



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106725679 B

(45)授权公告日 2018.01.30

(21)申请号 201611216405.4

(22)申请日 2016.12.26

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106725679 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(73)专利权人 北京博辉瑞进生物科技有限公司  
地址 102600 北京市大兴区中关村科技园  
区大兴生物医药产业基地药谷一号国  
际研发孵化园6#厂房西侧

(72)发明人 赵博 李学军 王洪权 赵延瑞  
费福垒 张晋辉 孙丹丹

(74)专利代理机构 宁波市鄞州甬致专利代理事  
务所(普通合伙) 33228  
代理人 代忠炯

(51)Int.Cl.

A61B 17/072(2006.01)

A61B 17/115(2006.01)

A61L 31/14(2006.01)

A61L 31/00(2006.01)

审查员 张莉平

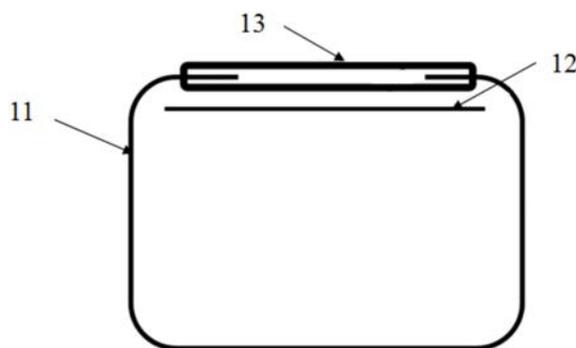
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

一种吻/闭合口加固修复组合件及其制备和  
使用方法

(57)摘要

本发明涉及医疗器械的技术领域,公开了一  
种吻/闭合口加固修复组合件,它包括加固修复  
部、保护部和连接线,所述连接线将所述加固修  
复部的两端可拆卸连接,所述保护部穿插于加固  
修复部的两端围合成的空间内,同时也提供了本  
发明吻/闭合口加固修复组合件的制备和使用方  
法。本发明的吻/闭合口加固修复组合件不仅  
能够为待处理组织提供足够的强度,防止缝合口  
撕裂,而且免疫原性很低或近无,具有较低的致  
病性和高的生物相容性,且保留了大量的促进  
组织修复的有益成分。



1. 一种吻/闭合口加固修复组合件,其特征在于:该吻/闭合口加固修复组合件包括加固修复部、保护部和连接线,所述连接线将所述加固修复部的两端可拆卸连接,所述保护部穿插于加固修复部的两端围合成的空间内;所述可拆卸连接具体是指:所述加固修复部的两端沿边缘的对应位置处设有至少一个孔对,每个所述孔对均包括分别位于所述加固修复部两端的线孔,单股或多股的所述连接线穿过所述线孔形成可拆卸的编织网状结构;所述编织网状结构为以下编织网状结构中的任一种:

第一种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第一自由段、互相连接的 $n$ 个第一半开放段、拉动段、保持段、锁定段、第一释放段,每个所述第一半开放段所围成的绳套整体连通所述孔对的两个线孔,所述第一半开放段的开口端位于所述加固修复部的同一端,所述锁定段穿过所述第一半开放段围成的绳套;由编织起始端到编织末端,第一个所述第一半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第一自由段连接,第 $n$ 个所述第一半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述拉动段的一端连接,所述拉动段的另一端与所述保持段的一端连接,所述保持段的另一端与所述锁定段的一端连接,所述锁定段的另一端与所述第一释放段连接;

第二种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第二自由段、互相串接的 $n$ 个第二半开放段、第二释放段;由编织起始端到编织末端,第一个所述第二半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第二自由段连接,第 $n$ 个所述第二半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述第二释放段连接,每个所述第二半开放段均穿过位于所述加固修复部同一端的线孔,且从第二个第二半开放段起,每个所述第二半开放段所围成的绳套整体穿过其前一个第二半开放段所围成的绳套;

第三种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第三自由段、互相连接的 $2n$ 个第三半开放段、第三释放段;由编织起始端到编织末端,第一个所述第三半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第三自由段连接,第 $2n$ 个所述第三半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述第三释放段连接,所述编织网状结构的编织方式为沿着所述加固修复部上的线孔依次进行蛇形编织,且从第二个第三半开放段起,围成每个所述第三半开放段的绳线与其前一个所述第三半开放段所围成的绳套交织。

2. 根据权利要求1所述的吻/闭合口加固修复组合件,其特征在于:所述加固修复部的材料为无免疫原性且可体内降解的材料,所述保护部的材料为合成高分子材料、陶瓷材料、金属材料、特卫强纸、医用合成纸中的一种或多种组合,所述连接线材料为医疗可用线。

3. 根据权利要求1所述的吻/闭合口加固修复组合件,其特征在于:所述保护部为平面片状或曲面片状,所述保护部的厚度为 $50\sim 10000$ 微米,所述保护部的长度大于所述加固修复部的长度。

4. 权利要求1所述的一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,该制备方法包括在无菌条件下,将所述连接线编织在所述加固修复部上,再组装上所述保护部,即得所述吻/闭合口加固修复组合件,其特征在于:所述加固修复部的制备方法包括以下步骤:

(1) 原料选择与初处理:选取小肠粘膜下层组织材料,剔除淋巴组织,用水冲洗至表面无污渍,筛网过滤;

(2) 风险处理:用过氧乙酸-乙醇溶液浸泡步骤(1)筛网过滤后的小肠粘膜下层组织,筛网过滤;

(3) 免疫原去除:将所述步骤(2)风险处理后的小肠粘膜下层组织与浓度为3~6mol/L, 体积为所述步骤(2)风险处理后的小肠粘膜下层组织体积20~30倍的氯化钠溶液混合,于-25~-20℃冷冻,0.5~1.5小时后取出,置于35~40℃同浓度氯化钠溶液中融化,反复冷冻-融化3~5次后,清洗去除氯化钠;

(4) 固定:选择带有针底板、盖板与重物的特定模具,将步骤(3)免疫原去除后的小肠粘膜下层组织平铺于带针底板上,盖上盖板,重物挤压,让水分溢出,得半成品;

(5) 真空冷冻干燥:对半成品进行真空冷冻干燥,切割成特定形状,得干燥的所述加固修复部;

(6) 灭菌解析:对步骤(5)中的加固修复部进行灭菌,灭菌条件:温度35~40℃,保温时间3.5~4.5小时,湿度30~70%,环氧乙烷的浓度为300~1000mg/L,灭菌时间3.5~4.5小时,再在通风的解析室中解析,温度控制在15~25℃之间,时间10~20天,得所述加固修复部区的成品。

5. 根据权利要求4所述的一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)使用的过氧乙酸-乙醇溶液中过氧乙酸体积浓度0.1~5%、乙醇体积浓度5~40%,所述过氧乙酸-乙醇溶液与猪小肠粘膜下层组织体积比例为20~40:1,浸泡时间2~4小时、温度10~40℃。

6. 根据权利要求4所述的一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)中的清洗去除氯化钠具体包括:用pH值为6~8、体积为所述步骤(2)筛网过滤后的小肠粘膜下层组织体积20~40倍的PBS溶液超声清洗,清洗温度10~40℃、每次清洗10~30分钟,多次清洗直至小肠粘膜下层组织和PBS溶液的混合溶液pH值为6~8,得到PBS溶液清洗后的小肠粘膜下层组织,再用注射用水超声清洗,在温度10~40℃清洗,直至小肠粘膜下层组织和注射用水的混合溶液的检测电导率为0~1 uS/cm。

7. 根据权利要求4所述的一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,其特征在于:所述步骤(5)真空冷冻干燥条件依次为:预冻至-40~-50℃,保温1~2小时;调节温度至-10~-20℃,保温5~7小时;调节温度-5~-4℃,保温1.5~2.5小时;调节产品温度20~30℃,保温3.5~4.5小时。

## 一种吻合/闭合口加固修复组合件及其制备和使用方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械的技术领域,具体地是一种吻合/闭合口加固修复组合件及其制备和 使用方法。

### 背景技术

[0002] 外科加固装置因其可以在同一时间快速的切割和与密闭病人体内的组织器官,相比于 常规手术的先用手术刀/剪切开,在很大程度上减少了此类手术过程的风险,并缩短了手术 时间,因而在外科手术上有非常广泛的应用。一般外科加固装置有一个颌式结构,通常包 括两个分开的臂,内部的面为工作面。第一条臂优选为钉仓臂,具有钉仓面,包括两条或 多条钉线,第二条臂优选为钉砧臂,具有钉砧面。外科加固装置可以带有或不带具有切 割作用的切割装置。

[0003] 在典型的吻合器手术中,两个吻合臂定位到预切组织然后紧紧的锁在一起。使用者通 过一个动作过程操作吻合器,同步完成了将两条或两条以上钉线缝合到组织上并在缝 合线 的中间位置形成一条切割线。以这种方式,操作者可是同步完成对组织的快速缝合 和切割。此过程比常规手术中使用手术剪/刀切割,然后再用缝合线的在切口处缝合的过 程要快得 多。此种手术好处就是:创口出血时间减少,整个手术的时间缩短,因而病人护理 得到明 显提高。

[0004] 在某些手术中,直接使用裸钉,就是吻合钉直接与病人的组织接触是行得通的。因 为 在愈合之前,病人完整的组织本身就可以防止吻合钉从组合中脱离,并补偿裂缝。然而, 对另外一些手术,病人需要缝合的组织实在是太脆弱了,难以把吻合钉固定在相应的位置。 比如,肺部的手术,一些发生特殊病变的肺组织,需要吻合的组织是很脆弱的,极端情况 下,未经保护的吻合线容易发生全线撕裂。随着在病变的肺组织手术中使用外科加固设备 的日益广泛,采取措施保护脆弱的组织免于被吻合钉撕裂或在外科缝合过程中被撕裂已经 变得越来越重要。再者,当吻合器被用到的时候,吻合钉周围的渗漏问题也需要考虑解决。

[0005] 一种已知的保护措施是使用增强或加固材料,就是加固材料与病人组织都在吻合 器的 两臂之间使用。通常的情况下,第一步,加固材料以某种方式应用于外科缝合器的臂 上, 然后外科缝合器再用于缝合以保护病人的组织。

[0006] 国内临床上用到的加固材料以合成材料(如聚丙烯材料、聚乳酸材料等)为主。然 而 生物可降解的材料因其不会成为永久异物,而表现出明显的优势,其中以聚乳酸材料材 质 的奈维(NEOVEIL)最为突出。然而这些合成材料无法帮助创面(钉孔和与切面)愈合。

[0007] 现代医用植入材料的发展方向是可降解、具有主动诱导组织再生的生物材料。近 来兴 起的一系列由动物组织或器官通过脱细胞并去除免疫致病原而得到的植入材料,如 脱细胞 心包,脱细胞真皮基质等,具有可降解、低免疫原、本身和降解物产物均有良好的生 物相 容性等优势。研究发现细胞外基质材料(ECM)能够为组织修复提供良好的微环境,具 有 诱导细胞分化、促进细胞生长的作用。

## 发明内容

[0008] 本发明所要解决的技术问题是：提供一种吻/闭合口加固修复组合件，其不仅能够为待处理组织提供足够的强度，防止缝合口撕裂，而且免疫原性很低或近无，具有较低的致病性和高的生物相容性，且保留了大量的促进组织修复的有益成分。

[0009] 本发明所采取的技术方案是：提供一种吻/闭合口加固修复组合件包括加固修复部、保护部和连接线，所述连接线将所述加固修复部的两端可拆卸连接，所述保护部穿插于加固修复部的两端围合成的空间内。

[0010] 吻/闭合口为胃吻/闭合口，食道吻/闭合口，十二指肠吻/闭合口，小肠吻/闭合口，肺切除术后残端闭合口，支气管残端吻/闭合口，胆道吻/闭合口，胰腺切除术后残端闭合口，结直肠吻/闭合口，血管吻/闭合口。

[0011] 作为优选，所述加固修复部的材料为无免疫原性且可体内降解的材料，具有三维网状多孔结构，能够加固吻/闭合口，与吻/闭合器配套使用，也可以为包含非交联型胶原纤维、粘多糖、生长因子和糖蛋白的片状除抗原动物源细胞外基质材料。其中，胶原纤维为包含I型、III型、IV型和/或VI型胶原的组合物，粘多糖为包含硫酸软骨素和/或透明质酸的组合物，生长因子为包含血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和/或转化生长因子的组合物，除抗原动物源细胞外基质材料是除抗原粘膜下层基质材料、心包基质材料或真皮基质材料或除抗原小肠粘膜下层基质材料，细胞外基质材料可以是采用哺乳动物组织为原料，经风险处理、免疫原去除和/或灭菌工艺制成。

[0012] 保护部是为了方便将穿了线的加固修复片加载到吻合器的臂上，对编织网状结构给予保护而在连接线和加固修复部之间添加的隔离材料，并且保护部至少部分隔离连接线和闭合器的臂，防止在组装过程中闭合器的臂对连接线的拉扯和损伤。作为优选，保护部为平面片状或曲面片状，保护部的长度可以大于加固修复部的长度，但是其至少一部分应当位于所述加固修复部围成空间中。保护部伸出加固修复部围成空间的部分可以有助于手动撤出该保护部，也可以经弯折保护连接线，防止连接线发生磨损，保护部的材料为合成高分子材料、陶瓷材料、金属材料、特卫强纸、医用合成纸中的一种或多种组合。作为优选，所述的保护部的厚度是50~10000微米，优选100~600微米或300~350微米。

[0013] 所述可拆卸连接具体是指：所述加固修复部的两端沿边缘的对应位置处设有至少一个孔对，每个所述孔对均包括分别位于所述加固修复部两端的线孔，单股或多股的所述连接线穿过所述线孔形成可拆卸的编织网状结构。作为优选，所述连接线材料为医疗可用线，连接线编织成活结，以活结形式编织的编织网状结构，编织网状结构以线、结方式编织制成，活结形式包括连续活节和间断性活节，编织网状结构的孔隙率为75~90%。

[0014] 作为优选，所述编织网状结构为以下编织网状结构中的任一种：

[0015] 第一种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第一自由段、互相连接的n个第一半开放段、拉动段、保持段、锁定段、第一释放段，每个所述第一半开放段所围成的绳套整体连通所述孔对的两个线孔，所述第一半开放段的开口端位于所述加固修复部的同一端，所述锁定段穿过所述第一半开放段围成的绳套；由编织起始端到编织末端，第一个所述第一半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第一自由段连接，第n个所述第一半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述拉动段的一端连接，所述拉动段的另

一端与所述保持段的一端连接,所述保持段的另一端与所述锁定段的一端连接,所述锁定段的另一端与所述第一释放段连接;

[0016] 第二种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第二自由段、互相串接的  $n$  个第二半开放段、第二释放段;由编织起始端到编织末端,第一个所述第二半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第二自由段连接,第  $n$  个所述第二半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述第二释放段连接,每个所述第二半开放段均穿过位于所述加固修复部同一端的线孔,且从第二个第二半开放段起,每个所述第二半开放段所围成的绳套整体穿过其前一个第二半开放段所围成的绳套;

[0017] 第三种所述编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第三自由段、互相连接的  $2n$  个第三半开放段、第三释放段;由编织起始端到编织末端,第一个所述第三半开放段的开口处靠近编织起始端的一端与所述第三自由段连接,第  $2n$  个所述第三半开放段的开口处靠近编织末端的一端与所述第三释放段连接,所述编织网状结构的编织方式为沿着所述加固修复部上的线孔依次进行蛇形编织,且从第二个第三半开放段起,围成每个所述第三半开放段的绳线与其前一个所述第三半开放段所围成的绳套交织。

[0018] 本发明的吻/闭合口加固修复组合件,与现有技术相比具有以下优点:本发明吻/闭合口加固修复组合件免疫原性很低或近无,也能够避免很多的因外源细胞引入而导致的免疫致病反应,具有较低的致病性和高的生物相容性,且保留了大量的促进组织修复的有益成分。

[0019] 本发明的还提供了一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,该制备方法获得的一种吻/闭合口加固修复组合件安全性高、使用方便。

[0020] 本发明所采取的技术方案是:提供一种吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,该制备方法包括在无菌条件下,将所述连接线编织在所述加固修复部上,再组装上所述保护部,即得所述吻/闭合口加固修复组合件,其特征在于:所述加固修复部的制备方法包括以下步骤:

[0021] (1) 原料选择与初处理:选取小肠粘膜下层组织材料,剔除淋巴组织,用水冲洗至表面无污渍,筛网过滤;

[0022] (2) 风险处理:用过氧乙酸-乙醇溶液浸泡步骤(1)筛网过滤后的小肠粘膜下层组织,筛网过滤;

[0023] (3) 免疫原去除:将所述步骤(2)风险处理后的小肠粘膜下层组织与浓度为  $3\sim 6\text{mol/L}$ 、体积为所述步骤(2)风险处理后的小肠粘膜下层组织体积  $20\sim 30$  倍的氯化钠溶液混合,于  $-25\sim -20^\circ\text{C}$  冷冻,  $0.5\sim 1.5$  小时后取出,置于  $35\sim 40^\circ\text{C}$  同浓度氯化钠溶液中融化,反复冷冻-融化  $3\sim 5$  次后,清洗去除氯化钠,筛网过滤;

[0024] (4) 固定:选择带有针底板、盖板与重物的特定模具,将步骤(3)免疫原去除后的小肠粘膜下层组织平铺于带针底板上,盖上盖板,重物挤压,让水分溢出,得半成品;

[0025] (5) 真空冷冻干燥:对半成品进行真空冷冻干燥,切割成特定形状,得干燥的所述加固修复部;

[0026] (6) 灭菌解析:对步骤(5)中的加固修复部采用环氧乙烷灭菌,灭菌条件:温度  $35\sim 40^\circ\text{C}$ ,保温时间  $3.5\sim 4.5$  小时,湿度  $30\sim 70\%$ ,环氧乙烷的浓度为  $300\sim 1000\text{mg/L}$ ,灭菌时间  $3.5\sim 4.5$  小时,再在通风的解析室中解析,温度控制在  $15\sim 25^\circ\text{C}$  之间,时间  $10\sim 20$  天,得

所述加固 修复部的成品。

[0027] 灭菌方式还可以采用辐射灭菌、干热灭菌、温湿灭菌和/或气体灭菌。

[0028] 作为优选,所属步骤(2)使用的过氧乙酸-乙醇溶液中过氧乙酸体积浓度0.1~5%、乙醇体积浓度5~40%,所述过氧乙酸-乙醇溶液与猪小肠粘膜下层组织体积比例为20~40:1,浸泡时间2~4小时、温度10~40℃。

[0029] 作为优选,所述步骤(3)中的清洗具体包括:用pH值为6~8、体积为所述步骤(2)筛网过滤后的小肠粘膜下层组织体积20~40倍的PBS溶液超声清洗,清洗温度10~40℃、每次清洗10~30分钟,多次清洗直至小肠粘膜下层组织和PBS溶液的混合溶液pH值为6~8,得到PBS溶液清洗后的小肠粘膜下层组织,再用注射用水超声清洗,在温度10~40℃清洗,直至小肠粘膜下层组织和注射用水的混合溶液的检测电导率为0~1μS/cm。

[0030] 作为优选,所述步骤(5)真空冷冻干燥条件依次为:预冻至-40~-50℃,保温1~2小时;调节温度至-10~-20℃,保温5~7小时;调节温度-5~-4℃,保温1.5~2.5小时;调节产品温度20~30℃,保温3.5~4.5小时。

[0031] 本发明制备的吻/闭合口加固修复组合件的制备方法,与现有技术相比,不仅能够对待处理组织提供足够强度,纵向抗张强度可达24N以上,横向抗张强度可达15N以上,防止了吻/闭合口撕裂等,而且加固材料的组装及使用也极其简单易行且不易脱落,保证了外科手术过程的安全性和稳定性。本发明中提供的制备方法脱细胞处理后,细胞外基质的保留完整、连续,无细胞残留,能够为细胞的分化、生长提供良好的诱导“模板”和生长“土壤”,是创伤修复的良好基础,本发明方法制备的吻/闭合口加固修复组合件具有较低的致病性和较高生物相容性,且保留了大量促进组织修复的有益成分。

[0032] 本发明还提供了一种简单易于操作的吻/闭合口加固修复组合件的使用方法,该吻/闭合口加固修复组合件的使用极其简单易行且不易脱落,保证了外科手术过程的安全性和稳定性,提高了外科手术的效率。所述使用方法包括以下步骤:取与所述吻/闭合口加固修复组合件相配合的待加固装置,将待加固装置的待加固部位穿插于所述加固修复部围成的空间,撤出所述保护部,拉紧连接线使所述加固修复部紧固在待加固装置的待加固部位,完成吻/闭/缝合后,牵拉并抽离连接线。

## 附图说明

[0033] 图1是本发明加固修复片的HE染色切片;

[0034] 图2是本发明加固修复片的SEM照片;

[0035] 图3是本发明吻/闭合口加固修复组合件的第一种实施方式俯视示意图;

[0036] 图4是本发明吻/闭合口加固修复组合件的第二种实施方式俯视示意图;

[0037] 图5是本发明吻/闭合口加固修复组合件的第三种实施方式俯视示意图;

[0038] 图6是本发明吻/闭合口加固修复组合件的侧视示意图;

[0039] 图7是一种外科加固装置吻合器的示意图;

[0040] 图8是本发明吻/闭合口加固修复组合件安装到外科加固装置吻合器的钉砧臂和钉仓臂侧视图;

[0041] 其中,11.加固修复部,12.保护部,13.连接线,111.孔对,1311.第一自由段,1312.第一半开放段,1313.拉动段,1314.保持段,1315.锁定段,1316.第一释放段,1321.第二自

由段,1322. 第二半开放段,1323. 第二释放段,1331. 第三自由段,1332. 第三半开放段,1333. 第三释放段,2. 吻合器,21. 钉砧臂,22. 钉仓臂,23. 把手。

### 具体实施方式

[0042] 本发明提供一种吻/闭合口加固修复组合件及其制备和使用方法,为了帮助理解本发明的各个方面,提供以下实施例。需要说明的是,实施例是为了解释本发明,本发明并不为这些实施例所限制。原料的可以从猪或牛等物种获取,其中猪可以是基因纯合率50%以上的猪。下文以猪为例进行说明。

[0043] 实施例1:

[0044] 加固修复片的制备

[0045] 需要说明的是,加固修复片为本发明常用的加固修复部的成品之一。

[0046] 加固修复片可以按如下述方法制备:

[0047] (a) 原料选择与初处理:选择中国近交系五指山小型猪作为动物来源,动物品种的确 定采用专利ZL200510008994.2所规定的方法,取新鲜屠宰的中国近交系五指山小型猪的小 肠组织清洗洁净,分离出小肠粘膜下层组织,将小肠粘膜下层组织分割成规定尺寸,剔除 淋巴组织,用自来水冲洗1~3次,再用纯化水冲洗至表面无污渍,将冲洗后的小肠粘 膜下 层组织静置,筛网过滤。

[0048] (b) 风险处理:采用过氧乙酸-乙醇溶液浸泡(a)筛网过滤好的小肠粘膜下层组 织,该过程可在不锈钢桶中进行,过氧乙酸浓度采用0.1~5%,乙醇浓度采用5~40%,灭 活时 间2~4小时,溶液与小肠粘膜下层组织体积比为20~40:1,温度范围为10~40℃,筛 网过 滤;

[0049] (c) 免疫原去除:采用4mol/L浓度的氯化钠溶液,其与(b)处理后的小肠粘膜下层 组织体积比为20~30:1,于-20℃冷冻,约1小时后取出,置于37℃同浓度氯化钠溶液中融 化;反复冷冻-融化3~5次后,用纯水放置于超声波中清洗,把氯化钠清洗干净,筛网过滤;

[0050] (d) 清洗过程:采用pH值为6~8的PBS溶液清洗,温度10~40℃,溶液与(c)处 理后 的小肠粘膜下层组织体积比例为20~40:1,每次10~30分钟;清洗2~4次,检测pH 值为6~ 8,再用采用的注射用水清洗,温度范围为10~40℃,注射用水与猪小肠粘膜下层 组织材料 体积比为20~40:1,检测电导率为1 $\mu$ S/cm以下终止,清洗过程需在超声波清洗 机中进行;

[0051] (e) 固定:该步骤在模具上进行,模具由带针底板、盖板与重物三部分组成,需要根 据不同的规格尺寸选择不同的模具,将小肠粘膜下层组织平铺于带针底板上,产品上面覆 盖有不透气的不锈钢盖板,盖板的面积为最终裁剪的尺寸或更宽,不锈钢板上压5~10公 斤的重物,让水分从四周溢出,将多层半挤压好的小肠粘膜下层组织多层叠加,确保上下 层之间紧紧粘住,得半成品的加固修复片;

[0052] (f) 真空冷冻干燥:该过程需要在真空冷冻干燥机中进行,半成品的冷冻干燥工 艺需 要根据不同的设备重新确认,将模具平铺于真空冷冻干燥机中,关闭冻干室的门,打开 循环泵约1分钟,开启压缩机对冻干箱致冷,将产品预冻至-45℃,保温约1~2小时,开启真 空泵,调节产品温度约-15℃升华,约5~7小时后,调节产品温度0℃,保温2小时,调节 产品 温度25℃,保温4小时,真空冷冻干燥完成,得干燥的所述加固修复片;

[0053] (g) 成型:干燥的产品取出后,切割成固定的形状;将连接线组装或缝制到干燥产

品上,添加合适大小的特卫强纸为保险,采用双层特卫强包装袋包装,该过程需要无菌转运与操作;

[0054] (h) 灭菌解析:产品采用环氧乙烷灭菌,灭菌条件:温度40℃,保温时间4小时,湿度30~70%,环氧乙烷的浓度为300~1000mg/L,灭菌时间4小时;解析过程:通风的解析室中,温度控制在20℃之间,时间约14天,得所述加固修复片的成品。

[0055] 灭菌方式还可以采用辐射灭菌、干热灭菌、温湿灭菌和/或气体灭菌。

[0056] 实施例2:

[0057] 本发明加固修复片的效果验证实验

[0058] 优选在体内降解时间为1~3个月。加固修复片的力学性能包括破裂强度、缝合保持力和/或抗张强度。图1是加固修复片的HE染色切片;从图1可以看到HE染色后,通过光学显微镜对实施例1中的样品进行观察,可以看到本发明中提供的制备方法,细胞外基质的保留完整、连续,无细胞残留。

[0059] 通过扫描电子显微镜对样品进行观察,可以看到处理后得到小肠粘膜下层组织的细胞外基质片,胶原蛋白纤维完整、未发生破坏、无断裂,是一种相互交错的多孔网络状结构,研究已证明该结构能够为细胞的分化、生长提供良好的诱导“模板”和生长“土壤”,是创伤修复的良好基础。

[0060] 进一步对实施例1中的样品进行理化性能检测,检测项目为酸碱度、重金属含量和炽灼残渣,缝合抗拉强度,抗张强度。

[0061] a. 酸碱度:按照实施例1制备样品,依据GB/T 14233.1-2008中5.4.1规定的方法进行,样品检验液与空白对照液的PH值之差不超过1;

[0062] b. 重金属含量:按照实施例1制备样品,铅、铬按GB/T 14233.1-2008中5.9.1规定的原子吸收分光光度计法试验,汞、砷按GB/T 14233.1-2008中5.9.3规定的原子荧光光谱法试验,检测结果显示,重金属含量低于0.1μg/g。

[0063] c. 炽灼残渣:按照实施例1制备样品,按照《中华人民共和国药典》(2015年版四部)0841规定的方法测定,炽灼残渣为1.0%。

[0064] d. 缝合抗拉强度:按照实施例1制备样品,用3-0非吸收缝合线在修复片一端边缘2毫米处,将修复片的另一端和缝合线分别固定在拉力仪上,以20mm/min的速度进行拉伸,直到缝合点被撕裂,记录最大力值,结果显示,本发明方法制备的加固修复片最大值可达10N以上。

[0065] e. 抗张强度:按照实施例1制备样品,将样品裁剪成2cm×5cm尺寸,在相对湿度为40%-60%,温度为22℃±2℃的条件下放置2小时后进行试验。将试样两端固定在拉伸试验机的夹头上,以100mm/min的速度依次向外拉伸直到试样断裂,纵向试样和横向试样分别进行试验。最后的测定结果显示纵向抗张强度可达24N以上,横向抗张强度可达15N以上。

[0066] 对加固修复片进行了生物化学检测。

[0067] a. 细菌内毒素测定:按照实施例1制备样品,按GB/T 14233.2-2005规定的方法进行操作,结果显示细菌内毒素小于2EU/g。b. 细胞残留检查:取3个产品分别进行HE染色,每个切片选3个视野,在400倍光学显微镜下观察完整细胞数量除以3,结果显示,平均每个视野完整细胞数量为0。足以避免很多的因外源细胞引入而导致的免疫致病反应。

[0068] c. DNA残留量:按照实施例1制备样品,依据《中华人民共和国药典》(2015版四部)

3407规定的方法测定),采用荧光染色法检测实施例3所提供的样品的DNA残留量。结果显示,样品中的DNA残留量小于10pg/g。大大减弱受体对动物源DNA的免疫反应而造成的各种炎症反应,甚或由于DNA残留量已经低至如此而无明显的炎症反应发现。

[0069] d.  $\alpha$ -Gal清除率:按照实施例1制备样品,根据“医疗器械免疫原性评价方法第5部分:用M86抗体测定动物源性医疗器械中 $\alpha$ -Gal抗原清除率”的方法检测, $\alpha$ -Gal清除率为99.4%

[0070] d. IgA残留量:按照实施例1制备样品,取10个样品,取样,浸提,用猪免疫球蛋白A(IgA)定量检测试剂盒(ELISA)测试IgA残留量。结果显示,本发明样品的IgA残留量小于1 $\mu$ g/g。表示样品的免疫原性很低,或近无。

[0071] e. FGF-2保留量:按照实施例1制备样品,取10个样品,取样,浸提,用猪碱性成纤维细胞生长因子(FGF2)检测试剂盒测试FGF-2含量。结果显示,本发明样品的FGF-2保留量平均值为30.8ng/g $\pm$ 17.3ng/g。

[0072] f. VEGF保留量:按照实施例1制备样品,取10个样品,取样,浸提,用猪血管内皮细胞生长因子(VEGF)试剂盒测试VEGF含量。结果显示,本发明样品的VEGF保留量平均值为99.6ng/g $\pm$ 2.4ng/g。

[0073] g. 透明质酸(HA)保留量:按照实施例1制备样品,取10个样品,取样,浸提,用透明质酸检测试剂盒测试透明质酸(HA)含量。结果显示,本发明样品的透明质酸(HA)保留量平均值为332 $\mu$ g/g $\pm$ 231 $\mu$ g/g。

[0074] h. 硫酸氨基聚糖(sGAGs)保留量:按照实施例1制备样品,取10个样品,取样,浸提,用Biocolor硫酸氨基聚糖检测试剂盒测试硫酸氨基聚糖(sGAGs)含量。结果显示,本发明样品的硫酸氨基聚糖(sGAGs)含量平均值为7442 $\mu$ g/g $\pm$ 6393 $\mu$ g/g。

[0075] 生物学检测的结果表明本发明的加固修复片具有较低的致病性和高的生物相容性,且保留了大量的促进组织修复的有益成分。

[0076] 对吻合口加固修复片的生物学评价,检测项目包括细胞毒性、迟发型超敏反应、皮内反应。

[0077] a. 细胞毒性(MTT法):按照实施例1制备样品,取样,浸提(浸提比例参考GB/T16886.12 选择6cm<sup>2</sup>/mL,浸提介质为细胞完全培养基,浸提条件37 $^{\circ}$ C,24h),按照GB/T16886.5-2003(《医疗器械生物学评价第5部分体外细胞毒性试验》)中规定的试验方法检测,细胞毒性结果小于或等于1级。

[0078] b. 迟发型超敏反应:按照实施例1制备样品,取样,按照GB/T16886.10-2003(《医疗器械生物学评价第十部分刺激与迟发型超敏反应试验》)中的迟发型超敏反应封闭敷贴法进行检测,试验样品选用浸提液(极性浸提介质选生理盐水,非极性浸提介质选棉籽油,浸提比例选择6cm<sup>2</sup>/mL,浸提条件37 $^{\circ}$ C,72h),结果显示无迟发型超敏反应。

[0079] c. 刺激:按照实施例1制备样品,取样,按照GB/T16886.10-2003(《医疗器械生物学评价第十部分刺激与迟发型超敏反应试验》)中的皮内反应法进行检测,极性浸提介质选生理盐水,非极性浸提介质选棉籽油,浸提比例选择6cm<sup>2</sup>/mL,浸提条件37 $^{\circ}$ C,72h),结果显示试验样品与溶剂对照综合平均记分之差不大于1.0。

[0080] 吻合口加固修复片的体外模拟降解过程。按照实施例1制备样品,在环氧乙烷灭菌步骤控制灭菌参数使灭菌时间分别4h、5h、6h、7h、8h,获得的样品各组取10mg样品(裁剪

为长条状),置于2mL含0.2mg/mL蛋白酶K的PBS溶液中,并置于56℃水浴,每隔 15min拍照,并记录材料降解过程,直至材料全部溶解无固体体残留。结果灭菌4h、5h、6h、7h、8h的样品体外模拟降解时间分别为120min、90min、75min、60min、45min。

[0081] 加固修复片的血管生成效应及检查。取实施例1中制备的样品6个,为试验组;选用商用伤口修补材料“巴德BARD”补片(BARD)为对照组,也取6个。实施例1中制备的样品使用前经低温环氧乙烷灭菌,BARD选用已灭菌且无菌转运的类型。12个样品分别取1×1.5cm的块植入大鼠的皮下,3周后用微血管荧光造影的方法定量评估每个样品的血管生成效应。其中三个BARD和三个自制植入体,用明胶墨汁灌注法,通过计算样品中血管的直径、密度、面积等,定量检测样品中的血管容量。另外三个BARD和自制植入体,用切片和H&E染色法进行组织学研究,以表征细胞生长情况。

[0082] 微血管荧光造影的结果表明所有的植入体均有血管生成效应。BARD的血管生长情况明显低于自制补片,在所研究的6个植入体中仅有一块儿观察到血管长入。血管容量的研究结果显示BARD植入体远远低于实验组。组织学研究的结果也与微血管荧光造影和明胶墨汁灌注的结果一致,实验组有明显的纤维血管长入,表现出显著的功能重建证据效应;而对照组BARD植入体仅观察到极微量的纤维血管长入。

[0083] 结合附图进一步分别说明本发明的三种编织网状结构吻/闭合口加固修复组合件中及其使用方法。

[0084] 实施例3:

[0085] 第一种编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第一自由段1311、互相连接的多个第一半开放段1312、拉动段1313、保持段1314、锁定段1315和第一释放段1316,第一半开放段1312的数量可与所述孔对111的数量相同,每个第一半开放段1312所围成的绳套整体连通孔对111的两个线孔,第一半开放段1312的开口端位于加固修复部11的同一端,锁定段1315穿过第一半开放段1312围成的绳套;由编织起始端到编织末端,第一个第一半开放段1312的开口处靠近编织起始端的一端与第一自由段1311连接,最后一个第一半开放段1312的开口处靠近编织末端的一端与拉动段1313的一端连接,拉动段1313的另一端与保持段1314的一端连接,保持段1314的另一端与锁定段1315的一端连接,锁定段1315的另一端与第一释放段1316连接。

[0086] 连接线13按照上述第一种编织网状结构进行编织后,将保护部12穿插入加固修复部11的两端围合成的空间内,成为连接线13处于偏松散状态的吻/闭合口加固修复组合件,然后将偏松散的吻/闭合口加固修复组合件套在吻合器2的钉砧臂21和/或钉仓臂22上,且使编织网状结构和与编织网状结构相贴合的保护部12处在钉砧臂21和/或钉仓臂22的非工作面上,撤出保护部12;然后在第一自由段1311、保持段1314和第一释放段1316不动的情况下,拉紧拉动段1313使吻/闭合口加固修复组合件紧固在钉砧臂21和/或钉仓臂22上,使第一释放段1316处于吻合器2的把手23附近,进而使用附有加固修复功能的吻合器2进行吻/闭/缝合操作;在完成吻/闭/缝合后,牵拉第一释放段1316,将连接线13抽离。

[0087] 实施例4:

[0088] 第二种编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第二自由段1321、互相串接的n个第二半开放段1322、第二释放段1323,第二半开放段1322的数量可与孔对111的数量相同;由编织起始端到编织末端,第一个第二半开放段1322的开口处靠近编织起始端的

一端与第二自由段1321连接,第n个第二半开放段1322的开口处靠近编织末端的一端与第二释放段1323连接,每个第二半开放段1322均穿过位于加固修复部11同一端的线孔,且从第二个第二半开放段起,每个第二半开放段1322所围成的绳套整体穿过其前一个第二半开放段1322所围成的绳套。

[0089] 连接线13按照上述第二种编织网状结构进行编织后,将保护部12穿插入加固修复部11的两端围合成的空间内,成为连接线13处于偏松散状态的吻/闭合口加固修复组合件,然后将偏松散的吻/闭合口加固修复组合件套在吻合器2的钉砧臂21和/或钉仓臂22上,且使编织网状结构和与编织网状结构相贴合的保护部12处在钉砧臂21和/或钉仓臂22的非工作面上,撤出保护部12;然后在第二自由段1321和第二释放段1323不动的情况下,拉紧第n个第二半开放段1322所围成的绳套使吻/闭合口加固修复组合件紧固在钉砧臂21和/或钉仓臂22上,使第二释放段1323处于吻合器2的把手23附近,进而使用附有加固修复功能的吻合器2进行吻/闭/缝合操作;在完成吻/闭/缝合后,牵拉第二释放段1323,将连接线13抽离。

[0090] 实施例5:

[0091] 第三种编织网状结构由编织起始端到编织末端依次分为第三自由段1331、互相连接的2n个第三半开放段1332、第三释放段1333,第三半开放段1332的数量可为孔对111的数量两倍;由编织起始端到编织末端,第一个第三半开放段1332的开口处靠近编织起始端的一端与第三自由段1331连接,第2n个第三半开放段1332的开口处靠近编织末端的一端与第三释放段1333连接,编织网状结构的编织方式为沿着加固修复部11上的线孔依次进行蛇形编织,且从第二个第三半开放段起,围成每个第三半开放段1332的绳线与其前一个第三半开放段1332所围成的绳套交织。

[0092] 连接线13按照上述第三种编织网状结构进行编织后,将保护部12穿插入加固修复部11的两端围合成的空间内,成为连接线13处于偏松散状态的吻/闭合口加固修复组合件,然后将偏松散的吻/闭合口加固修复组合件套在吻合器2的钉砧臂21和/或钉仓臂22上,且使编织网状结构和与编织网状结构相贴合的保护部12处在钉砧臂21和/或钉仓臂22的非工作面上,撤出保护部12;然后在第三自由段1331和第三释放段1333不动的情况下,拉紧第2n个第三半开放段1332所围成的绳套使吻/闭合口加固修复组合件紧固在钉砧臂21和/或钉仓臂22上,使第三释放段1333处于吻合器2的把手23附近,进而使用附有加固修复功能的吻合器2进行吻/闭/缝合操作;在完成吻/闭/缝合后,牵拉第三释放段1333,将连接线13抽离。

[0093] 本发明实施例中运用了外科手术中常用的吻合器作为说明,常用缝钉为钛、镁、铝或其他可吸收材质,但是也可以运用于吻/闭合器为线性吻/闭合器或环形吻/闭合器等其他类型的吻/闭合器。

[0094] 需要说明的是,本发明实施例及附图中的编织网状结构仅作为示例,但是实际操作中需根据吻/闭合口加固修复组合件的实际长度、紧固强度以及与之相配合的吻/闭/缝合装置特点将该编织网状结构扩展到每侧更多个线孔或孔对的情况。

[0095] 以上就本发明较佳的实施例作了说明,但不能理解为是对权利要求的限制。本发明不仅局限于以上实施例,其具体结构允许有变化,凡在本发明独立要求的保护范围内所作的各种变化均在本发明的保护范围内。

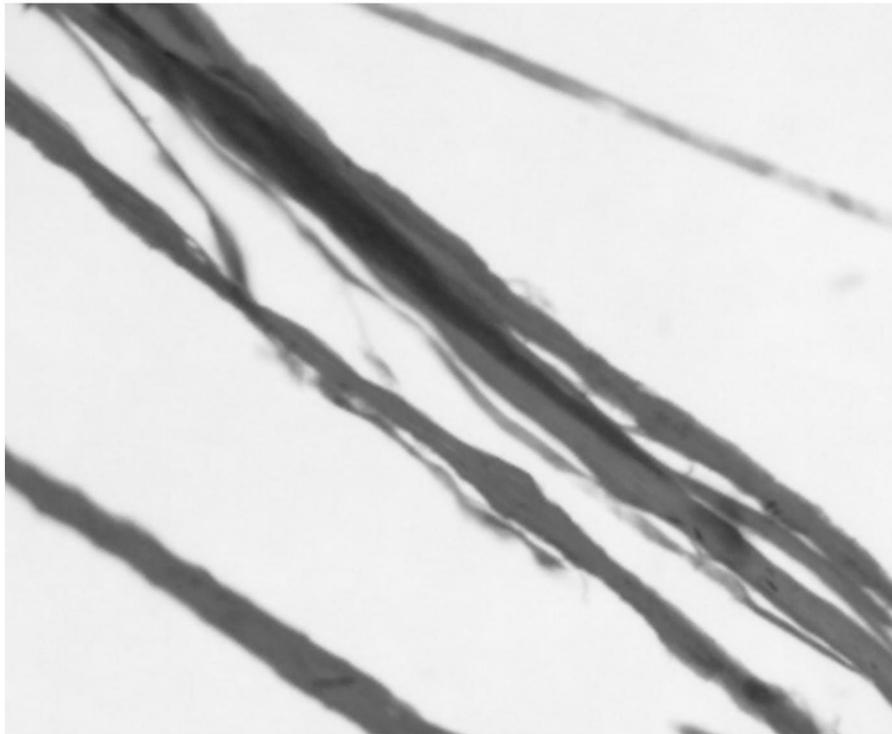


图1

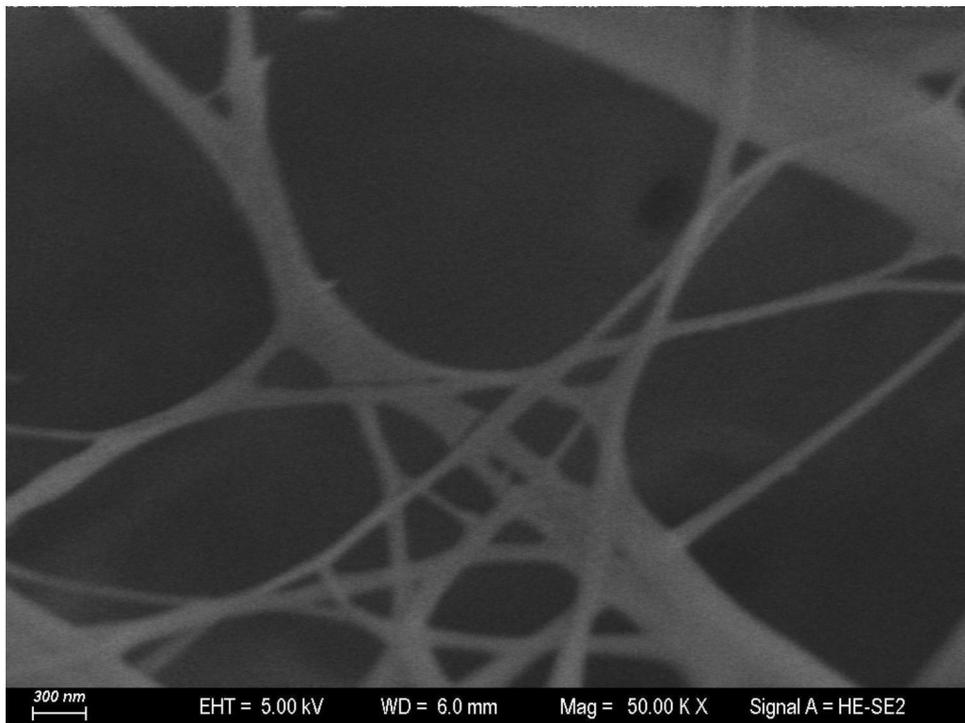


图2

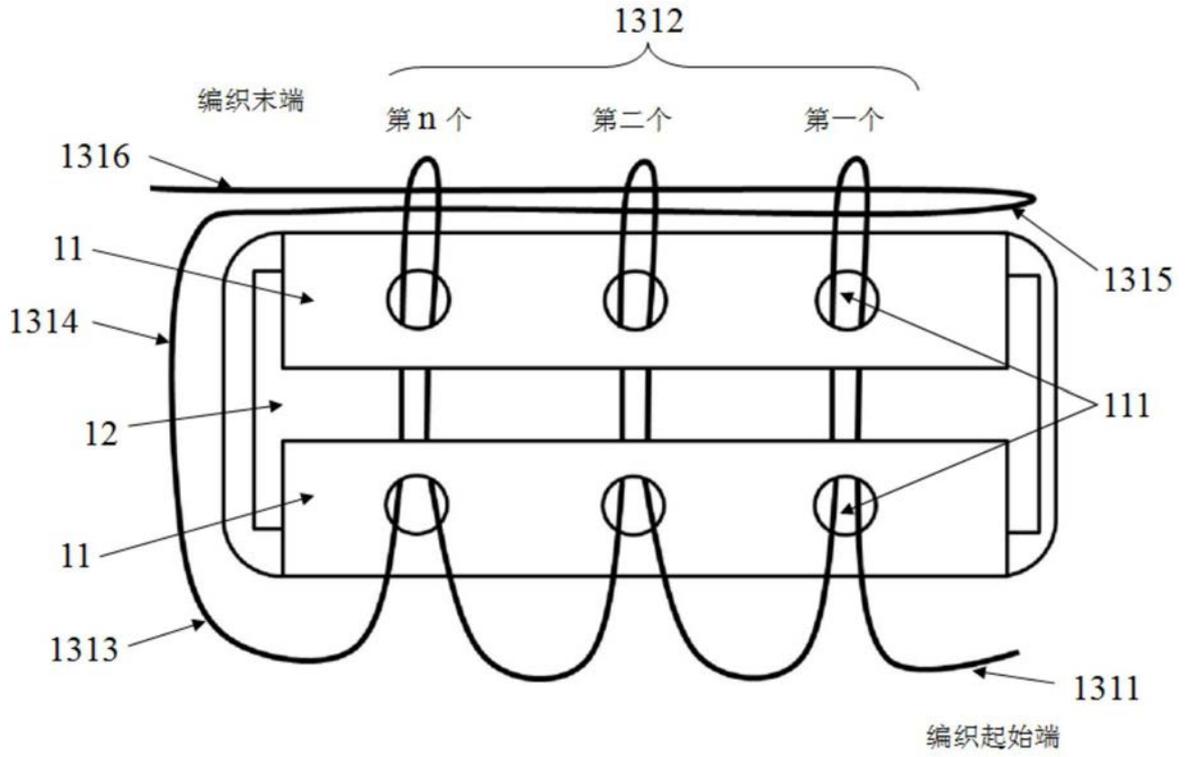


图3

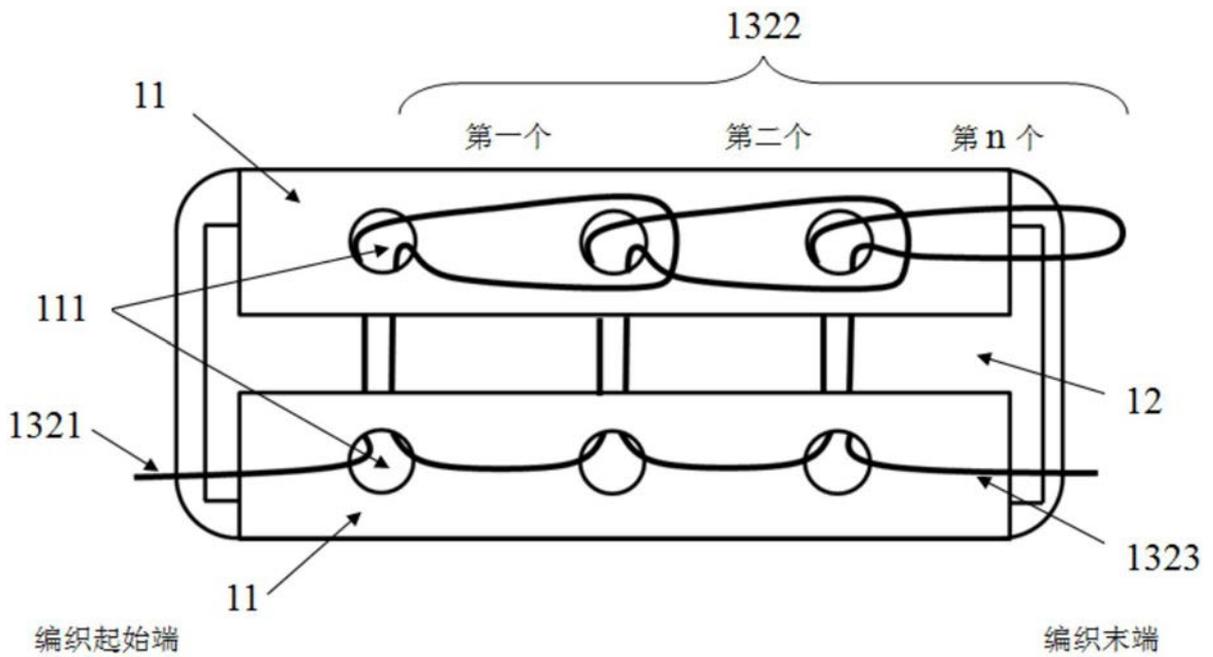


图4

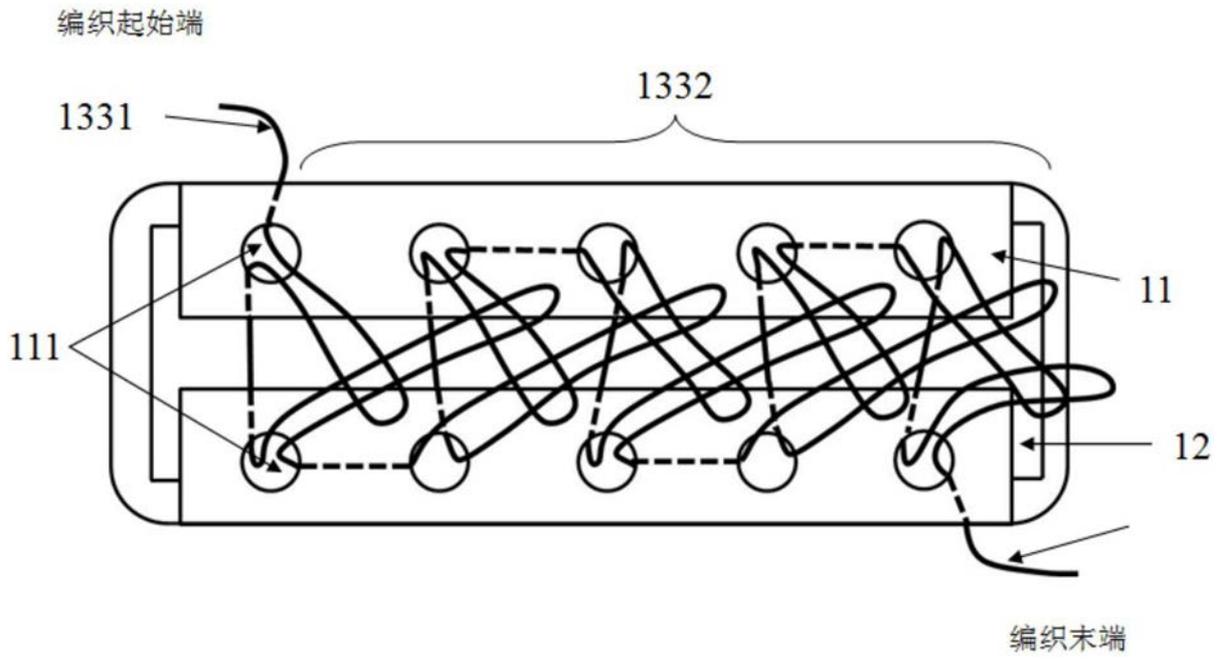


图5

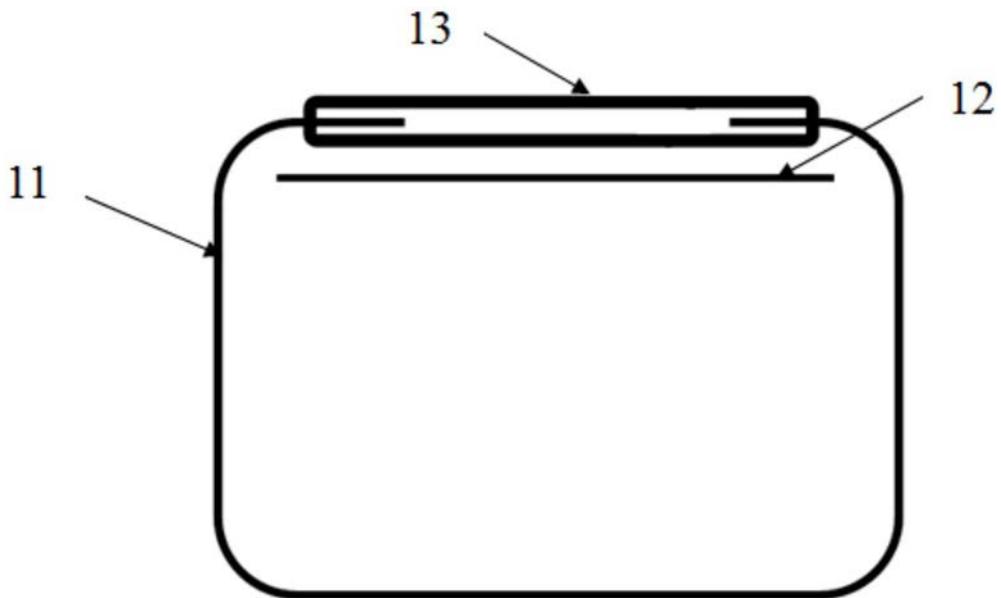


图6

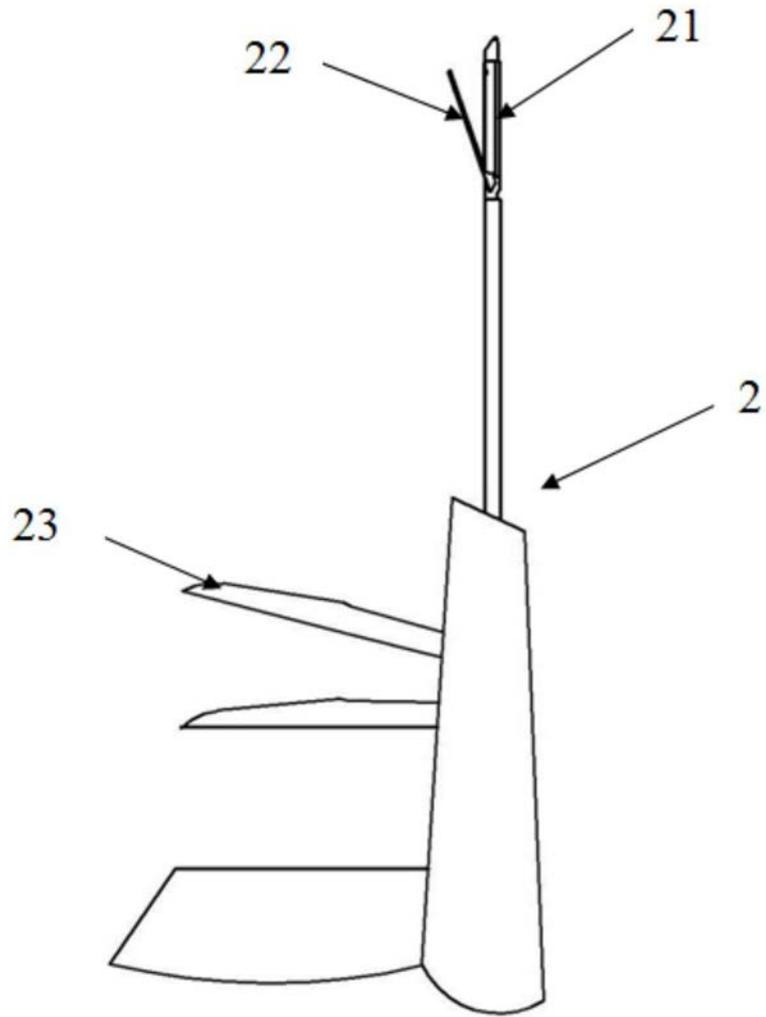


图7

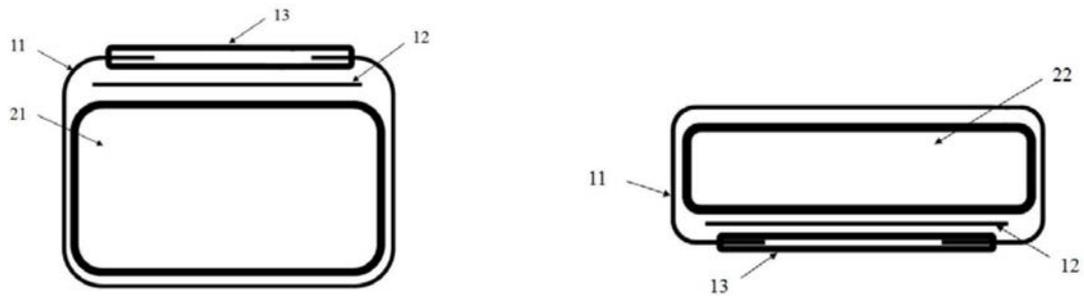


图8

专利名称(译)	一种吻/闭合口加固修复组合件及其制备和使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN106725679B</a>	公开(公告)日	2018-01-30
申请号	CN201611216405.4	申请日	2016-12-26
[标]申请(专利权)人(译)	北京博辉瑞进生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	北京博辉瑞进生物科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	北京博辉瑞进生物科技有限公司		
[标]发明人	赵博 李学军 王洪权 赵延瑞 费福垒 张晋辉 孙丹丹		
发明人	赵博 李学军 王洪权 赵延瑞 费福垒 张晋辉 孙丹丹		
IPC分类号	A61B17/072 A61B17/115 A61L31/14 A61L31/00		
CPC分类号	A61B17/07207 A61B17/1155 A61B2017/00526 A61B2017/00831 A61L31/005 A61L31/14 A61L31/146 A61L31/148 A61B17/0466 A61B17/06166 A61B17/07292 A61B17/115 A61B17/12168 A61B2017/00004		
审查员(译)	张莉平		
其他公开文献	CN106725679A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及医疗器械的技术领域，公开了一种吻/闭合口加固修复组合件，它包括加固修复部、保护部和连接线，所述连接线将所述加固修复部的两端可拆卸连接，所述保护部穿插于加固修复部的两端围合成的空间内，同时也提供了本发明吻/闭合口加固修复组合件的制备和使用方法。本发明的吻/闭合口加固修复组合件不仅能够为待处理组织提供足够的强度，防止缝合口撕裂，而且免疫原性很低或近无，具有较低的致病性和高的生物相容性，且保留了大量的促进组织修复的有益成分。

