



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102423266 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201110260501. X

EP 0761243 A1, 1997. 03. 12,

(22) 申请日 2003. 09. 25

CN 2190968 Y, 1995. 03. 08,

(30) 优先权数据

US 5037429 A, 1991. 08. 06,

60/416114 2002. 10. 04 US

US 5985934 A, 1999. 11. 16,

10/367497 2003. 02. 15 US

US 5997815 A, 1999. 12. 07,

10/603317 2003. 06. 25 US

审查员 杨静萱

(62) 分案原申请数据

03825548. 0 2003. 09. 25

(73) 专利权人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 H·斯卡佐 J·A·费希尔 R·塞温

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 林毅斌

(51) Int. Cl.

A61B 17/06(2006. 01)

A61L 17/00(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0761243 A1, 1997. 03. 12,

US 5468252 A, 1995. 11. 21,

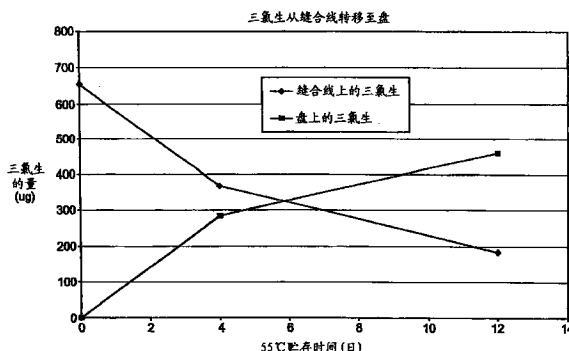
权利要求书2页 说明书12页 附图1页

(54) 发明名称

抗微生物包装的医疗装置及其制备方法

(57) 摘要

根据以下步骤制备的包装的医疗装置,所述步骤是将抗微生物剂源放置于包含内部表面的包装中,将医疗装置放置于该包装中;以及将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。



1. 一种抗微生物缝合线,其根据以下步骤制备:

将缝合线和抗微生物剂源放置于包装中,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚,及其组合;和

将包装、缝合线和抗微生物剂源置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至缝合线的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制缝合线上的细菌菌落。

2. 一种含有缝合线和至少一个包装组件的抗微生物缝合线装置,其根据如下步骤制备:

将缝合线装置和抗微生物剂源放置于包装中,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚,及其组合;和

将包装、缝合线装置和抗微生物剂源置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至缝合线的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制缝合线装置上的细菌菌落。

3. 一种抗微生物包装的医疗装置,其根据以下步骤制备:

将医疗装置和抗微生物剂源放置于包含内部表面的包装中,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚,及其组合;和

将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将至少有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至包装的内部表面和医疗装置的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制包装的内部表面和医疗装置上的细菌菌落。

4. 权利要求3的包装的医疗装置,其中抗微生物剂源是负载抗微生物剂的贮器。

5. 权利要求3的包装的医疗装置,其中抗微生物剂源被放置于包装中。

6. 权利要求3的包装的医疗装置,其中抗微生物剂源位于包装的内部表面上。

7. 权利要求3的包装的医疗装置,其中抗微生物剂源与包装中一个或多个包装组件或包装成一整体。

8. 权利要求3的包装的医疗装置,其中医疗装置包括一个或多个表面,所述表面上布置有抗微生物剂,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚、及其组合;当将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于所述时间、温度和压力条件下时,布置在医疗装置上的抗微生物剂以及抗微生物剂源中抗微生物剂各自的一部分蒸发转移到包装的内部表面上,而有效量抗微生物剂被保留在医疗装置中,由此基本上抑制包装的内部表面和医疗装置上的细菌菌落。

9. 一种制备抗微生物缝合线的方法,其包括以下步骤:

将缝合线和抗微生物剂源放置于包装中,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚,及其组合;和

将包装、缝合线和抗微生物剂源置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至缝合线的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制缝合线上的细菌菌落。

10. 权利要求9的方法,其中有效量的抗微生物剂被从抗微生物剂源蒸发转移至包装的内部表面上,由此基本上抑制包装上的细菌菌落。

11. 一种制备抗微生物医疗装置的方法,其包括以下步骤:

将医疗装置和抗微生物剂源放置于包含内部表面的包装中,所述抗微生物剂选自卤代羟基醚、酰氧基二苯醚,及其组合;和

将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸

发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。

12. 权利要求 11 的方法,其中有效量的抗微生物剂被从抗微生物剂源蒸发转移至包装的内部表面上,由此基本上抑制包装上的细菌菌落。

13. 权利要求 12 的方法,其中抗微生物剂源是负载抗微生物剂的贮器。

14. 权利要求 12 的方法,其中抗微生物剂源被放置于包装中。

15. 权利要求 12 的方法,其中抗微生物剂源位于包装的内部表面上。

16. 权利要求 12 的方法,其中抗微生物剂源与包装中一个或多个包装组件或包装成一体。

17. 一种制备抗微生物医疗装置的方法,其包括以下步骤:

将医疗装置暴露于抗微生物剂源;和

将医疗装置和抗微生物剂源置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。

18. 权利要求 17 的方法,其中足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件是足以对抗微生物剂产生分压的压力和温度,所述分压等于或大于在温度为 40°C 和大气压下所产生的分压,并且时间为 4-8 小时。

19. 一种根据权利要求 17 所述方法制备的抗微生物包装的医疗装置,其在灭菌和包装后,以及在打开和用于手术过程前,能具有有效量抗微生物剂至少 6 个月。

## 抗微生物包装的医疗装置及其制备方法

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日：2003年9月25日；申请号：03825548.0(PCT/US2003/030598)；发明名称：“抗微生物包装的医疗装置及其制备方法”。

### [0002] 相关申请交叉引用

[0003] 本申请要求2003年2月15日提交的美国专利序列号10/367,497的权益，该美国专利要求提交于2003年6月25日的美国专利序列号10/603,317（其要求提交于2002年10月04日的美国临时申请号60/416,114的权益）的权益，所述各专利申请的内容引入此处作为参考。

### 技术领域

[0004] 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。

### 背景技术

[0005] 在美国，患者每年都要接受大量的手术操作。近期的数据显示每年大约进行两千七百万项手术操作。在所有病例中，大约百分之二至三会出现手术后或手术位点感染（“SSIs”）。每年总计有超过675,000例SSIs。

[0006] SSIs的出现通常与细菌相关，所述细菌可在手术中使用的可植入性医疗装置上形成菌落。在手术过程中，来自外界环境的细菌可进入手术位点并附着于医疗装置。具体而言，细菌可通过植入的医疗装置作为途径而播散到周围的组织中。医疗装置上的所述细菌菌落可导致感染和对患者的创伤。由此，SSIs会显著地增加患者的治疗费用。

[0007] 本领域中已经公开和/或举例说明了其中应用或整合了抗微生物剂的可植入性医疗装置。所述装置的实例已被公开于欧洲专利申请号EP 0 761 243中。该申请中举例说明的实际装置包括French Percuflex导管。该导管在包含2,4,4'-三氯-2-羟基二苯醚(Ciba Geigy Irgasan(DP300))和其它添加剂的涂布池中浸涂。然后可用环氧乙烷对该导管进行灭菌，其可保存30日。涂布了所述溶液的导管可表现出抗微生物特性，即，在将其置于生长培养基中并用微生物进行试验时，其在涂布后30日内能产生抑制区。该申请未明确公开灭菌温度，涂覆导管的保存温度。

[0008] 大多数可植入性医疗装置是被制备、灭菌和包裹在包装中，直至被打开而用于手术过程。手术期间，打开的包装，其中包括的包装组件，和医疗装置被暴露在手术室环境中，来自空气的细菌可进入其中。赋予包装和包装组件抗微生物特性，可在包装一经打开后，基本上抑制包装和组件上的细菌菌落。抗微生物包装和包装组件，联合赋予医疗装置自身抗微生物特性将基本上确保灭菌医疗装置周围的抗微生物环境。

### 发明内容

[0009] 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。根据本发明的实施方案，使用抗微生物剂源。将医疗装置（具有或不具有一个或多个包装组件）放置于包装中，通过将其置于充分的条件下，将部分抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移

至包装、包装组件（如果使用）和医疗装置。抗微生物剂的转移量足以抑制包装、包装组件（如果使用）和医疗装置上的细菌生长。

[0010] 根据本发明的多种实施方案，包装可包含抗微生物剂源，可含有附着在包装的内部表面上的抗微生物剂源，或可含有与包装中一个或多个包装组件或与包装本身成一整体的抗微生物剂源。可选地，可将医疗装置放置于包装中，然后将含有医疗装置的包装暴露于外部抗微生物剂源。在这些实施方案中，医疗装置被放置于包装中，且该医疗装置可以是起始不含抗微生物剂的或可以是起始包含一个或多个表面，所述表面上含有抗微生物剂。然后将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至包装的内部表面和医疗装置上的时间、温度和压力条件下，由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。

[0011] 本发明还涉及制备抗微生物医疗装置的方法，其包括以下步骤：将抗微生物剂源放置于含有医疗装置的包装中，使抗微生物剂源附着于含有医疗装置的包装的内部表面上，或提供与包含医疗装置的包装中一个或多个包装组件或与包装本身成一整体的抗微生物剂源。在这些实施方案中，被放置于包装中的医疗装置可以是起始不含抗微生物剂的或可以是起始包含一个或多个表面，所述表面上布置了抗微生物剂。然后将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置上的时间、温度和压力条件下，由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。

#### 附图说明

[0012] 图 1 显示了在 55°C 下，抗微生物剂从医疗装置向包装组件的转移，作为时间函数。

#### 具体实施方案

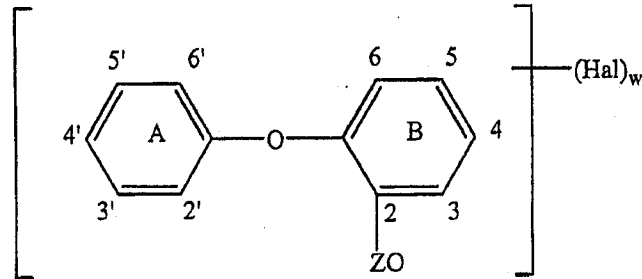
##### [0013] 包装的抗微生物医疗装置

[0014] 本文所述医疗装置一般是可植入性医疗装置和植入物，包括但不限于单丝和复丝缝合线、手术网诸如疝修复网、疝气栓、短接种衬垫、缝合线夹、缝合线锚、防止粘连的网和膜，和缝合线结夹。其中还包括具有可吸收性和非可吸收性的可植入性医疗装置。可吸收性聚合物的定义是当被置于生理条件下时，可被身体在一段时间内降解和吸收的聚合物。可吸收性医疗装置典型地采用众所周知的、常规的可吸收性聚合物进行制备，所述聚合物包括但不限于乙交酯、丙交酯、乙交酯共聚物，或诸如聚二氧六环酮、聚己酸内酯、氧化再生纤维素及其等效物的聚合物的混合物。优选地，聚合物包括选自大于约 70% 的聚合乙交酯，大于约 70% 的聚合丙交酯，聚合的 1,4-二氧六环-2-酮，大于约 70% 的多肽、乙交酯和丙交酯共聚物，大于约 70% 的纤维素和纤维素衍生物的聚合材料。优选地，可吸收性医疗装置由聚二氧六环酮、聚卡普隆，或乙交酯 / 丙交酯共聚物制成。可吸收性医疗装置的实例包括单丝或复丝缝合线。复丝缝合线包括其中将多股丝线制成编织结构的缝合线。非可吸收性医疗装置的实例包括单丝或复丝缝合线，手术网诸如疝修复网、疝气栓和短接种衬垫，其可以是聚合的或非聚合的。非可吸收性医疗装置可全部或部分由聚合材料制成，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；氯代和 / 或氟代烃诸如 Teflon® 材料；或聚酯诸如 Dacron® 合成聚酯；或由非聚合材料制成，所述非聚合材料包括（但不限于）丝、胶原、不锈钢、钛、钴铬铸造合金、镍钛记忆合金。优选地，非可吸收性医疗装置由

尼龙或聚丙烯制成。

[0015] 适用的抗微生物剂可选自(但并不限于)卤代羟基醚、酰氧基二苯醚或其组合。具体而言,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,如美国专利号 3,629,477 中所述,可表示为下式:

[0016]



[0017] 在上式中,各 Hal 表示相同或不同的卤素原子, Z 表示氢或酰基,而 w 表示 1-5 的正整数,和每个苯环,但优选 A 环也可包含一个或几个可被卤代的低级烷基,低级烷氧基、烯丙基、氰基、氨基,或低级烷酰基。优选地,甲基或甲氧基分别是可用作苯环中取代基的低级烷基和低级烷氧基。优选卤代低级烷基,三氟甲基。

[0018] 与上式的卤代邻羟基二苯醚相似的抗微生物活性还可通过采用其在实际使用的条件下部分或完全水解的 O-酰基衍生物来实现。乙酸、氯乙酸、甲基或二甲基氨基甲酸、苯甲酸、氯苯甲酸、甲磺酸和氯甲基磺酸的酯是特别适用的。

[0019] 上式范围内一种特别优选的抗微生物剂是 2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚,通常被称为三氯生(Ciba Geigy 制造,商品名为 Irgasan DP300 或 Irgacare MP)。三氯生是已被用于多种产品的广谱抗微生物剂,其可有效对抗通常与 SSIs 伴随的多种微生物。所述微生物包括(但不限于)葡萄球菌属(Staphylococcus),表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、耐甲氧苯青霉素表皮葡萄球菌、耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌,及其组合。

[0020] 抗微生物剂可从被放置于或附着于包装的内部表面的抗微生物剂源被递送至医疗装置。具体而言,当把包装、抗微生物剂源和医疗装置置于如下述的时间、温度和压力条件下时,抗微生物剂可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负载抗微生物剂的纸贮器、负载抗微生物剂的多孔囊贮器、负载抗微生物剂的塑料贮器、负载抗微生物剂的海绵或泡沫贮器、负载抗微生物剂的带,或负载抗微生物剂的片。可选地,抗微生物剂源可与包装本身整合,即,抗微生物剂被并入包装本身中或其上,诸如但不限于,直接应用于包装的内部表面上。当抗微生物剂源是纸或塑料贮器时,所述贮器可与包装中的一个或多个包装组件成一整体。

[0021] 此外,医疗装置上可任选地具有涂层,和/或可任选地包含一个或多个表面,在抗微生物剂从抗微生物剂源向医疗装置的任何转移前,所述表面上布置了抗微生物剂。例如,将其中含有抗微生物剂的涂层组合物应用于医疗装置的表面是有益的。医疗装置(以及可应用于其的涂层)的实例可见于美国专利号 4,201,216、4,027,676、4,105,034、4,126,221、4,185,637、3,839,297、6,260,699、5,230,424、5,555,976、5,868,244, 和 5,972,008,上述各专利均由此全文引入此处。如美国专利号 4,201,216 所公开的,涂层组合物可包括 C<sub>6</sub> 或高级脂肪酸的成膜聚合物和基本上不溶于水的盐。作为另一实例,可

用于可吸收性医疗装置的可吸收性涂层组合物可包括聚草酸亚烷基酯 (poly(alkylene oxylates)), 其中亚烷基部分来源于  $C_6$  或  $C_4-C_{12}$  二醇的混合物, 其可从溶剂溶液中被应用于医疗装置, 如美国专利号 4, 105, 034 中所述。涂层组合物可包括聚合物或共聚物, 其可包含丙交酯和乙交酯, 作为结合剂。涂层组合物还可包括硬脂酸钙 (作为润滑剂); 和抗微生物剂。涂层可通过基于溶剂的涂布技术 (诸如浸渍涂布、喷雾涂布, 或悬浮滴涂布, 或任何其它涂布方法) 而被应用于装置。

[0022] 可吸收性医疗装置具有湿气敏感性, 即这些装置在被置于环境或身体的潮湿中时将被降解。本领域技术人员已知的是, 由可吸收性聚合物制成的医疗装置若在使用前在手术期间接触水蒸气, 其可变质和降低强度。例如, 如果将缝合线在使用前暴露于湿气任何显著的时间, 缝合线在体内保持拉伸强度所需特性会快速丧失。因此, 需要对可吸收性医疗装置采用气密包装。本文中气密包装的定义是由作为无菌屏障和其它屏障的材料制成的包装, 即, 所述材料防止或基本上抑制湿气和其它透过。

[0023] 构建用于可吸收性医疗装置的包装 (例如, 包括单和多层常规金属箔制品) 所用的材料通常被称为隔热箔。美国专利号 3, 815, 315 公开了这些类型的箔制品, 该专利由此全文引入此处作为参考。可使用的另一类箔制品是箔层压板, 其在本领域中被称作可剥性箔。美国专利号 5, 623, 810 中公开了所述可剥性箔和基底的实例, 该专利由此全文引入作为参考。如有需要, 可将除金属箔之外或代替金属箔的常规非金属聚合膜用于形成可吸收性医疗装置的包装。所述膜是聚合性的, 其可包括常规聚烯烃、聚酯、丙烯酸酯、卤代烃等, 其组合和层压物。这些聚合膜可基本上抑制湿气或氧气透过, 且可用常规涂层, 诸如, 降低或减少气体侵入的矿物和矿物氧化涂层进行涂布。该包装可包含聚合物和金属箔的组合, 特别是多层聚合物 / 金属箔复合材料, 诸如聚酯 / 铝箔 / 乙基丙烯酸层压物。

[0024] 非可吸收性医疗装置可在上述任何材料中进行包装。而且, 需要将非可吸收性医疗装置在由这样的材料制成的包装中进行包装, 所示材料作为无菌屏障, 诸如多空材料, 即, 医学级纸, 或可透过湿气和气体的聚合膜或纤维, 即, **TYVEK®** 无纺材料, 由 DuPont 制造且由高密度聚乙烯纤维制成。优选地, 当需要使抗微生物医疗装置具有至少 6 个月, 优选至少 1 年和最优选至少 2 年的贮存寿命时, 将非可吸收性医疗装置在与可吸收性医疗装置所用相同的包装材料中进行包装, 诸如气密包装。

[0025] 葡萄球菌属微生物是所有与装置相关性手术位点感染相关的生物体中最常见的。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, 因此其易于进入伤口中。针对葡萄球菌的有效抗微生物剂是 2, 4, 4' - 三氯 - 2' - 羟基二苯醚。该化合物针对金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度为 (MIC) 为 0. 01ppm, 在适宜的生长培养基中检测, 如 Bhargava, H. 等在 American Journal of Infection Control, June 1996, pages 209-218 中所述。特定抗微生物剂和特定微生物的 MIC 的定义是在该微生物的适宜生长培养基中, 为了使该生长培养基不适于该微生物, 该生长培养基中必须存在的抗微生物剂的最小浓度, 即, 抑制该微生物生长的最小浓度。术语抗微生物剂的“足以基本上抑制细菌菌落的量”和“有效量”(如本文所使用的) 的定义是针对金黄色葡萄球菌的最小抑制菌浓度或更高。

[0026] 该 MIC 可在平板扩散药敏试验中得以说明。用特定抗微生物剂浸透的滤纸板, 或其它对象应用于已接种了实验生物体的琼脂培养基上。在抗微生物剂经过培养基扩散之处, 当抗微生物剂的浓度高于最小抑菌浓度 (MIC) 时, 在板上或其周围某些距离内无敏感

性生物体生长。该距离被称为抑制区。假定抗微生物剂在培养基中具有一定的扩散速率，在浸透抗微生物剂的板周围存在抑制区表明生物体在良好的生长培养基中受到存在的抗微生物剂的抑制。抑制区的直径与 MIC 呈反比。

#### [0027] 制备抗微生物医疗装置的方法

[0028] 根据本发明的多种实施方案，医疗装置被直接暴露于抗微生物剂，即，抗微生物剂源被定位在含有医疗装置的包装中。例如，包装可包含抗微生物剂源，可含有附着于包装的内部表面的抗微生物剂源，或抗微生物剂源可与包装中一个或多个包装组件或与包装本身成一整体。在这些实施例中，医疗装置被放置于包装中，且该医疗装置可以是起始不含抗微生物剂的或可以是起始包含一个或多个表面，所述表面上含有抗微生物剂。然后将包装、抗微生物剂源和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至包装的内部表面和医疗装置上的时间、温度和压力条件下，由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。

[0029] 在医疗装置起始不含抗微生物剂的情况下，当把包装、抗微生物剂和医疗装置置于足以将部分抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件下时，即可将抗微生物剂从抗微生物剂源递送至医疗装置。

[0030] 在医疗装置起始包含一个或多个其上布置有抗生物剂的表面的情况中，时间、温度和压力条件足以将布置在医疗装置上的各抗微生物剂和抗微生物剂源中的可微生物剂的一部分蒸发转移至包装的内部表面，以便使有效量的抗微生物剂保持在医疗装置上，由此基本上抑制医疗装置和包装的内部表面上的细菌菌落。在该实施例中，通过在包装环境中提供添加的抗微生物剂来稳定医疗装置上抗微生物剂的量或浓度。

[0031] 可选地，医疗装置可被放置于包装中，而将包含医疗装置的包装直接暴露于外部的抗微生物剂源，即，抗微生物剂源位于含有医疗装置的包装的外部。具体而言，抗微生物剂源和含有医疗装置的包装被置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至包装中的医疗装置的时间、温度和压力条件下，由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。在该实施例中，包装可由作为无菌屏障的材料制成，所述材料诸如是可透过湿气和气体的多孔材料或聚合膜，从而使气态抗微生物剂源能以蒸气透过包装或经过包装传递。例如，含有医疗装置的包装可被置于密封环境中，而抗微生物剂源可被包含在密封环境中或可被随后导入密封环境中。抗微生物剂源可以是抗微生物剂的任何蒸气形式。

[0032] 抗微生物剂诸如三氯生从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的速率基本上依赖于时间、温度和压力条件，包装和医疗装置在该条件下被处理、贮存和加工。例如，图 1 显示了当在一段时间内将温度保持在 55°C 时，三氯生能够从缝合线转移至包装组件（在封闭瓶中，大气压下）。有效地蒸气转移抗微生物剂诸如三氯生的条件包括封闭环境，大气压，大于 40°C 的温度，4-8 小时的时间。还包括压力和温度（所述压力和温度赋予抗微生物剂的分压等于或大于在上述条件下所赋予的分压）的任意组合，联合足以使医疗装置上具有抗微生物剂的有效量或浓度（即，针对金黄色葡萄球菌的最小抑制浓度（MIC）或更高）的时间。具体而言，本领域技术人员已知的是，如果降低压力，则可降低温度以便产生相同的分压。可选地，如果降低压力，而保持温度恒定，则可缩短使医疗装置上具有抗微生物剂的有效量或浓度所需时间。一般而言，抗微生物剂源中抗微生物剂的量至少是将有效量的抗微生物剂传递至医疗装置上（当暴露于下述条件时）所需的量。



[0033] 医疗装置通常被灭菌以便使位于其上的微生物基本上无法存活。特别地,在本领域中无菌被理解为意指  $10^{-6}$  的最小无菌确保等级。美国专利号 3,815,315、3,068,864、3,767,362、5,464,580、5,128,101 和 5,868,244 中公开了灭菌过程的实例,各专利全文引入此处作为参考。具体而言,可吸收性医疗装置可具有对辐射和热的敏感性。由此,需要采用常规灭菌气体或药剂(例如,氧化乙烯气)对所述装置进行灭菌。

[0034] 由于环氧乙烷灭菌步骤中存在足以将抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件,故此下面描述了环氧乙烷灭菌步骤。但是足以将抗微生物剂从抗微生物源蒸气转移至医疗装置的时间、温度和压力条件可单独或在其它类型的灭菌步骤中发挥作用,其不限于环氧乙烷灭菌步骤或一般的灭菌步骤。

[0035] 如上所述,可吸收性医疗装置具有对湿气的敏感性,因此通常被包装在气密的包装诸如密封箔包装中。然而,密封的箔包装也无法透过灭菌气体。为了对其补偿且在环氧乙烷气体灭菌步骤中使用箔包装,已经发展出在采用具有气体通透性或透气室的箔包装(例如, TYVEK 聚合物)的步骤。气体透过室被置于包装的一个开放端,气体、水蒸气和环氧乙烷通过该室进入包装内部。灭菌步骤完成后,在室附近将包装密封,从而将室有效地排除在密封包装之外,然后将室切除或用其它方式除去,从而产生气体不通透性气密包装。另一类具有室的箔包装是囊袋型包装,该包装的末端具有室,其中将室在包装的一侧封闭以便产生透气区域。灭菌步骤完成后,在透气区域附近将包装密封,然后将密封包装从透气区域上切除。

[0036] 在一个实施方案中,抗微生物剂源被置于包装内,附着于包装的内部表面,或与包装中一种或多种包装组件整合或与包装本身整合。当包装中形成边缘密封和侧密封后,可将包装的医疗装置置于常规环氧乙烷灭菌装置中。如果包装是箔包装,抗微生物剂源可以是任何上述抗微生物剂源或抗微生物剂源可以是负载抗微生物剂的透气室。例如,通过用乙酸乙酯和三氯生的溶液涂布 Tyvek 带而使抗微生物剂诸如三氯生负载于 Tyvek 透气室;通过将负载抗微生物剂的透气室安装至气密包装的材料而将其放置于包装;将医疗装置定于气密包装的材料中;以围绕医疗装置且使气体进入经过室进入气密包装的材料内部的方式将气密包装的材料的边缘密封;将具有负载抗微生物剂的透气室的包装材料和医疗装置置于足以将有效量的抗微生物剂从负载抗微生物剂的透气室蒸发转移至医疗装置的时间、温度和压力条件下;围绕医疗装置且将室排除在外地将包装材料密封医疗装置;然后切除室由此制成抗微生物医疗装置。

[0037] 在另一个实施方案中,将抗微生物剂源引入含有医疗装置的包装外部的灭菌或气体装置中。例如,医疗装置被放置于包装中;将包含医疗装置的包装暴露于抗微生物剂源;和将包含医疗装置的包装和抗微生物剂源置于足以将有效量的抗微生物剂从抗微生物剂源蒸发转移至包装中医疗装置的时间、温度和压力条件下,由此基本上抑制医疗装置上的细菌菌落。包装可由作为无菌屏障的材料制成,所述材料诸如是可透过湿气和气体的多孔材料或聚合膜,或由可导致气密包装的材料制成。

[0038] 循环开始前,可将灭菌装置加热至内部温度为大约  $25^{\circ}\text{C}$ 。在增湿和灭菌循环期间,将灭菌装置保持在约  $22-37^{\circ}\text{C}$ 。随后,对灭菌装置抽真空以便获得大约  $1.8-6.0\text{kPa}$  的真空。在增湿循环中,注入蒸汽以便对要灭菌的产品提供水蒸汽源。包装的医疗装置可被暴露于灭菌装置中的水蒸汽中约 60-90 分钟。然而,时间可依据需要灭菌的医疗装置而改变。

[0039] 在循环的该增湿部分后,通过导入干燥惰性气体(诸如氮气)对灭菌装置增压至约 42-48kPa 的压力。一经达到所需压力,可将纯环氧乙烷导入灭菌装置直至压力达到约 95kPa。将环氧乙烷维持一定时间,以便有效地对包装的医疗装置灭菌。例如,对于手术缝合线,环氧乙烷可在灭菌装置中保持约 360-约 600 分钟。对其它医疗装置灭菌所需时间可根据产品和包装的类型而改变。然后从灭菌装置中抽出环氧乙烷,将装置保持在大约 0.07kPa 的真空压力下大约 150-300 分钟以便从灭菌包装的医疗装置中除去残留的湿气和环氧乙烷。可将灭菌装置中的压力还原至大气压。方法步骤的随后阶段是干燥循环。包装的医疗装置的干燥可通过暴露于干燥氮气和多个循环的真空以便充分地将残留湿气和水蒸汽从包装的医疗装置至有效除去直至预选的水平。在这些循环中,可将包装的医疗装置在高于室温的温度下,置于多个压力增加和降低。具体而言,在干燥循环期间,可将干燥室的夹套温度保持在大约 53°C -57°C 的温度。然而,对于缝合线也可使用较高的温度,诸如约 65°C -70°C,根据要灭菌的治疗装置还可采用更高的温度。典型的干燥循环包括如下步骤:用氮气增加压力至大约 100kPa,在 180-240 分钟内将对室排气至压力为大约 0.07kPa,在导入氮气至压力为 100kPa 和然后循环氮气大约 90 分钟,在 240-360 分钟内将对室排气至压力为大约 0.01kPa 然后将大于 0.005kPa 的压力再保持 4-96 小时。在增湿、灭菌和干燥循环(通常需要 24 小时)末期,用干燥氮气将容器还原至围压。干燥至预选湿气水平一经完成,可从干燥室中取出包装的医疗装置然后贮存在湿度控制贮存区内。

[0040] 通过完成灭菌步骤,抗微生物医疗装置、包装和/或包装组件上具有的抗微生物剂的量可有效地基本上抑制抗微生物装置、包装和/或包装组件上或附近的细菌菌落。以下实施例证明能够制备这样的抗微生物医疗装置,其在灭菌和医疗装置包装后和在用于手术过程之前,但采用密封包装时,该抗微生物医疗装置能在至少 6 个月,优选至少 1 年和最优选至少 2 年内具有有效量抗微生物剂。

[0041] 实施例 1

[0042] 将 27" 长 VICRYL® 缝合线,规格 5-0 且染色(由 90% 乙交酯和 10% 丙交酯制成的共聚物所构成的编织复丝缝合线,其可商业上获自 Ethicon, Inc., 该缝合线起始基本上不含抗微生物剂且被放置于聚丙烯缝合线盘中)置于包装中,所述包装中已放置了抗微生物剂源。在这些实施例中,包装组件(即,由医学级牛皮纸制成的纸盖,各约重 0.45g 并被用于覆盖缝合线盘)通过将各盖浸在包含 5% 三氯生(以重量计)的乙酸乙酯溶液中进行涂布。将各盖在溶液中保持大约 5 秒钟,使其在室温下风干过夜,然后将其放置于缝合线盘上。各盖上存在的三氯生的量大概是干燥盖总重的 2-3% (以重量计)。将缝合线组件(各含有缝合线、缝合线盘和负载三氯生的纸盖)排放在可剥离的箔包装材料(即,乙基丙烯酸涂覆的铝箔复合材料)中形成的分离腔室内,在包装材料的一个开放端的安装有 TYVEK® 透气口以便使气体、水蒸汽和环氧乙烷经其进入包装材料中腔室的内部。然后对缝合线组件灭菌,其方便地适宜将缝合线组件置于足以将有效量抗微生物剂从抗微生物剂源(即负载三氯生的纸盖)蒸发转移至缝合线的时间、温度和压力条件下。灭菌步骤完成后,密封各个腔室并将透气孔有效地排除在外从而形成其中含有缝合装置的密封包装。然后从包装中取出缝合线,将其应用于抑制实验区。

[0043] 下表中包含的数据获自对缝合线实施的抑制实验区,所述实验采用金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 ;耐甲氧苯青霉素表皮葡萄球菌 ATCC 51625、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)

ATCC 8739、耐万古霉素屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) ATCC 700221, 或无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) ATCC 624 (在胰蛋白酶大豆液体培养基中 37°C 生长 24 小时) 进行攻击。在无菌 0.85% 盐水中稀释培养物从而产生浓度为大约 1,000,000cfu (菌落形成单位) 每毫升的接种物。对于每种攻击生物体, 将缝合线在无菌条件下切为 5cm 的片段。将片段置于分开的具有 0.1mL 接种物的无菌培养皿。将胰蛋白酶大豆琼脂注入培养皿, 然后将培养皿在 37°C 孵育 48 小时。以缝合线至可视生长的距离读出抑制区。

[0044]

	微生物	n	最小	最大	平均
实施例 1	金黄色葡萄球菌	8	15	19	16
		8	6	9	7

[0045] n = 实验样本数量

[0046] 实施例 2

[0047] 除缝合线为 PDS®II 缝合线 (商业上获自 Ethicon, Inc. 的单丝聚二氧六环酮缝合线) 和纸盖通过将各盖浸在包含 10% 三氯生 (以重量计) 的乙酸乙酯溶液中进行涂布之外, 该实施例与实施例 1 相同。

[0048]

	微生物	n	最小	最大	平均
实施例 2	无乳链球菌	3	0	4	2
	金黄色葡萄球菌	3	NCP	NCP	NCP
	大肠杆菌	3	11	20	15

[0049] NCP = 培养板上无菌落

[0050] 实施例 3

[0051] 除缝合线为 PROLENE® 缝合线 (商业上获自 Ethicon, Inc. 的单丝聚丙烯缝合线) 和纸盖通过将各盖浸在包含 10% 三氯生 (以重量计) 的乙酸乙酯溶液中进行涂布之外, 该实施例与实施例 1 相同。

[0052]

	微生物	n	最小	最大	平均
实施例 3	无乳链球菌	3	0	0	0
	金黄色葡萄球菌	3	17	20	18
	大肠杆菌	3	0	6	2

[0053] 实施例 4-5

[0054] 除了将包含 1.1% (实施例 4) 或 5.6% (实施例 5) 的三氯生 (以重量计), 15%

的乙交酯和丙交酯共聚物（以重量计），以及剩余为乙酸乙酯的溶液代替负载三氯生的纸盖而用作抗微生物剂源之外，这些样本的制备与实施例 1 的制备相同。将 0.5ml 的这些溶液置于在可剥离的箔包装材料中形成的隔开的腔室内（即在各缝合装置下），然后使其在室温下干燥过夜，从而在实施例 4 中各腔室中具有 5mg 三氯生，而在实施例 5 中各腔室中具有 25mg 三氯生。然后缝合线组件（各具有盘绕在聚丙烯盘中并用纸盖覆盖的 27" 缝合线）置于腔室中，随后灭菌。

[0055]

	微生物	实验 1	实验 2	实验 3
实施例 4	金黄色葡萄球菌	5	9	8
	表皮葡萄球菌	6	6	5
	屎肠球菌	0	0	0
	大肠杆菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0
实施例 5	金黄色葡萄球菌	16	13	15
	表皮葡萄球菌	15	20	16
	大肠杆菌	1	6	5
	屎肠球菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0

[0056] 实施例 4 和 5 显示出使用位于箔腔室中的抗微生物剂贮器是生成这样的产品的优选方法，所述产品在用金黄色葡萄球菌和表皮葡萄攻击时能呈现出抑制区。下表显示了获自组织通过试验的数据，该试验中采用由实施例 5 所述步骤制备的缝合线。具体而言，将针手工与无菌缝合线相连，然后穿过生鸡胸十次来确定三氯生是否被除去。数据显示在将缝合线穿过组织后，用金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌攻击时，仍能保留显著的抑制区。

[0057]

	微生物	实验 1
实施例 5a	金黄色葡萄球菌	15
	表皮葡萄球菌	15
	大肠杆菌	0

[0058] 实施例 6-7

[0059] 除了缝合线是PDS®II缝合线之外，实施例 6 的制备与实施例 4 的制备相同，而实

施例 7 的制备与实施例 5 的制备相同。

[0060]

	微生物	实验 1	实验 2	实验 3
实施例 6	金黄色葡萄球菌	7	7	6
	表皮葡萄球菌	7	6	6
	大肠杆菌	0	0	0
	屎肠球菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0
实施例 7	金黄色葡萄球菌	12	14	22
	表皮葡萄球菌	14	18	18
	大肠杆菌	3	1	1
	屎肠球菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0

[0061] 实施例 6 和 7 显示出使用位于箔腔室中的抗微生物剂贮器是生成这样的产品的优选方法,所述产品在用金黄色葡萄球菌和表皮葡萄攻击时能呈现出抑制区。下表显示了获自组织通过试验的数据,该试验中采用由实施例 7 所述步骤制备的缝合线。具体而言,将针手工与无菌缝合线相连,然后穿过生鸡胸十次来确定三氯生是否被除去。数据显示在将缝合线穿过组织后,用金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌攻击时,仍能保留显著的抑制区。

[0062]

	微生物	实验 1
实施例 7a	金黄色葡萄球菌	13
	表皮葡萄球菌	15
	大肠杆菌	5

[0063] 实施例 8-10

[0064] 除了缝合线是染色VICRYL® Plus 缝合线,规格 5-0(由 90%乙交酯和 L-10%丙交酯制成的共聚物所构成的编织复丝抗微生物缝合线,三氯生被包含在乙交酯和丙交酯的共聚物与硬脂酸钙和乙酸乙酯组成的涂布混合液中,所述缝合线可商业上获自 Ethicon, Inc.),实施例 8 在涂布混合液中含有 1.0%的三氯生(以重量计);实施例 9 具有 2.0%;而实施例 10 具有 3.0%(根据涂布混合液的总重)之外,这些实施例与实施例 1 相同。

[0065]

	微生物	N	最小	最大	平均
实施例 8	金黄色葡萄球菌	8	16	19	18
	大肠杆菌	8	7	9	8
实施例 9	金黄色葡萄球菌	8	15	21	18
	大肠杆菌	8	7	9	8
实施例 10	金黄色葡萄球菌	8	15	20	17
	大肠杆菌	8	7	10	8

[0066] 实施例 11-12

[0067] 除了缝合线是染色VICRYL® Plus 缝合线（规格 2-0），涂布混合液中三氯生为 2%（以重量计）之外，本实施例与实施例 4-5 相同。

[0068]

	微生物			
实施例 11	金黄色葡萄球菌	17	14	14
	表皮葡萄球菌	15	15	15
	大肠杆菌	1	1	0
	屎肠球菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0
实施例 7	金黄色葡萄球菌	> 25	25	20
	表皮葡萄球菌	> 25	> 25	20
	大肠杆菌	4	4	6
	屎肠球菌	0	0	0
	无乳链球菌	0	0	0

[0069] 实施例 13

[0070] 除了使用VICRYL®缝合线（规格 2-0 并染色）和抗微生物剂源是Tyvek®（透气性带）之外，本实施例与实施例 1 相同。Tyvek 带的一侧可手工涂布包含 20%三氯生（以重量计）的乙酸乙酯。将缝合线组件（各含有缝合线、聚丙烯缝合线盘和纸盖）放置在可剥离的箔包装材料中形成的分离腔室内，在包装材料的一个开放端的安装有负载三氯生的TYVEK®透气带以便使气体、水蒸汽和环氧乙烷经其进入包装材料中腔室的内部。然后

对缝合线组件灭菌。灭菌步骤完成后,密封各个腔室并将透气孔有效地排除在外从而形成其中含有缝合装置的各个密封的包装。而后,从包装中取出缝合线然后置于抑制试验区。从各个缝合线取三个样本;当用金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌进行试验时,所有样本均表现出抑制区。

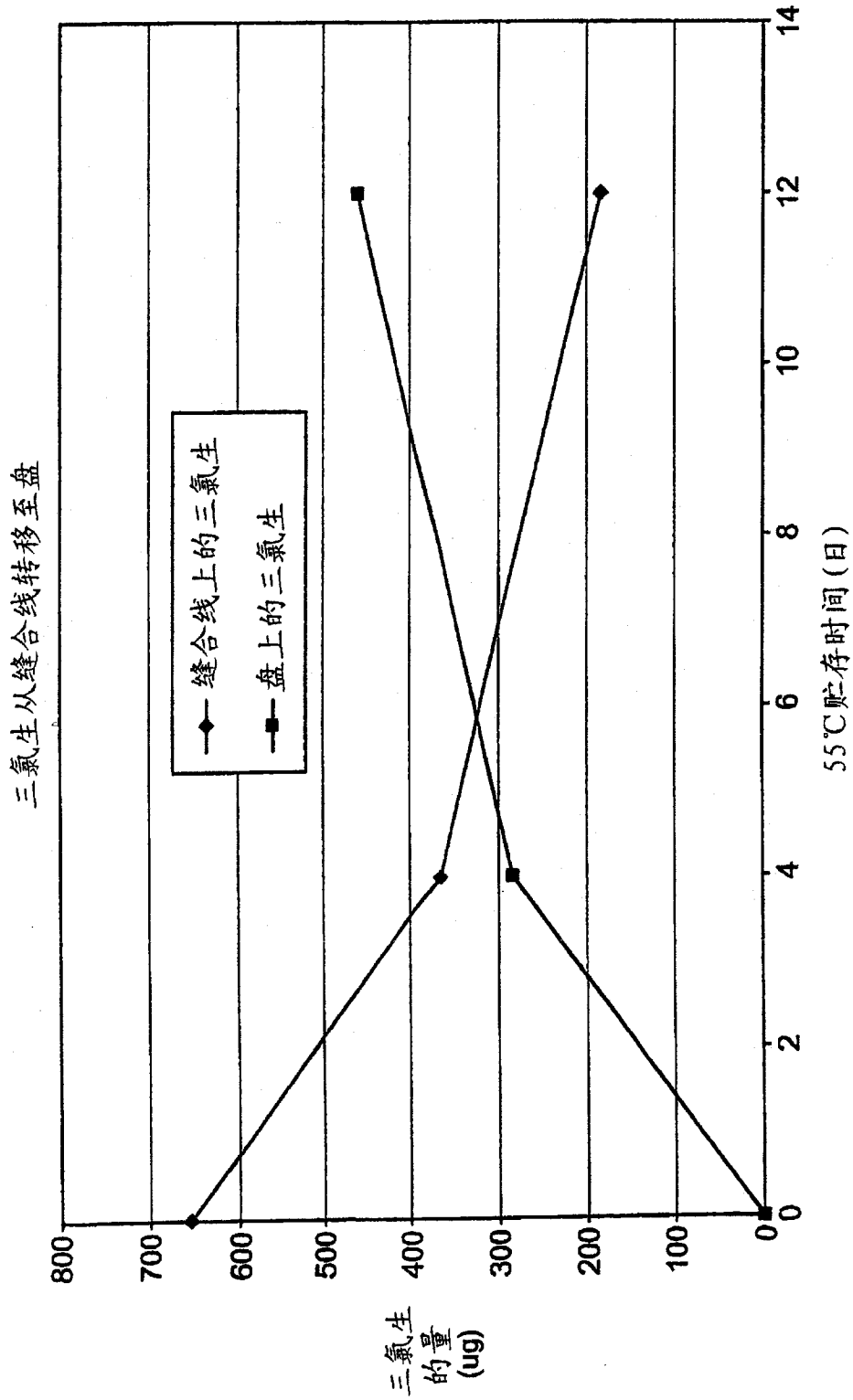


图 1