 用乙醇洗涤, 去除导管表面杂质, 晾干后, 电晕处理, 利用高频高电压在气管插管导管电晕放电而产生低温等离子体, 这些离子体由电击和渗透进入 PVC 表面破坏其分子结构, 进而将被处理的表面分子氧化和极化, 产生 $-O-O-$ 、 $-OH$ 等游离基, 同时增加表面粗糙度、降低表面能、提高表面附着力, 实现 PVC 基材表面活化;

[0026] (4)、通过浸渍涂布法将有机硅载银抗菌改性溶胶涂布于表面活化的气管插管导管表面制备导管湿溶胶膜, 采用热固化工艺, 获得具有优异抗菌性能的 TEOS/KH570/MTES/Ag- SiO_2 有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。

[0027] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤 (1) 中有机硅复合溶胶的具体制备步骤为: 首先将 TEOS、无水乙醇和去离子水在磁力搅拌器下混合均匀, 加入醋酸, 使 TEOS 进行水解反应, 得到二氧化硅溶胶, 再添加 KH570 和 MTES 混合溶液, 继续搅拌进行水解缩合反应, 得到有机硅复合溶胶;

[0028] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤 (1) 中, 所述的 TEOS/KH570/MTES 的比例为 (14 ~ 16)/(5 ~ 7)/(1 ~ 3)。

[0029] 作为进一步地改进, 本发明所述的有机硅溶胶含有的 Si-OH、R1-COO-R、Si-O-Si

基团能表现出良好的成膜性, $\text{Si}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 可以降低涂层表面能, 从而防止蛋白质组织细胞粘附。

[0030] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤(2)中无机纳米银抗菌剂的浓度是 0.8% ~ 1.3%。

[0031] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤(3)中高频高电压为 5000~15000V/m²。

[0032] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤(4)中采用热固化工艺是指在 80 ~ 100℃ 温度下处理 30 ~ 60 分钟。

[0033] 作为进一步地改进, 本发明所述的步骤(4)中所述的具有优异抗菌性能的 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银抗菌涂层气管插管导管的涂层厚度在 200 ~ 400nm。

[0034] 本发明的有益技术效果如下:

[0035] 本发明的有机硅载银抗菌涂层气管插管导管可以减少气管导管留置过程中的相关感染并发症, 能减轻患者的病情, 延长导管留置时间, 为危重症患者的成功救治赢得宝贵时间, 同时减轻医疗经济负担、治疗风险和病人身心折磨, 从而改善气管插管患者疾病转归。

[0036] 另外, 我们临床使用的气管插管导管主要由 PVC 制成, 细菌容易粘附生长形成生物被膜使感染难以控制、PVC 材料容易引起痰液粘附、口腔气道粘膜损伤等不良反应, 而国外生成商对这种导管具有垄断地位, 国内生产企业尚没有自主专利权, 临床中每天需要进行气管插管机械通气的患者不计其数。我们研究的专利成品有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管, 立足临床气管插管的现实需要, 具有高效抗菌性能, 而且无生物不良反应, 可以很快从科研转化成生产力, 一旦规模化生产并应用于临床将为我国医药事业的振兴与发展做出贡献, 具有重要的学术价值和很高的社会经济价值, 前景广阔。

附图说明

[0037] 图 1 为 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌溶胶的制备流程示意框图;

[0038] 图 2 为实施例 1 在扫描电子显微镜 (SEM) 下将导管表面 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂ 有机硅载银抗菌涂层放大 5000 倍的形貌示意图;

[0039] 图 3 为实施例 2 在扫描电子显微镜 (SEM) 下将导管表面 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂ 有机硅载银抗菌涂层放大 5000 倍的形貌示意图;

[0040] 图 4 为实施例 3 在扫描电子显微镜 (SEM) 下将导管表面 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂ 有机硅载银抗菌涂层放大 5000 倍的形貌示意图。

具体实施方式

[0041] 本发明公开了一种具有安全高效抗菌性能的医用气管导管, 以有机硅载银为抗菌剂, 对 PVC 气管插管导管的表面进行抗菌涂层, 经溶胶凝胶方法, 研究制备而成的有机硅载银抗菌涂层气管插管导管, 图 1 为 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌溶胶的制备流程示意框图, 下面结合附图对本发明的具体制备步骤作详细说明:

[0042] 实施例 1

[0043] (1)、以正硅酸乙酯 (TEOS) 为硅源, 以 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷

(KH570)、甲基三乙氧基硅烷(MTES)为有机相前驱体,以 TEOS/KH570/MTES=15/6/1 的比例,通过溶胶-凝胶工艺常温制备具有多官能团分子级复合的 TEOS/KH570/MTES 有机硅溶胶。有机硅复合溶胶的制备路线如图 1:首先将 TEOS、无水乙醇和去离子水在磁力搅拌器下混合均匀,加入醋酸,使 TEOS 进行水解反应,得到二氧化硅溶胶,再添加 KH570 和 MTES 混合溶液,继续搅拌进行水解缩合反应,得到有机硅复合溶胶。有机硅溶胶含有的 Si-OH、R₁-COO-R、Si-O-Si 基团能表现出良好的成膜性, Si-CH₃、-CH₃可以降低涂层表面能,从而防止蛋白质组织细胞粘附。

[0044] (2)、通过水解交联、机械混合方法,通过高速剪切作用,将无机纳米银抗菌剂以 1.0% 的浓度添加到预制的 TEOS/KH570/MTES 有机硅溶胶中,使银抗菌剂能均匀分散在有机硅复合溶胶中,通过化学键合和物理吸附作用制备得到澄清透明的 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌改性溶胶;

[0045] (3)、将 PVC 气管插管导管表面活化处理:用乙醇洗涤,去除导管表面杂质,晾干后,电晕处理。利用高频高电压在 PVC 气管插管导管电晕放电(高频交流电压高达 5000~15000V/m²)而产生低温等离子体,这些离子体由电击和渗透进入 PVC 表面破坏其分子结构,进而将被处理的表面分子氧化和极化,产生 -O-O-、-OH 等游离基,同时增加表面粗糙度、降低表面能、提高表面附着力,实现 PVC 基材表面活化。通过浸渍涂布法将有机硅载银抗菌改性溶胶涂布于表面活化的 PVC 气管插管导管表面制备导管湿溶胶膜;采用热固化工艺,在 100℃温度下干燥固化 30 分钟,获得涂层厚度控制在 300nm,涂层表面非常均匀平整,无小颗粒和相分离现象,具有优异抗菌性能的 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银抗菌涂层气管插管导管。

[0046] 下面通过具体实验来证明本发明 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管的有益效果及优异性能:

[0047] (1) 抗菌性能

[0048] 空白 PVC 气管插管导管样品为一组,TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银抗菌涂层 PVC 气管插管导管样品为另一组,对表面定植细菌的杀菌率达到 95% 以上为标准,空白 PVC 气管插管导管样品和有机硅载银涂层的 PVC 气管插管导管样品 4 组,浸渍于 1.0×10⁵ 标准金黄色葡萄球菌菌液中,过夜 24h,移取 10ul 浸渍液在血琼脂培养基上涂布接种,35℃过夜培养后,计数菌落数,观察细菌的相对生长情况,以显示其抗菌性能。对比实验的结果证实:空白 PVC 气管插管导管样品细菌正常生长,TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品细菌生长明显减少甚至消失,杀菌率达 98% 以上,TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品的抗菌性能更强。

[0049] (2) 涂层力学性能

[0050] 对 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层进行检查,检测结果为:涂层硬度 3H,附着力 0 级,乳液稳定性无沉淀或凝胶。(注:1、涂层厚度控制在 200~400nm,热处理温度:80℃,处理时间:60min。2、硬度、附着力:测试标准参考 ISO15184-2012、ISO2409-2007,采用铅笔划痕硬度仪和漆膜划格器检测涂层硬度、涂层附着力,使用天津市材料试验机厂产 QHQ-A 型铅笔划痕试验仪进行测试,单位用 B 或 H 表示测定级数;涂层与被涂面之间结合的牢固程度称为附着力,涂层附着力按照划格法观察涂层脱落的情况,分为 0 级~5 级,其中 0 级是无脱落,性能最优。3、稳定性:乳液常温静置 72h,观察是否沉淀或凝胶。)检测结果

可表明, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的涂层具有良好的力学性能和较好的稳定性。

[0051] (3) 表面涂层形貌

[0052] 图 2 通过扫描电子显微镜 (SEM) 观察能够提供导管表面涂层形貌和均匀性的信息。涂层放大五千倍, 可看出此涂层表面非常平整, 无任何凹凸, 说明 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银溶胶复合均匀, 没有出现相分离, 表明 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银溶胶在导管表面具有良好的附着力、表面平整性, 无机组分和有机组分之间的确已经形成了共价键、氢键等较强的相互作用体系, 而将两组分紧密结合, 实现了无机 / 有机组分间的充分贯穿, 体系为两相均一体。测试结果表明, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银溶胶形成了致密的网状结构, 薄膜稳定无分相。

[0053] (4) 透过率

[0054] 空白 PVC 气管插管导管样品透过率检测, 计算出平均透过率为 87.55%; TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管样品的平均透过率为 87.39%, 说明涂层前后基材都具有良好的透过率, 且有机硅载银涂层中的有机相和无机相之间不存在使可见光发生散射的不均匀相。

[0055] (5) 银离子析出

[0056] 通过电感耦合等离子质谱仪测定分析抗菌涂层在固化后银离子析出量, 以明确抗菌剂与导管表面的结合程度。抗菌涂层在固化后银离子基本无析出, 空白 PVC 气管插管导管样品浸泡(分别为 40℃ 和 80℃)去离子水 24 小时后测定的银离子浓度为 0.002 μg/L; TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管样品浸泡(分别为 40℃ 和 80℃)去离子水 24 小时后测定的银离子浓度分别为 0.005 μg/L 和 0.009 μg/L。对比空白 PVC 气管插管导管样品, 排除误差因素, 说明有机硅载银涂层气管插管导管样品在浸泡(分别为 40℃ 和 80℃)24 小时后银离子析出为 0.003 μg/L 和 0.007 μg/L; 对比载银二氧化钛抗菌剂中银离子的浓度测定为 25 μg/L。可见抗菌涂层管的银离子析出几乎可以忽略不计。

[0057] 下面通过具体实验来证明本发明 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管的生物不良反应:

[0058] (1) 口腔粘膜刺激试验

[0059] 按照 GB/T16886.10—2005 标准, 空白 PVC 气管插管导管样品和 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品的 0.9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液分别与金黄地鼠口腔粘膜接触, 观察局部组织反应程度, 以评价抗菌涂层气管插管对口腔粘膜的刺激作用。试验结果, 肉眼观察发现空白管和涂层管颊囊试验侧和对照侧粘膜表面光滑、无充血、水肿、溃疡和糜烂等变化; 0.9% 氯化钠注射液极性浸提液试验侧和对照侧的组织切片镜下观察, 口腔粘膜上皮完整、上皮细胞未见增生、变平、变性或坏死, 粘膜下未见充血、水肿、炎性浸润和坏死等病理变化。0.9% 氯化钠注射液极性浸提液的口腔粘膜急性接触组织反应平均记分为 0, 提示为无刺激; 棉籽油非极性浸提液试验侧和对照侧的组织切片镜下观察, 口腔粘膜上皮完整、上皮细胞未见增生、变平、变性或坏死, 粘膜下未见充血、水肿、炎性浸润和坏死等病理变化; 棉籽油非极性浸提液的口腔粘膜急性接触组织反应平均记分为 0, 提示为无刺激, 试验结果表明, 空白管和抗菌涂层管的 0.9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液的口腔粘膜刺激试验结果均为无刺激。

[0060] (2) 热原试验

[0061] 按照《中国药典》2010 年版,对有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品进行热原试验。结果表明:注射有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品 0.9% 氯化钠注射液浸提液的 3 只兔的最大升温分别为 0℃,0℃,0.03℃,总升温为 0.03℃;根据中国药典 2010 版的判定标准,该产品无材料致热作用,热原试验结果为合格。

[0062] (3) 溶血试验

[0063] 按照 GB/T16886.4-2003 规定的溶血试验方法,对有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品进行溶血试验,将样品与血液直接接触,通过测定红细胞释放的血红蛋白量以判定有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品的体外溶血程度。结果表明:有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品的溶血率为 0.7512%(试验检验医疗器械时,合格判定指标溶血率应小于 5%),溶血试验结果合格。

[0064] (4) 急性全身毒性试验

[0065] 按照 GB/T16886.11-2011 标准,观察有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品对小鼠急性全身毒性反应。空白 PVC 气管插管导管样品和有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品的 0.9% 氯化钠注射液浸提液以尾静脉注射方式单次给予,两种样品的棉籽油浸提液以腹腔注射方式单次给予,并以相应浸提介质作为空白对照。注射后 4、24、48 和 72h,观察小鼠毒性反应情况,结果发现,空白对照液组、空白 PVC 气管插管导管样品和有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品浸提液组均未见异常反应。结果表明:有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管两种浸提液的急性全身毒性试验结果为符合无毒性要求,和空白 PVC 气管插管导管样品的急性全身毒性试验无差别。

[0066] (5) 细胞毒性试验

[0067] 按照 GB/T16886.5-2003 规定的细胞毒性试验方法,对有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品进行细胞毒性试验。用 10% 的小牛血清 MEM 培养基配制有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品浸提液培养 NCTC colone929 细胞(小鼠成纤维细胞),并以空白 PVC 气管插管导管样品浸提液作阴性对照,5g/L 苯酚溶液作阳性对照。试验结果:阴性对照的细胞形态正常,贴壁生长良好,胞浆内有离散颗粒,无细胞溶解;阳性对照的细胞生长不佳,90% 以上细胞呈圆形或细胞溶解;有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品浸提液中细胞形态正常,贴壁生长良好,胞浆内有离散颗粒,无细胞溶解。有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品和空白 PVC 气管插管导管样品浸提液都评为无毒,判定分级为 0 级(细胞毒性反应为 0 级或 1 级为合格.)。培养 48 小时监测细胞 OD₅₇₀ 和相对增值度,有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品和空白 PVC 气管插管导管样品浸提液都判定分级为 0 级,有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品细胞毒性试验结果为合格。

[0068] 实施例 2

[0069] 我们以实施例 1 同样的方法制备 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌涂层气管插管导管,其中 TEOS/KH570/MTES=14/7/3、无机纳米银抗菌剂浓度为 1.3%。采用热固化工艺,在 90℃温度下干燥固化 50 分钟,获得涂层厚度控制在 400nm。

[0070] 以实施例 1 同样的检测方法检测结果如下:

[0071] (1) 抗菌性能

[0072] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品细菌生长几乎消失,杀菌率达 99.8% 以上。

[0073] (2) 涂层力学性能

[0074] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层检测结果为：涂层硬度 4H, 附着力 1 级，乳液稳定性无沉淀或凝胶。

[0075] (3) 表面涂层形貌

[0076] 图 3

[0077] 通过扫描电子显微镜 (SEM) 观察导管表面涂层形貌, 可看出此涂层表面非常平整, 无任何凹凸, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银溶胶形成了致密的网状结构, 薄膜稳定无分相, 涂层表面出现了圆形的颗粒, 粒径为 1 ~ 5μm 之间, 也出现极少颗粒尺寸达到 10μm, 未从图片中观察到纳米级的颗粒, 较小的颗粒都已被包埋在涂层中。

[0078] (4) 透过率

[0079] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管的平均透过率为 87. 10%, 说明涂层前后基材都具有良好的透过率, 且有机硅载银涂层中的有机相和无机相之间不存在使可见光发生散射的不均匀相。

[0080] (5) 银离子析出

[0081] 通过电感耦合等离子质谱仪测定分析有机硅载银抗菌涂层在固化后银离子析出量, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管样品在浸泡(分别为 40℃ 和 80℃)24 小时后银离子析出为 0.004 μg/L 和 0.007 μg/L, 对比载银二氧化钛抗菌剂中银离子的浓度测定为 25 μg/L, 可见抗菌涂层管的银离子析出几乎可以忽略不计。说明有机硅载银抗菌涂层在固化后银离子基本无析出。

[0082] 如实施例 1 的方法测试 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管的生物不良反应, 测试结果如下 :

[0083] (1) 口腔粘膜刺激试验

[0084] 有机硅载银抗菌涂层管的 0.9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液的口腔粘膜刺激试验结果均为无刺激。

[0085] (2) 热原试验

[0086] 有机硅载银抗菌涂层管无材料致热作用, 热原试验结果为合格。

[0087] (3) 溶血试验

[0088] 有机硅载银抗菌涂层管的溶血率为 0.7750%, 溶血试验结果合格。

[0089] (4) 急性全身毒性试验

[0090] 有机硅载银抗菌涂层管 0.9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液的急性全身毒性试验结果为符合无毒性要求。

[0091] (5) 细胞毒性试验

[0092] 有机硅载银抗菌涂层管浸提液中细胞形态正常, 贴壁生长良好, 胞浆内有离散颗粒, 无细胞溶解, 评为无毒, 判定分级为 0 级; 培养 48 小时监测细胞 OD₅₇₀ 和相对增值度判定分级为 0 级。有机硅载银抗菌涂层管细胞毒性试验结果为合格。

[0093] 实施例 3 :

[0094] 我们以实施例 1 同样的方法制备 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂四元体系的有机硅载银抗菌涂层气管插管导管, 其中 TEOS/KH570/MTES=16/5/1、无机纳米银抗菌剂浓度为 0.8%, 采用热固化工艺, 在 80℃ 温度下干燥固化 60 分钟, 获得涂层厚度控制在 200nm。

[0095] 以实施例 1 同样的检测方法检测结果如下：

[0096] (1) 抗菌性能

[0097] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管样品细菌生长明显减少甚至消失,杀菌率达 96. 3%。

[0098] (2) 涂层力学性能

[0099] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层检测结果为：涂层硬度 5H, 附着力 0 级, 乳液稳定性无沉淀或凝胶。

[0100] (3) 表面涂层形貌

[0101] 图 4

[0102] 通过扫描电子显微镜 (SEM) 观察导管表面涂层形貌, 可看出此涂层表面非常均匀平整, 无任何凹凸, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银溶胶形成了致密的网状结构, 薄膜稳定无分相, 涂层表面非常平整, 无小颗粒和相分离现象。

[0103] (4) 透过率

[0104] TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管的平均透过率为 87. 90%, 说明涂层前后基材都具有良好的透过率, 且有机硅载银涂层中的有机相和无机相之间不存在使可见光发生散射的不均匀相。

[0105] (5) 银离子析出

[0106] 通过电感耦合等离子质谱仪测定分析有机硅载银抗菌涂层在固化后银离子析出量, TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层气管插管导管样品在浸泡(分别为 40℃ 和 80℃)24 小时后银离子析出为 0. 003 μg/L 和 0. 006 μg/L, 对比载银二氧化钛抗菌剂中银离子的浓度测定为 25 μg/L, 可见抗菌涂层管的银离子析出几乎可以忽略不计。说明有机硅载银抗菌涂层在固化后银离子基本无析出。

[0107] 如实施例 1 的方法测试 TEOS/KH570/MTES/Ag-SiO₂有机硅载银涂层 PVC 气管插管导管的生物不良反应, 测试结果如下：

[0108] (1) 口腔粘膜刺激试验

[0109] 有机硅载银抗菌涂层管的 0. 9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液的口腔粘膜刺激试验结果均为无刺激。

[0110] (2) 热原试验

[0111] 有机硅载银抗菌涂层管无材料致热作用, 热原试验结果为合格。

[0112] (3) 溶血试验

[0113] 有机硅载银抗菌涂层管的溶血率为 0. 7144%, 溶血试验结果合格。

[0114] (4) 急性全身毒性试验

[0115] 有机硅载银抗菌涂层管 0. 9% 氯化钠注射液极性浸提液和棉籽油非极性浸提液的急性全身毒性试验结果为符合无毒性要求。

[0116] (5) 细胞毒性试验

[0117] 有机硅载银抗菌涂层管浸提液中细胞形态正常, 贴壁生长良好, 胞浆内有离散颗粒, 无细胞溶解, 评为无毒, 判定分级为 0 级; 培养 48 小时监测细胞 OD₅₇₀ 和相对增值度判定分级为 0 级。有机硅载银抗菌涂层管细胞毒性试验结果为合格。

[0118] 以上列举的仅是本发明的部分具体实施例, 显然, 本发明不限于以上实施例, 还可

以有许多变形，本领域的普通技术人员能从本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形，均应认为是本发明的保护范围。

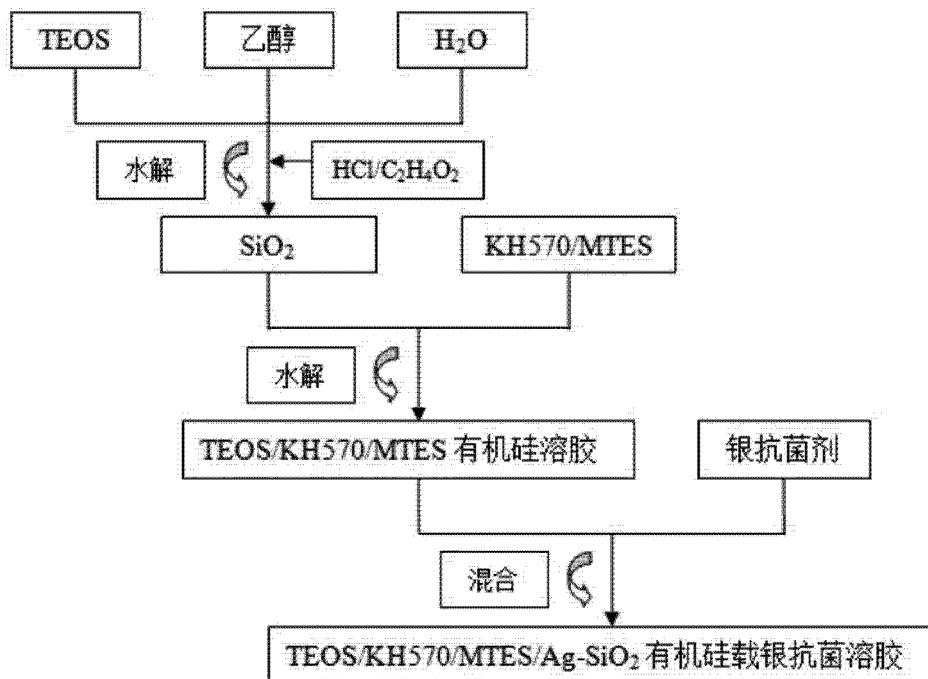


图 1

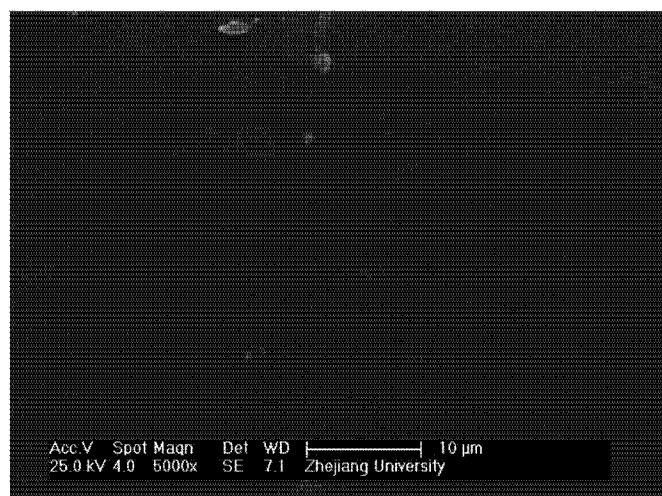


图 2

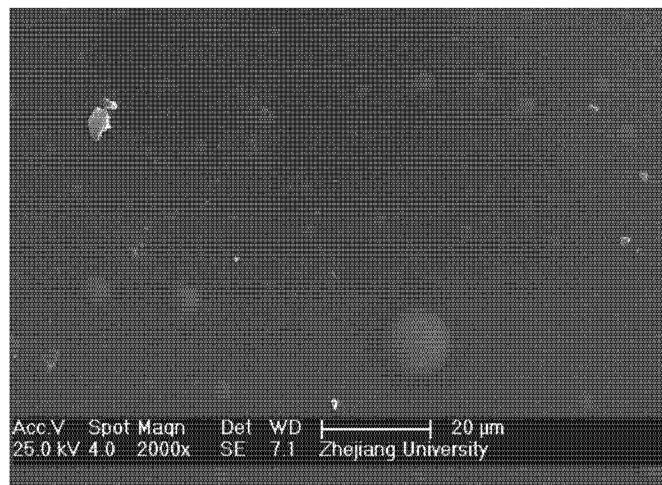


图 3

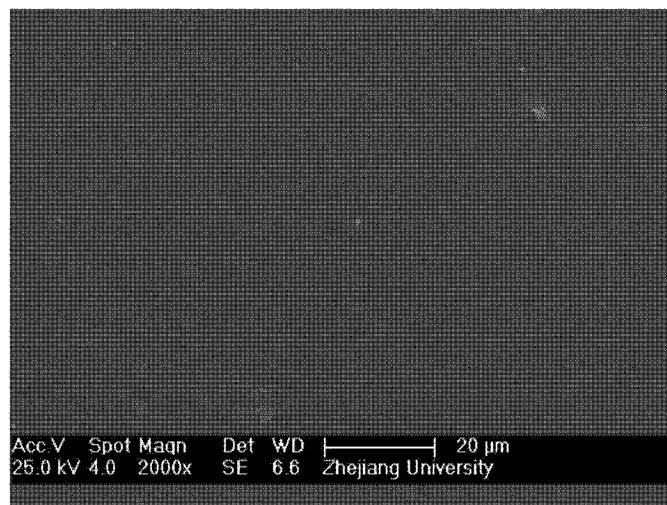


图 4