(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108778352 B
(45)授权公告日 2022.11.11

(21)申请号 201780015222.2

(22)申请日 2017.01.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108778352 A

(43)申请公布日 2018.11.09

(30)优先权数据
243461 2016.01.05 IL

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2017/050006 2017.01.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/118972 EN 2017.07.13

(73)专利权人 亚夫拉罕·阿米尔
地址 以色列泰勒蒙德

(72)发明人 亚夫拉罕·阿米尔

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.
A61L 17/00(2006.01)
A61B 17/00(2006.01)

审查员 赖欣宜

权利要求书3页 说明书16页 附图6页

(54)发明名称

皮肤增强手术缝合线

(57)摘要

本发明涉及用于将皮肤增强材料引入诸如皮肤的人体组织的手术缝合线和线。

CN 108778352 B

1.一种手术缝合线,包括:

(i) 以线的形状配制的至少一种柔性固体基质,所述线具有足以拉动所述线穿过人的皮肤或皮下层的极限抗拉强度,并且一旦所述线处在皮肤或皮下层中则操纵所述线使得所述线的完整性不受到损害;所述至少一种柔性固体基质与以下物质相关联:

(ii) 至少一种真皮填充物;其中所述真皮填充物在化学上不同于所述柔性固体基质;其中所述真皮填充物被构造成当在皮肤或皮下层中时逐渐地与所述柔性固体基质解离;

其中,所述线的至少一部分以一形状来配制,其被构造成临时容纳所述真皮填充物且然后促进所述解离,所述形状选自:

- 带槽线,其中所述槽至少部分地填充有所述真皮填充物;或者
- 多孔线,其中所述孔至少部分地填充有所述真皮填充物;或者
- 中空线,至少部分地填充有所述真皮填充物;
- 及其任何组合,

其中,所述线是不可生物降解的或不可生物吸收的,并且将被从人的身体移除,且

其中,所述手术缝合线还包括促进所述真皮填充物在皮肤或皮下层中时与所述柔性固体基质解离的试剂,所述试剂是吸湿性的或可扩散的试剂。

2.根据权利要求1所述的手术缝合线,其中,所述试剂是渗透的试剂。

3.根据权利要求1所述的手术缝合线,其中,所述线的至少一部分至少部分地被所述真皮填充物外部地涂覆。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物沿所述线的至少一个部分均匀且均一地分布。

5.根据权利要求1所述的手术缝合线,其中,所述线的平均直径是180微米至4600微米。

6.根据权利要求5所述的手术缝合线,其中,所述线的平均直径是180微米至1500微米。

7.根据权利要求1所述的手术缝合线,其中,所述线包括选自包含以下的组的材料:尼龙、丝、聚丙烯、聚酯、不锈钢及其任何组合。

8.根据权利要求1至3和5至7中任一项所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物包括至少一种液体真皮填充物或至少一种半固体真皮填充物。

9.根据权利要求8所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物配制成液体或配制成半固体。

10.根据权利要求1至3和5至7中任一项所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物包括至少一种刚性真皮填充物。

11.根据权利要求10所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物具有:

(i) 至多300MPa的极限抗拉强度;

(ii) 至多1000MPa的抗压强度;

(iii) 至少80GPa的弹性模量;

(iv) 至多1MPa·$m^{1/2}$的断裂韧性;或者

(v)(i)至(iv)的任何组合。

12.根据权利要求11所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物具有:

(i) 40MPa至300MPa的极限抗拉强度;

(ii) 500MPa至1000MPa的抗压强度;

(iii) 80GPa至120GPa的弹性模量;

(iv) 0.6 MPa·$m^{1/2}$至1MPa·$m^{1/2}$的断裂韧性;或者

(v) (i)至(iv)的任何组合。

13.根据权利要求10所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物是陶瓷或矿物质。

14.根据权利要求13所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物是脆性的、可延展的或可切性的。

15.根据权利要求13所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物具有2至10的莫氏硬度评分。

16.根据权利要求15所述的手术缝合线,其中,所述刚性真皮填充物具有5至10的莫氏硬度评分。

17.根据权利要求1至3和5至7中任一项所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物选自包含以下的组:磷灰石、透明质酸、聚己内酯、聚甲基丙烯酸甲酯、硅酮、聚乳酸、胶原、明胶、真皮移植物、脂肪细胞、干细胞、软骨细胞及其任何组合。

18.根据权利要求17所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物包括处理过的真皮移植物。

19.根据权利要求17所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物包括干燥的非细胞微粒真皮基质。

20.根据权利要求17所述的手术缝合线,其中,所述真皮填充物包括羟基磷灰石。

21.根据权利要求10所述的手术缝合线,其中所述刚性真皮填充物被配制成多个颗粒的形状,颗粒的平均直径是10微米至100微米。

22.根据权利要求1所述的手术缝合线,还包括针。

23.根据权利要求22所述的手术缝合线,其中,与所述手术缝合线的直径相比,所述针的直径是更小的、相同的或更大的。

24.根据权利要求1所述的手术缝合线,还包含美容试剂。

25.根据权利要求1所述的手术缝合线,还包含生物活性试剂。

26.根据权利要求24所述的手术缝合线,其中,所述美容试剂是颜料。

27.根据权利要求25所述的手术缝合线,其中,所述生物活性试剂选自包含以下的组:酶、药物及其组合。

28.根据权利要求27所述的手术缝合线,其中,所述酶是胶原酶或弹性蛋白酶。

29.根据权利要求27所述的手术缝合线,其中,所述药物是抗生素试剂、视黄酸、糖胺聚糖、肉毒杆菌毒素、镇痛剂、抗疤痕药物或其任何组合。

30.根据权利要求29所述的手术缝合线,其中,所述抗疤痕药物是类固醇。

31.根据权利要求1至3、5至7、9、11至16和18至30中任一项所述的手术缝合线,其中,所述手术缝合线用于在填充皮肤中的凹陷疤痕或褶皱的美容方法中使用。

32.根据权利要求31所述的手术缝合线,其中,所述手术缝合线用于减少受试者皮肤中的凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性。

33.根据权利要求31所述的手术缝合线,其中,所述手术缝合线将插入受试者的表皮、真皮或皮下层中。

34.根据权利要求1至3、5至7、9、11至16和18至30中任一项所述的手术缝合线,其中,所

述手术缝合线用于在填充皮肤中的皱纹的美容方法中使用。

35.根据权利要求34所述的手术缝合线，其中，所述手术缝合线用于减少受试者皮肤中的皱纹的深度、容积或可见性。

36.根据权利要求34所述的手术缝合线，其中，所述手术缝合线将插入受试者的表皮、真皮或皮下层中。

37.一种套件，包括至少一个根据权利要求1至30中任一项所述的手术缝合线。

皮肤增强手术缝合线

发明领域

[0001] 本发明涉及包含真皮填充物的生物相容性手术缝合线及其使用方法。特别地，本发明的缝合线和方法旨在填充受试者皮肤的不希望的线纹(lines)、皱纹、凹陷疤痕和褶皱，并恢复皮肤的年轻丰满度。

[0002] 发明背景

[0003] 皮肤由表皮和真皮(dermis)组成。皮下组织位于这些层下面，皮下组织通常不被归类为皮肤层。皮下组织通常也被称为皮下脂肪层、皮下层或下皮组织。最外面的表皮由复层鳞状上皮构成，复层鳞状上皮具有在下方的基底膜。它不含血管，并通过来自真皮的扩散得到营养。表皮主要由角质细胞组成，也存在黑素细胞和朗格汉斯细胞。该皮肤层在身体和外部环境之间起到屏障的作用，保持身体中的水分，并防止有害化学物质和病原体的渗透。

[0004] 真皮位于表皮下方，并包含许多结构，该许多结构包括血管、神经、毛囊、平滑肌、腺体和淋巴组织。真皮(或真皮(corium))通常厚0.1-3mm，并且是人类皮肤的主要成分。它由结缔组织的网络组成，主要是提供支持的胶原纤维和提供柔性的弹性蛋白纤维。构成真皮的主要细胞类型是成纤维细胞、脂肪细胞(脂肪储存)和巨噬细胞。

[0005] 皮下组织位于真皮之下，并且对于将皮肤附接到下面的骨骼和肌肉以及为其提供血管和神经非常重要。皮下组织由疏松的结缔组织和弹性蛋白组成，并包含成纤维细胞、巨噬细胞和脂肪细胞。脂肪细胞在皮下组织的储存功能中起主要作用。脂肪作为填充材料并作为身体与外部环境的隔离。

[0006] 面部老化由于数个因素的结果而发生，其中包括皮肤内部的固有变化、重力的影响、导致动态线纹的形成面部肌肉的活动、皮肤缺损或移位、骨流失、组织弹性丧失以及暴露于恶劣的环境条件，特别是太阳或紫外线辐射和污染物。当皮肤老化时，表皮开始变薄，导致与真皮的接合部变平。随着人年龄的增长，胶原减少，并且赋予皮肤饱满的胶原束会变得更松散，并失去力量。当皮肤失去弹性时，它就不那么能够抵抗拉伸。由于重力、肌肉拉力和组织变化，皮肤开始起皱。失水和细胞间结合的破裂也降低皮肤的屏障功能，这可能导致皮肤的孔隙尺寸增大。

[0007] 皱纹是皮肤上的褶皱、起皱或折痕。皮肤皱纹通常是衰老过程的结果，诸如糖化、习惯性睡眠姿势或体重下降。习惯性面部表情、衰老、太阳伤害、吸烟、不适当的水分摄取和各种其它因素都促进皮肤老化起皱纹。

[0008] 已经努力开发和使用组合物来矫正皮肤中缺陷，例如疤痕和皱纹，或者增强受试者的组织，以改善皮肤，特别是面部皮肤的外观。不同病因和不同严重程度的皱纹常规地通过局部注射维甲酸(视黄酸)、糖胺聚糖、肉毒杆菌毒素和/或真皮填充物，或者通过激光表面处理技术来治疗。

[0009] 真皮填充物通常是可注射的产品，经常用于矫正皮肤中的皱纹和其它凹陷。它们被设计成能够注射到皮肤中以用于改善皮肤的外观的目的。最常见的产品是基于透明质酸和钙羟基磷灰石。

[0010] 目前，有几十种已知的用于皮肤增强的皮肤填充剂，其包括自体植入材料、同种异

体产品、异种产品以及合成衍生产品。可用的真皮填充物包括可生物降解的天然物质(如胶原、明胶、透明质酸、葡聚糖和干燥的非细胞微粒真皮基质)、可生物降解的合成聚合物(如聚L-乳酸、聚环氧乙烷和羧甲基纤维素)、不可生物降解的合成聚合物(如聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酰胺、聚酰亚胺和硅酮)及其组合。

[0011] 生物相容的陶瓷皮肤增强材料,例如羟基磷灰石,是已知有效的皮肤增强材料,这是因为它们的性质:羟基磷灰石($Ca_5(PO_4)_3(OH)$)是磷酸钙的天然产生的矿物形式。羟基磷灰石包含骨的矿物成分,因此当引入到受试者体内时,使得其是生物相容性和无致免疫性的。值得注意的是,羟基磷灰石是可生物降解的,遵循与普通骨折产生的骨碎片相同的代谢途径,但是是半永久性的,因为当植入受试者的皮肤或皮下层时,羟基磷灰石可持续长达3年。此外,当作为小微球注射时,羟基磷灰石充当支架,其促进类似于其周围环境的新组织形成。在皮肤,如真皮内部,沉积的羟基磷灰石颗粒支持成纤维细胞向内生长和新胶原形成(Jacovella,P.F,Clin.Interv.Aging.,2008,3(1):161-174,Suchanek W.and Yoshimura M.,J.Mater.Res.,1997,13(1):94-117)。

[0012] 手术缝合线(通常称为缝线)是用于在受伤或手术后将身体组织保持在一起的医疗器材。应用通常包括使用具有所附接长度的线的针。到目前为止,已经开发了许多不同的形状、尺寸和线材料。外科医生、内科医生、牙医、足病医生、眼科医生、注册护士和其它训练有素的护理人员、医生和临床药剂师通常从事缝合工作。

[0013] 取决于身体是否会随着时间的推移将自然降解并吸收缝合线材料,缝合线可以分为可生物吸收的或不可生物吸收的。可吸收缝合线材料可以包括例如,聚乙醇酸、聚乳酸、聚二氧环己酮和己内酯。它们通过各种过程分解,包括水解(聚乙醇酸)和蛋白水解酶降解。根据材料,该过程可能需要七天到八周。可吸收缝合线用于各种患者,并且特别是不能返回以移除缝合线的患者、不合作的患者(如儿童)、体内组织。在所有情况下,它们将身体组织保持在一起的时间足够长,以允许愈合,但会分解,使得不留下异物或需要进一步的手术。

[0014] WO 2010/028025涉及用于软组织增强的自膨胀或自扩大的线。US 2008/0188416涉及可按需改变或移除的组织填充物组合物。美国专利5,652,056涉及基本上纯的羟基磷灰石长丝。

[0015] 通过将这种系统与参考附图在本申请的其余部分中阐述的本发明的一些方面进行比较,常规的和传统的抗皱纹方法的局限性和缺点对于本领域技术人员来说将变得明显。因此,所需要的是用于靶向的、持久的皮肤增强产品的高效装置。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及生物相容的缝合线,优选地手术缝合线,缝合线包含生物相容的真皮填充物,用于增强受试者的皮肤。特别是,本发明的缝合线可用于填充受试者皮肤的不希望的线纹、皱纹、凹陷疤痕和褶皱。根据本发明的原理,本发明的缝合线有利地允许定向施用和将计量的剂量的真皮填充物对准到受试者的皮肤中,并且还允许受过培训的个人,例如整形外科医生,以基本上任何空间构造施用缝合线,并因此施用填充物。然而目前最常用的使用填充物的抗皱技术限于可注射填充物的大剂量注射,其在受试者皮肤上形成明显凸起,但是本发明提供的缝合线和方法不受这些限制,并且允许填充物以液体、固体或半固体(如凝胶)的形式均匀和/或均一地施用,并且在施用期间和之后获得几乎任何构造,如例如整形外科医生所期望的。

[0018] 根据本发明的原理，柔性固体线与化学上不同的真皮填充物的组合的另一个优点是，不管这些限制如何，由于任何原因都不可以被配制成能够承受穿透皮肤表面、移动穿过皮肤或在皮肤下方移动以及缝合皮肤所涉及的力和/或压力的任何真皮填充物现在都可以输送到皮肤中。

[0019] 在一个方面，本发明提供了一种手术缝合线，该手术缝合线包括(i)至少一种以线的形状配制的柔性固体基质，该线具有极限抗拉强度，该极限抗拉强度足以拉动线穿过人类皮肤或皮下层，并且一旦线在皮肤或皮下层中则操纵线，使得线的完整性基本上不会受到损害；该至少一种柔性固体基质与(ii)至少一种真皮填充物相关联，其中真皮填充物在化学上不同于该柔性固体基质，并且其中真皮填充物在皮肤或皮下层中时逐渐地与柔性固体基质解离。

[0020] 在某些实施方案中，真皮填充物是生物相容的。在某些实施方案中，真皮填充物在1年至2年内被吸收。在某些实施方案中，真皮填充物促进胶原形成。在某些实施方案中，真皮填充物具有最小的副作用。在某些实施方案中，真皮填充物不产生粒斑或肿块。在某些实施方案中，真皮填充物是惰性的。在某些实施方案中，真皮填充物可以以不同的尺寸来生产。

[0021] 在某些实施方案中，线的至少一部分以以下形状来配：(i)完整线，并且至少部分地由真皮填充物外部地涂覆；(ii)带槽线，并且该槽至少部分填充有真皮填充物；(iii)多孔线，并且至少部分填充有真皮填充物；或者(iv)中空线，并且至少部分填充有真皮填充物。

[0022] 在某些实施方案中，真皮填充物基本上均匀地和/或均一地沿着线的至少一部分分布。

[0023] 在某些实施方案中，线的平均直径是180微米至4600微米。在某些实施方案中，线的平均直径是180微米至1500微米。

[0024] 在某些实施方案中，线是可生物降解的和/或可生物吸收的。在某些实施方案中，线包括选自包含以下组的材料：乙交酯、聚乙交酯、乙醇酸、聚乙醇酸、丙交酯、L-丙交酯、乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、乙交酯/丙交酯共聚物、己内酯、乙交酯/ε-己内酯共聚物、二氧环己酮、聚二氧环己酮、碳酸三甲酯、乙二醇、其盐、其酯、其水合物及其任何组合。

[0025] 在某些实施方案中，线是不可生物降解的或不可生物吸收的。在某些实施方案中，线包括选自包含以下的组：尼龙、丝、聚丙烯、聚酯、不锈钢及其任何组合。

[0026] 在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种液体真皮填充物或至少一种半固体真皮填充物。在某些实施方案中，真皮填充物配制成液体或配制成半固体。在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种刚性真皮填充物或配制成固体。

[0027] 在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种刚性真皮填充物。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)高达300MPa的极限抗拉强度；(ii)高达1000MPa的抗压强度；(iii)至少80GPa的弹性模量；(iv)高达1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)(i)至(iv)的任何组合。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)40MPa至300MPa的极限抗拉强度；(ii)500MPa至1000MPa的抗压强度；(iii)80GPa至120GPa的弹性模量；(iv)0.6MPa.m-1/2至1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)(i)至(iv)的任何组合。

[0028] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物是陶瓷、矿物质或类矿物质。在某些实施方案

中，矿物质是磷酸盐矿物。在某些实施方案中，刚性真皮填充物是脆性的、可延展的、延性的或可切性的。在某些实施方案中，刚性真皮填充物是脆性的。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有2至10的莫氏硬度评分(Mohs hardness score)。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有5至10的莫氏硬度评分。

[0029] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物被配制成多个颗粒的形状。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径是5微米至500微米。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径是10微米至100微米。

[0030] 在某些实施方案中，真皮填充物选自包含以下的组：磷灰石、透明质酸、聚己内酯、聚甲基丙烯酸甲酯、硅酮、聚乳酸、胶原、明胶、真皮移植物、处理过的真皮移植物、干燥的非细胞微粒真皮基质(dried acellular particulate dermal matrix)、脂肪细胞、干细胞、软骨细胞、其盐、其酯、水合物、其衍生物、其溶剂化物及其任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，真皮填充物包括羟基磷灰石、其盐、其酯、其水合物、其衍生物、其溶剂化物及其任何组合。

[0031] 在某些实施方案中，线是可生物降解的或可生物吸收的，并且其中真皮填充物被配制成沿线的至少一部分均匀分布的多个颗粒的形状，这些颗粒的平均直径是10微米至100微米。

[0032] 在某些实施方案中，本发明的手术缝合线还包括促进真皮填充物在皮肤或皮下层中时与线解离的试剂。在某些实施方案中，试剂是吸湿性的、可扩散的或渗透的试剂。在某些实施方案中，真皮填充物被混合或至少部分覆盖有刺激流体朝向真皮填充物扩散或渗透，从而将其释放到受试者的皮肤或皮下层中的试剂。

[0033] 在某些实施方案中，本发明的手术缝合线还包括针。在某些实施方案中，针的直径与手术缝合线的直径相同。在一些实施方案中，针的直径大于手术缝合线的直径。在一些实施方案中，针的直径小于手术缝合线的直径。

[0034] 在某些实施方案中，本发明的手术缝合线还包含美容试剂或生物活性试剂。在某些实施方案中，美容试剂是颜料。根据一些实施方案，生物活性试剂选自包含以下的组：酶、药物及其组合。在某些实施方案中，酶是胶原酶或弹性蛋白酶。在某些实施方案中，药物是抗生素试剂、视黄酸、糖胺聚糖(GAG)、肉毒杆菌毒素、镇痛剂、抗疤痕药物或其任何组合。在某些实施方案中，抗疤痕药物是类固醇。

[0035] 另一方面，本发明还提供一种套件，该套件包括至少一种上面所描述的手术缝合线。

[0036] 在另一方面，本发明还提供了一种套件，该套件包括如上面所描述的多种不同的手术缝合线。

[0037] 在某些实施方案中，套件还包括针。

[0038] 在另一方面，本发明还提供了一种如上面所描述的手术缝合线，用于在填充皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的美容或治疗方法中使用。

[0039] 在某些实施方案中，该方法用于减少受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性。在某些实施方案中，手术缝合线将插入受试者的表皮、真皮、皮下组织或皮下层中。

[0040] 在另一方面，本发明还提供了一种美容或治疗方法，该方法减少有需要的受试者

皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的手术缝合线；(ii)任选地，将针连接到(i)的手术缝合线；(iii)任选地，在受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱中进行局部麻醉；和(iv)用(i)或(ii)的手术缝合线缝合受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱。

[0041] 在某些实施方案中，缝合步骤沿不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱执行。在某些实施方案中，重复缝合步骤，直到不需要的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱基本上改善或不再可见。在某些实施方案中，手术缝合线至少包括由不可生物降解或不可生物吸收的线组成的段，该方法还包括从受试者身体上移除该段的步骤。在某些实施方案中，在缝合后几个小时到几周内实现从受试者身体移除该段的步骤。

[0042] 在某些实施方案中，缝合线的直径根据待填充的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的尺寸、深度或容积来预先确定。在某些实施方案中，缝合线中真皮填充物的内容物(content)根据待填充的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的尺寸、深度或容积来预先确定。

[0043] 在另一方面，本发明还提供了一种在有需要的受试者体内形成至少一种真皮填充物的丝状结构的美容或治疗方法，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的手术缝合线；(ii)任选地，将针连接到(i)的手术缝合线；和(iii)将(i)或(ii)的手术缝合线放置在受试者体内，以在受试者体内形成丝状结构。

[0044] 在某些实施方案中，丝状结构在其整个长度上的平均直径是0.1mm至10mm。在某些实施方案中，丝状结构在其整个长度上的平均直径是1mm至5mm。

[0045] 另一方面，本发明还提供了一种将植入物引入有需要的受试者体内的美容或治疗方法，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的手术缝合线；(ii)将(i)的手术缝合线形成为植入物的形状；(iii)任选地，将针连接到植入物以允许植入物固定在受试者的皮肤下或粘膜下；以及(iv)根据需要将植入物放置在受试者体内。

[0046] 在某些实施方案中，真皮填充物选自包含以下的组：胶原、明胶、真皮移植物、经处理的真皮移植物、干燥的非细胞微粒真皮基质、脂肪细胞、干细胞、软骨细胞、成纤维细胞及其任何组合。

[0047] 在某些实施方案中，手术缝合线的不同之处在于选自包含以下的组特征：(i)线的形状，(ii)线的平均直径，(iii)线的材料，(iv)真皮填充物的刚性，(v)真皮填充物，(vi)真皮填充物的形状，(vii)真皮填充物的尺寸，(viii)真皮填充物的量，和(ix)以及(i)至(viii)的组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0048] 从下文给出的详述，本发明的另外的实施方案以及全部适用范围将变得明显。但是，应当理解，当指示本发明的优选实施方案时，详细描述和特定示例仅以说明的方式给出，这是因为根据该详细描述，在本发明的范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员来说将变得明显。

[0049] 附图简述

[0050] 图1是由本发明提供的缝合线的三个实施方案的示意图。在这些实施方案中，缝合线是由真皮填充物涂覆的长形线1.1，真皮填充物可以配制成连续层或相2.1(图1A)或多个颗粒2.2(图1B)。如图1C中所图示，真皮填充物也可以包含在沿长形线1.1的一个或更多个

槽1.3中。

[0051] 图2是由本发明提供的缝合线的三个实施方案的示意图。在一个实施方案中，缝合线是具有内腔1.2的长形的多孔线，内腔1.2填充有真皮填充物，真皮填充物可以配制成连续层或相2.1和/或多个颗粒2.2(图2A)。在其它实施方案中，缝合线是具有内腔1.2的长形线，内腔1.2填充有真皮填充物，真皮填充物可以配制成连续层或相2.1(图2B)或多个颗粒2.2(图2C)。

[0052] 图3是连接到针4的由本发明提供的缝合线3的示意图。

[0053] 图4是具有线纹、皱纹和褶皱的皮肤的示意图，如本文中总体上界定的，皮肤通过本发明的方法进行处理。图4B是在由本发明提供的缝合线缝合后的图4A的皮肤的横截面图。图4C是通过本发明提供的缝合线缝合后几小时、几天或几周的图4B的皮肤的横截面图。不同量的填充物2表示为不同尺寸的灰色球体。

[0054] 图5是由本发明提供的缝合线的示意性三维表示，该缝合线具有彼此垂直的经度5和直径6(图5A)，通过本发明的缝合线和方法获取的填充物2的线圈状丝状结构的示意性三维表示(图5B)，以及通过本发明的缝合线和方法获取的填充物2的网状物的示意性三维表示，该网状物形成于或植入人类受试者的脸颊中(图5C)。

[0055] 图6是在本发明提供的缝合方法中使用的本发明提供的可吸收缝合线的示意图。图6A示出了受试者的鼻唇皮肤中线纹(皱纹)的放大图。图6B示出了通过连接到针4的由本发明提供的可吸收缝合线3沿其长度缝合后的线纹。在放大视图中，可以看到可吸收缝合线3由被多个真皮填充颗粒2.2涂覆的长形线1.1制成。图6C示出了由本发明提供的可吸收缝合线3被吸收之后皮肤下面的线纹的区域。在放大视图中，可以看到可吸收缝合线3被吸收，而多个真皮填充颗粒2.2保留在线纹的区域的皮肤中。图6D示出了在治疗之后线纹的区域的表面。在放大的视图中，可以看出该线纹已经消失。

[0056] 发明的详细描述

[0057] 本发明涉及固体缝合线，优选地手术缝合线，其可用于缝合人体组织，优选地皮肤，该手术缝合线有利地包括用于皮肤增强的材料，称为真皮或皮肤填充物。更具体地说，本发明的固体缝合线是生物相容的，意味着当移植到人体中时，它们不引起显著的免疫原性反应。这些缝合线还可以是“可生物降解的”，意味着在移植到人体中时，它们随着时间的推移而降解，和/或是“可生物吸收的”，意味着缝合线降解的产物在组织中被自然吸收。生物相容的固体基质和真皮填充物的组合为医疗保健专业人员，如整形外科医生，提供了实现改善的美容效果的新的工具，这些效果到目前为止是通过复杂繁琐的手术技术实现的，或者由于技术限制而根本难以实现。

[0058] 根据本发明的原理，本发明的缝合线有利地允许保健专业人员，例如整形外科医生，以前所未有的精度和分辨率在基本上任何空间结构中施用预定剂量的几乎任何真皮填充物，这仅受外科医生熟练程度的限制。例如，迄今为止公开的任何技术都不能够如本发明提供的缝合线和技术那样以高度均匀的方式跨越皮肤线纹施用和散布皮肤增强填充物。此外，迄今公开的任何技术都不涉及或都不能够在不依靠重复注射这样的填充物的情况下给患者皮肤施用以及均匀地分布刚性的、非柔性的皮肤增强填充物。

[0059] 在一个方面，本发明提供了一种手术缝合线，其包括(i)以线的形状配制的至少一种柔性固体基质，该线具有这样的极限抗拉强度，即，其足以拉动线穿过人类皮肤或皮下

层，并且一旦在皮肤或皮下层中则操纵线，使得线的完整性基本上不会受到损害；该至少一种柔性固体基质与(ii)至少一种真皮填充物相关联，其中真皮填充物在化学上不同于该柔性固体基质，并且其中真皮填充物在皮肤或皮下层中时逐渐地与柔性固体基质解离。

[0060] 根据一些实施方案，术语“皮肤增强”是指增加所治疗皮肤和/或皮下层的容积。根据一些实施方案，术语“皮肤增强”是指增加所治疗皮肤的表观容积。如本文中使用的术语“手术缝合线”是指在美容和/或治疗手术中使用的所批准的任何缝合线。如本文中使用的术语“缝合线”、“本发明的缝合线”、“增强缝合线”、“软组织增强缝合线”和“皮肤增强缝合线”可互换使用，并且是指包括至少一种生物相容的皮肤增强材料的缝合线。应当理解，根据本发明的皮肤增强缝合线适合于填充皮肤和/或皮下层。如本文中使用的术语“柔性”是指固体基质和/或手术缝合线在手术或缝合期间根据需要弹性变形的能力。如本文中使用的术语“线”在非常广泛的意义上包括任何单股线或多股线、纤维或纱线，或单丝或多丝的。如本文中使用的术语“极限抗拉强度”通常指材料或结构承受倾向于拉长的载荷的能力。如本文中使用的短语“线的完整性基本上没有受到损害”通常意味着线在人的皮肤或皮下层中被拉动和操纵期间保持其结构完整性，例如基本上没有撕裂、断裂、失效、变形或失去其极限抗拉强度。本文所用术语“与……相关”是指真皮填充物和固体基质之间的直接或间接物理接触或化学附着。如本文中所使用的，术语“填充物”和“真皮填充物”是指用于增强皮肤，例如用于矫正或最小化皮肤缺陷的试剂和组合物。填充材料通常实现结构功能。例如，它可以填充组织中的缺陷、孔、空间或空腔和/或提供宿主细胞可以粘附到填充材料上并生长和产生由新组织生长导致的其它因素(例如，趋化因子)的环境。在某些实施方案中，填充物的间隙填充功能是暂时的，并仅持续到宿主细胞迁移到该区域中并形成新组织为止。真皮和真皮下填充物是被引入身体，通常是引入皮肤的材料，以便矫正主要是面部中的皱纹、表情线纹、脂肪萎缩和个人可能想要或可能需要矫正的其它特征。这些化合物用于填充由于不同原因在皮肤组织中产生的空腔或槽。全世界最常用的填充物有丙烯酰胺(聚丙烯酰胺和聚酰亚胺化合物)、透明质酸化合物、聚乳酸、聚甲基丙烯酸甲酯化合物、钙羟基磷灰石、胶原、聚四氟乙烯和硅油。

[0061] 软组织填充物，也称为可注射植入物、真皮填充物或皱纹填充物，还包括食品和药物管理局(FDA)、欧洲药物管理局(EMEA)或任何对应的机构批准的材料，用于帮助在面部(包括鼻唇沟、脸颊和嘴唇)产生更光滑和/或更丰满的外观，以及用于增加手背的容积。大多数软组织填充物具有暂时的效果，因为它们含有随着时间的推移被身体吸收的物质。在某些实施方案中，用于软组织填充物的材料选自包含可吸收(暂时)材料和不可吸收(永久)材料的组。在某些实施方案中，可吸收材料选自包含胶原、透明质酸、钙羟基磷灰石和聚L-乳酸(PLLA)的组。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，不可吸收材料是聚甲基丙烯酸甲酯珠。

[0062] 如本文中使用的术语“化学上不同的”是指固体基质和真皮填充物的不同材料或组合物。在某些实施方案中，化学差异选自包含尺寸、形状、制剂、化学结构、化学成分、刚性、柔性及其任何组合的组。特别地，该术语排除由真皮填充物材料的固体制剂(例如，透明质酸)组成的任何手术缝合线。短语“在皮肤或皮下层中逐渐解离”是指皮肤或皮下层中出现的条件(例如，pH、含水量和/或温度)对真皮填充物和固体基质之间的物理分离的影响。

[0063] 在某些实施方案中，真皮填充物不可以配制成承受穿透皮肤表面、移动穿过皮肤、

在皮肤下面移动或缝合皮肤所涉及的力或压力。每一个实施方案代表本发明的单独的实施方案。

[0064] 在某些实施方案中，真皮填充物不可以配制成能够承受穿透皮肤表面、移动穿过皮肤、在皮肤下面移动或缝合皮肤所涉及的力或压力的线。每一个实施方案性代表本发明的单独的实施方案。

[0065] 在某些实施方案中，真皮填充物是生物相容的。在某些实施方案中，真皮填充物在1至2年内被真皮填充物施用到其中的身体或皮肤吸收。在某些实施方案中，真皮填充物促进真皮填充物施用到其中的身体或皮肤内的胶原的形成。在某些实施方案中，真皮填充物在真皮填充物施用到其中的身体或皮肤内具有最小的副作用。在某些实施方案中，真皮填充物在真皮填充物施用到其中的身体或皮肤内不产生粒斑或肿块。在某些实施方案中，真皮填充物基本上是惰性的。在某些实施方案中，真皮填充物不与共同施用到身体或皮肤的其它化合物发生化学相互作用。在某些实施方案中，真皮填充物可以以不同的尺寸、形状或形式生产。在某些实施方案中，真皮填充物的尺寸、形状或形式可以是预先确定的。在某些实施方案中，真皮填充物的尺寸、形状或形式可以根据受试者身体或皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性来调整。

[0066] 固体基质可以在许多构造或制剂中携带真皮填充物并作为真皮填充物的载体。在某些实施方案中，线的至少一部分以以下形状来配：(i)完整线，并且至少部分地由真皮填充物外部涂覆；(ii)带槽线，并且该槽至少部分填充有真皮填充物；(iii)多孔线，并且至少部分填充有真皮填充物；或者(iv)中空线，并且至少部分填充有真皮填充物。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0067] 在某些实施方案中，真皮填充物配制成连续相的形状。如本文中使用的术语“连续相”是指没有被任何其它材料中断的段、片、层或相。在某些实施方案中，真皮填充物和促进真皮填充物在皮肤或皮下层中与线解离的试剂一起配制成连续相的形状。在某些实施方案中，真皮填充物和促进真皮填充物在皮肤或皮下层中与线解离的试剂被配制成分离的连续相的形状。在某些实施方案中，真皮填充物和促进真皮填充物在皮肤或皮下层中与线解离的试剂一起配制成多个颗粒的形状。

[0068] 真皮填充物在固体基质上、作为固体基质的一部分或在固体基质内的分布可以采用许多构造。在某些实施方案中，真皮填充物基本上均匀地和/或均一地沿着线的至少一部分分布。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。如本文中使用的术语“均匀分布”是指当与生物可降解固体基质接触时，真皮填充物形成基本上均匀的片或相。在某些实施方案中，真皮填充物呈不同形状，作为混合物沿着线均匀分布。

[0069] 在某些实施方案中，线至少部分地被真皮填充物涂覆。如本文中使用的短语“至少部分地涂覆”是指由真皮填充物涂覆线的外表面或内表面的至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％或至少90％。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，线被真皮填充物基本上完全覆盖。

[0070] 在某些实施方案中，线至少部分地由真皮填充物填充。如本文中使用的短语“至少部分地填充”是指由真皮填充物填充线的内腔的容积的至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％或至少90％的真皮填充物的体积。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，线的内腔基本上完全被真皮填

充物填充。

[0071] 在某些实施方案中，线的平均直径为180微米至4600微米。在某些实施方案中，线的平均直径为180微米至1500微米。如本文中使用的术语“平均直径”是指相关的线或颗粒的横截面中的最长轴线。例如，在线的横截面是基本上圆的实施方案中，平均直径是圆的直径。类似地，在线的横截面是基本上矩形的实施方案中，平均直径是矩形的两个相对的角之间的距离。应当理解，线的横截面可以是任何形状，例如三角形、多边形、椭圆形等。

[0072] 在某些实施方案中，线的平均直径是20微米至5000微米。在某些实施方案中，线的平均直径是20微米至800微米。在某些实施方案中，线的平均直径是50微米至400微米。在某些实施方案中，线的平均直径是100微米至400微米。在某些实施方案中，线的平均直径是70微米至350微米。在某些实施方案中，线的平均直径是100微米至300微米。在某些实施方案中，线的平均直径是150微米至200微米。在某些实施方案中，线的平均直径是100微米。在某些实施方案中，线的平均直径是150微米。在某些实施方案中，线的平均直径是200微米。在某些实施方案中，线的平均直径是20微米至150微米。在某些实施方案中，线的平均直径是150微米至800微米。术语“微米(micron)”是指微米(micrometer)，一米的百万分之一。

[0073] 在某些实施方案中，线的长度至少是1cm、至少10cm或至少100cm。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0074] 术语“可生物降解的固体基质”是指当暴露于体内环境或具有基本上类似于活生物体体内环境的物理、化学或生物特性的体外环境时能够被完全或基本上降解、侵蚀或吸收的固体基质。当一种材料可以在生物体内逐渐分解、再吸收、吸收和/或消除(例如，通过水解、酶解、氧化、代谢过程、散化或表面侵蚀以及类似方式)时，它能够被降解或侵蚀。如本文中使用的术语“活生物体”是指活的人和动物。生物可降解材料在活生物体中降解成无毒成分，并且其降解可以不在目标组织部位引起大量组织刺激或坏死。如本文中所使用的，术语“可生物降解的”是指当在受试者体内时，通过例如酶活性、化学溶解或其它方式自然降解的材料。如本文中所使用的，术语“生物相容的”是指当施用于受试者时不引起显著的不希望的和/或有毒的局部或全身效应的材料。在某些实施方案中，线是可生物降解的和/或可吸收的。在某些实施方案中，线包括选自包含以下的组的材料：乙交酯、聚乙交酯、乙醇酸、聚乙醇酸、丙交酯、L-丙交酯、乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、乙交酯/丙交酯共聚物、己内酯、乙交酯/ε-己内酯共聚物、二氧环己酮、聚二氧环己酮、碳酸三甲酯、乙二醇、其盐、其酯、其水合物及其任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，可生物降解的固体基质是生物来源的。在某些实施方案中，可生物降解的固体基质由牛肠或羊肠制成。

[0075] 在某些实施方案中，在生理条件下，线在1-30周、1-20周、1-10周、1-30天、1-20天或1-10天内基本上降解。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0076] 在某些实施方案中，线是不可生物降解的或不可生物吸收的。在某些实施方案中，线包括选自包含尼龙、丝、聚丙烯、聚酯、不锈钢及其任何组合的材料的组。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，其中线是不可生物降解或不可生物吸收的，真皮填充物被包含在缝合线中的槽、孔或通道中。在某些实施方案中，在皮肤增强填充物通过渗透或扩散移动到皮肤或皮下层后几天至几周，缝合线被移除。在某些实施方案中，真皮填充物与聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)、硫酸镁、柠檬酸镁或其组合混合。

[0077] 可以包含在本发明的组合物中的真皮填充物，也称为“皮肤增强材料”，是有效的真皮填充物，优选地由美国食品和药物管理局和/或欧洲匹配组织(CHAMP)批准。未来还可以使用尚未被批准用于人类用途的其它皮肤增强材料。已经批准的皮肤增强材料包括但不限于包含结构蛋白、多糖或合成聚合物的填充物。可用于本发明的皮肤增强材料的示例性实施方案包括羟基磷灰石、胶原，例如重组牛胶原产品，包括但不限于ZYDERM I®、ZYDERM II®和ZYPLAST®(Collagen公司)；天然人类胶原COSMODERM™和COSMOPLAST™(INAMED)；和来自受试者的内源性胶原，由Collagenesis生产的AUTOLOGEN®。真皮填充物的另外的示例可以选自包含透明质酸的那些填充物，包括但不限于：由INAMED和Genzyme公司制造的HYLAFORM®凝胶，其源自家禽的鸡冠；和由Medicis制造的RESTYLANE®，源自链球菌细菌发酵的透明质酸衍生物。根据本发明的透明质酸包括本领域众所周知的非交联的和/或交联的透明质酸衍生物。透明质酸及其衍生物可以是固体、半固体或液体。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一些实施方案，根据本发明的胶原选自包含以下的组：同种异体的胶原、异种的胶原和其组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据其它实施方案，皮肤增强材料是来自尸体的所培养的人尸体真皮，例如但不限于具有商标名称为Cymetra、Dermalogen、Alloderm和Fascian的材料。

[0078] 根据一些实施方案，可生物降解的天然填充物选自例如包含以下的组：牛胶原、猪胶原、重组胶原、人胶原、明胶、透明质酸、透明质酸衍生物、羟基磷灰石、干燥的非细胞微粒真皮基质、同种异体脂肪及其组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一些实施方案，可生物降解的合成聚合物选自例如包含以下的组：聚L-乳酸、聚环氧乙烷、羧甲基纤维素及其组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一些实施方案，不可生物降解的合成聚合物选自例如包含以下的组：聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯珠、硅酮、硅橡胶、膨胀聚四氟乙烯、聚丙烯酰胺、聚烷基酰亚胺及其组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0079] 在某些实施方案中，真皮填充物配置成固体。在某些实施方案中，真皮填充物配制成半固体。在某些实施方案中，真皮填充物配制成液体。

[0080] 尽管用作真皮填充物以增强皮肤外观的材料领域在不断发展，但在给皮肤施用固体、刚性和非柔性的真皮填充物方面，仍然存在物理和技术挑战。尽管手术缝合线构造成承受手术期间施加的力，但刚性真皮填充物的情况并非如此。因此，直到本发明，刚性真皮填充物的施用一直是受到限制的技术，例如沿着治疗过的皮肤缺损重复多次大剂量注射这些填充物的液体组合物。然而，这些技术涉及繁琐的劳动和增加的注射部位不良影响，并且经常导致皮肤的不吸引人、不均一的“珍珠链”状的外观。本发明消除了所有这些缺陷。

[0081] 在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种液体真皮填充物。在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种半固体真皮填充物。在某些实施方案中，真皮填充物配制成液体。在某些实施方案中，真皮填充物配制成半固体。在某些实施方案中，真皮填充物包括至少一种刚性真皮填充物。根据某些实施方案，真皮填充物配置成固体。术语“液体”、“半固体”和“固体”通常指物质的状态。在某些实施方案中，术语“液体”、“半固体”和“固体”是指室温下的物质状态。在某些实施方案中，术语“液体”、“半固体”和“固体”是指在10℃至25℃

下的物质状态。术语“液体”、“半固体”和“固体”是指成年人身体温度下的物质状态。术语“液体”、“半固体”和“固体”是指36℃至37℃的物质状态。

[0082] 如本文中使用的术语“刚性真皮填充物”是指在手术期间在所施加的力，例如在整形手术期间所施加的以减少受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性的力作用下，将经受任何类型的永久性结构损伤的任何真皮填充物。在某些实施方案中，刚性真皮填充物不是柔性的。在某些实施方案中，刚性真皮填充物在手术或缝合期间不可以根据需要弹性变形。

[0083] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)高达300MPa的极限抗拉强度；(ii)高达1000MPa的抗压强度；(iii)至少80GPa的弹性模量；(iv)高达1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)，(i)至(iv)的任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0084] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)高达300MPa的极限抗拉强度；(ii)高达1000MPa的抗压强度；(iii)至少80GPa的弹性模量；(iv)高达1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)，(i)至(iv)的任何组合；当刚性真皮填充物是长度为5mm或更长且直径为500微米的完整圆柱体形状时。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0085] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)40MPa至300MPa的极限抗拉强度；(ii)500MPa至1000MPa的抗压强度；(iii)80GPa至120GPa的弹性模量；(iv)0.6MPa.m-1/2至1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)，(i)至(iv)的任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0086] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有：(i)40MPa至300MPa的极限抗拉强度；(ii)500MPa至1000MPa的抗压强度；(iii)80GPa至120GPa的弹性模量；(iv)0.6MPa.m-1/2至1MPa.m-1/2的断裂韧性；或(v)，(i)至(iv)的任何组合；当刚性真皮填充物是长度为5mm或更长且直径是500微米的完整圆柱体形状时。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0087] 矿物质是一种天然存在的化合物，通常呈晶体形式，其中一些可以用作刚性的真皮填充物。类矿物质是不显示结晶度的矿物质状物质，其中一些也可以用作刚性的真皮填充物。在某些实施方案中，刚性真皮填充物是陶瓷、矿物质或类矿物质。矿物质可以被描述为脆性的、延性的、可延展的、可切性的、柔性的或弹性的。在某些实施方案中，刚性真皮填充物是脆性的、延性的、可延展的或可切性的。在某些实施方案中，刚性真皮填充物是脆性的。

[0088] 矿物质硬度测量最常见的标度是有序莫氏硬度标度，范围从滑石到钻石。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有2至10的莫氏硬度评分。在某些实施方案中，刚性真皮填充物具有5至10的莫氏硬度评分。

[0089] 在某些实施方案中，刚性真皮填充物被配制成多个颗粒的形状。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径至多是500微米。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径至多是100微米。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径是5微米至500微米。在某些实施方案中，多个颗粒中颗粒的平均直径是10微米至100微米。在某些实施方案中，多个颗粒的平均直径是10微米至50微米。在某些实施方案中，多个颗粒的平均直径是20微米至50微米。在某些实施方案中，多个颗粒的平均直径是25微米至45微米。术语“颗粒”在此称为球形颗粒、棒状颗粒、丝状颗粒、盘状颗粒、多边形颗粒或其组合。在某些实施方案中，颗粒是纳米颗粒、微粒、微粒或其组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。如

本文中所使用的，术语“多个(a plurality of)”和“大量的(a multiplicity of)”可互换使用，并且指至少两个。如本文中所使用的，术语“由……制成”和“由……组成”可互换使用。

[0090] 在某些实施方案中，真皮填充物选自包含以下的组：磷灰石、透明质酸、聚己内酯、聚甲基丙烯酸甲酯、硅酮、聚乳酸、胶原、明胶、真皮移植物、处理过的真皮移植物、干燥的非细胞微粒真皮基质、脂肪细胞、干细胞、软骨细胞、其盐、其酯、水合物、其衍生物、其溶剂化物及其任何组合。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0091] 在某些实施方案中，真皮填充物包含磷灰石、其盐、其酯、其水合物、其衍生物、其溶剂化物及其任何组合。磷灰石是一组磷酸盐矿物，通常指羟基磷灰石、氟磷灰石和氯磷灰石，晶体中分别含有高浓度的OH^-、F^-和Cl^-离子。四种最常见的端元的混合物的分子式被写成$Ca_{10}(PO_4)_6(OH,F,Cl)_2$。在某些实施方案中，术语“磷灰石”指纯形式的羟基磷灰石、氟磷灰石和/或氯磷灰石或其任何组合。在某些实施方案中，磷灰石、羟基磷灰石、氟磷灰石和氯磷灰石是彼此的衍生物。在某些实施方案中，真皮填充物包括羟基磷灰石、其盐、其酯、其水合物、其衍生物、其溶剂化物及其任何组合。

[0092] 在某些实施方案中，线是可生物降解的或可生物吸收的，并且其中羟基磷灰石真皮填充物被配制成沿线的至少一部分均匀分布的多个颗粒的形状，这些颗粒的平均直径是10微米至100微米。

[0093] 在某些实施方案中，上面所描述的手术缝合线还包括促进真皮填充物在皮肤或皮下层中与线解离的试剂。在某些实施方案中，试剂是吸湿性的、可扩散的或渗透的试剂。

[0094] 在某些实施方案中，上面所描述的手术缝合线还包括针。在某些实施方案中，与手术缝合线的直径相比，针的直径小于、等于或大于手术缝合线的直径。在某些实施方案中，针选自包含以下的组：直针、1/4圆针、3/8圆针、1/2圆针、5/8圆针、复合曲线针、半弯曲(也称为滑雪撬状)针和在直段(也称为独木舟状)针两端处的半弯曲针。针也可以根据它们的尖端几何形状分类；示例包括：锥形针(针主体是圆形的并且平滑地渐缩到一点)；划针(针主体是三角形的，并且在内曲线上有锋利的刀刃)；反向划针(外侧上具有刀刃)；初级切割针；套管针尖端或锥形切口(针主体是圆形和锥形的，但端部是小的三角形切割尖端)；用于缝合脆弱组织的钝尖端；用于眼科手术的侧面切割或抹刀状尖端(顶部和底部上是平坦的，切割边缘从前部到一侧面)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。在某些实施方案中，针足够坚硬以穿透皮肤。在某些实施方案中，针由陶瓷、金属或塑料制成。

[0095] 在某些实施方案中，上面所描述的手术缝合线还包含美容试剂或生物活性试剂。本文使用的术语“生物活性剂”是指当被引入受试者体内时产生生物效应的任何试剂。本文中使用的术语“美容试剂”是指当被引入受试者体内时产生美容效果的任何试剂。

[0096] 在某些实施方案中，美容试剂是颜料。根据某些实施方案，生物活性试剂选自包含以下的组：酶、药物或其组合。在某些实施方案中，酶是胶原酶或弹性蛋白酶。在某些实施方案中，药物是抗生素试剂、视黄酸、糖胺聚糖(GAG)、肉毒杆菌毒素、镇痛剂、抗疤痕药物或其任何组合。在某些实施方案中，抗疤痕药物是类固醇。

[0097] 在另一方面，本发明还提供了一种套件，该套件包括如上面所描述的根据本发明的至少一条手术缝合线。

[0098] 在另一方面，本发明还提供了一种套件，该套件包括如上面所描述的多条不同的

手术缝合线。

[0099] 在另一方面，本发明还提供了一种如上面所描述的根据本发明的手术缝合线，用于在填充皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的美容或治疗方法中使用。

[0100] 在某些实施方案中，该方法用于减少受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性。在某些实施方案中，手术缝合线将被插入受试者的表皮、真皮、皮下组织或皮下层中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤中至少0.01mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中多达5mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中0.01mm至5mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中1mm至2mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入表皮中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入真皮中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮下层中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入表皮下方。在某些实施方案中，手术缝合线被插入真皮下方。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮下层下方。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0101] 在另一方面，本发明还提供了一种美容或治疗方法，该方法减少有需要的受试者的皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的根据本发明的手术缝合线；(ii)任选地，将针连接到(i)的手术缝合线；(iii)任选地，在受试者皮肤中不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱中进行局部麻醉；和(iv)用(i)或(ii)的手术缝合线缝合受试者的皮肤中的不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱。

[0102] 在某些实施方案中，该方法导致减少了受试者的皮肤中的不希望的线纹、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的深度、容积或可见性。在某些实施方案中，缝合步骤沿着不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱执行。在某些实施方案中，缝合步骤重复至少一次。在某些实施方案中，重复缝合步骤，直到不希望的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱基本改善或不再可见。在某些实施方案中，手术缝合线包括由不可生物降解或不可生物吸收的线组成的至少一段，并且该方法还包括从受试者身体移除该段的步骤。在某些实施方案中，在缝合后几个小时到几周实现从受试者身体移除段的步骤。在某些实施方案中，缝合线的直径根据待填充的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的尺寸、深度或容积来预先确定。在某些实施方案中，缝合线中真皮填充物的内容物根据待填充的线纹、区域、皱纹、凹陷疤痕或褶皱的尺寸、深度或容积来预先确定。

[0103] 在某些实施方案中，手术缝合线被插入受试者的表皮、真皮或皮下层中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤中至少0.01mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中多达5mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中0.01mm至5mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮肤或皮下层中1mm至2mm。在某些实施方案中，手术缝合线被插入表皮中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入真皮中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮下层中。在某些实施方案中，手术缝合线被插入表皮下方。在某些实施方案中，手术缝合线被插入真皮下方。在某些实施方案中，手术缝合线被插入皮下层下方。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0104] 在另一方面，本发明还提供了一种在有需要的受试者体内形成至少一种真皮填充物的丝状结构的美容或治疗方法，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的根据本发明的手术缝合线；(ii)任选地，将针连接到(i)的手术缝合线；和(iii)将(i)或(ii)的手术

缝合线放置在受试者体内，以在受试者体内形成丝状结构。

[0105] 在某些实施方案中，丝状结构的平均直径小于1mm。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径小于500微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径小于250微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径小于200微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是20微米至5000微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是50微米至400微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是70微米至350微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是100微米至300微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是150微米至200微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是100微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是150微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是200微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是20微米至150微米。在某些实施方案中，丝状结构的平均直径是150微米至800微米。术语“丝状”在本文中以其最一般的意义使用，并且通常指长形的结构。术语“丝状”通常还指并包括具有第一轴线的结构，该第一轴线比垂直于第一内轴线的第二轴线大至少2倍，至少10倍，至少100倍，至少100倍，或至少1000倍，例如其长度比其直径大至少两倍。

[0106] 在某些实施方案中，丝状结构在其整个长度上的平均直径是0.1mm至10mm。在某些实施方案中，丝状结构在其整个长度上的平均直径是1mm至5mm。

[0107] 根据本发明的原理，本发明的缝合线或通过本发明的缝合线插入皮肤中的填充物可以在皮肤内形成基本上二维(2D)和/或三维(3D)的空间结构。这些结构可以是所有形状，其中这些形状的轮廓由本发明的缝合线或通过本发明的缝合线插入皮肤中的填充物构成。

[0108] 另一方面，本发明还提供了一种将植入物引入有需要的受试者体内的美容或治疗方法，该方法包括以下步骤：(i)获取如上面所描述的根据本发明的手术缝合线；(ii)将(i)的手术缝合线形成为植入物的形状；(iii)任选地，将针连接到植入物以允许将植入物固定在受试者的皮肤下或粘膜下；以及(iv)根据需要将植入物放置在受试者体内。

[0109] 根据一些实施方案，缝合线包括可生物降解的载体。根据一些实施方案，可生物降解的载体选自包含以下的组：盐、可生物降解聚合物及其组合。根据一些实施方案，可生物降解聚合物是选自包含以下的组的聚合物：聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)、Polyglactin 910、Polyglecaprone 25、聚二氧环己酮、Lactomer 9-1、Glycomer 631、聚葡萄糖酸酯及其组合。根据一些实施方案，盐选自包含以下的组：硫酸钠、氯化钠、硫酸镁、柠檬酸镁、氯化镁及其组合。根据一些实施方案，可生物降解的载体包括硫酸镁和聚乙二醇。根据一些实施方案，缝合线包括羟基磷灰石颗粒、硫酸镁、聚环氧乙烷、聚乙二醇或其组合。

[0110] 在某些实施方案中，套件中的手术缝合线因线的形状而不同。在某些实施方案中，手术缝合线的线的平均直径不同。在某些实施方案中，手术缝合线的线的材料不同。在某些实施方案中，手术缝合线因真皮填充物的刚性而不同。在某些实施方案中，手术缝合线因真皮填充物而不同。在某些实施方案中，手术缝合线因真皮填充物的形状而不同。在某些实施方案中，手术缝合线因真皮填充物的尺寸而不同。在某些实施方案中，手术缝合线因真皮填充物的量而不同。

[0111] 虽然已经参考某些实施方案描述了本发明，但是，本领域技术人员应理解，可以作出各种变化并且等同物可以被替代而不脱离本发明的范围。此外，可做出很多修改以使特定的情况或材料适合于本发明的教导而不偏离其范围。因此，意图是，本发明不限于所公开

的特定实施方案，而是本发明应包括落入所附权利要求内的全部实施方案。

[0112] 以下实施方案被呈现以更充分地说明本发明的一些实施方案。然而，其绝不应被解释为限制本发明的宽的范围。

[0113] 示例

[0114] 示例1.填充物涂覆的缝合线

[0115] 根据本发明的填充物涂覆的缝合线(图1A-C)通过接触缝合线1.1(例如由90％乙交酯和10％L-丙交酯制成的Polyglactin 910(ETHICON))和真皮填充物(例如，羟基磷灰石)来生产。填充物可以是接触之前和接触期间的液体、半固体或固体，以及是最终产品中的液体、半固体或固体。最终产品中的填充物可以配制成连续的片、层或相2.1(图1A和图1C)，或者配制成基本上离散的颗粒2.2(图1B和图1C)。在图1C中，填充物被包含在缝合线1.1表面上的所界定的槽中。

[0116] 示例2.包含填充物的缝合线

[0117] 根据本发明的包含填充物的缝合线(图2A-C)通过接触具有内腔1.2的缝合线和真皮填充物，如羟基磷灰石来生产。填充物可以是接触之前和接触期间的液体、半固体或固体，以及是最终产品中的液体、半固体或固体。最终产品中的填充物可以配制成连续的片、层或相2.1(图2A和图2B)，或者配制成基本上离散的颗粒2.2(图2A和图2C)。在图2A中，具有内腔1.2的缝合线是多孔的。

[0118] 示例3.缝合线

[0119] 为了减少皮肤中的线纹、皱纹或褶皱的内部容积(图4A)，本发明提供的缝合线3可以用于缝合皮肤凹部的底部和/或壁(图4A和图4B)。这种技术在填充细微的线纹和皱纹时尤为重要。这种缝合线将可调节量的填充物沉积到凹部中，从而填充凹部的容积。调整所使用的填充物2的量(图4B，灰色球体)和针对每种量的准确位置，以获得有益的美容效果(图4C)。

[0120] 示例4. 2D结构和3D结构

[0121] 为了在受试者体内形成填充物的所界定丝状结构(图5A)，本发明提供的缝合线3，其具有彼此垂直的长度5和直径6，可以插入体内(图5A)。图5B描绘了通过使用本文中提供的缝合线和方法可获取的填充物2的示例性丝状结构，即线圈。这种线圈有利于防止血管或输尿管扩张和/或将血管或输尿管限制成所需的和有益形状或容积。图5C描绘了通过使用本文中提供的缝合线和方法可获取的填充物2的示例性丝状结构，即网状物。这种结构对于脸颊或颧骨的增强非常有用。

[0122] 使用由本发明提供的缝合线和方法，能够在受试者体内产生线纹、环、网、网状物、线圈、结和任何有益的高阶结构。本领域已知的技术都不能够在体内形成这种精细而复杂的2D结构和3D结构。

[0123] 示例5.治疗

[0124] 为了治疗受试者皮肤中的线纹(皱纹)(图6A)，美容外科医生可以使用本发明提供的手术缝合线和/或本发明提供的方法。如图6B中所示，线纹可以通过连接到针4的可吸收缝合线3沿着其长度被缝合。可吸收缝合线3由涂覆有多个真皮填充颗粒2.2的长形线1.1制成，并且因此允许真皮填充物颗粒2.2定向(pin-point)对准到线纹中。在移除针4之后，并且在可吸收缝合线3被吸收之后，多个真皮填充颗粒2.2保留在线纹的区域中的皮肤中(图

6C)，并且线纹基本上消失(图6D)。

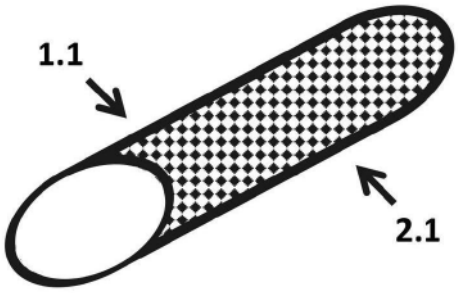


图1A

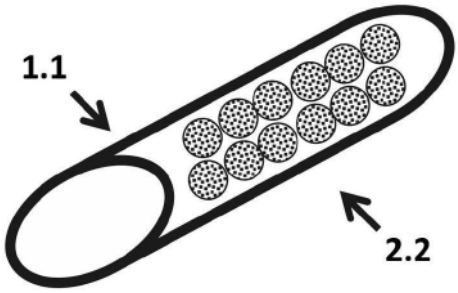


图1B

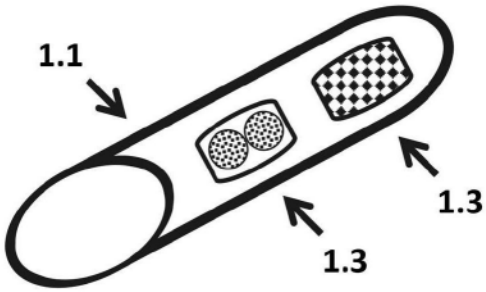


图1C

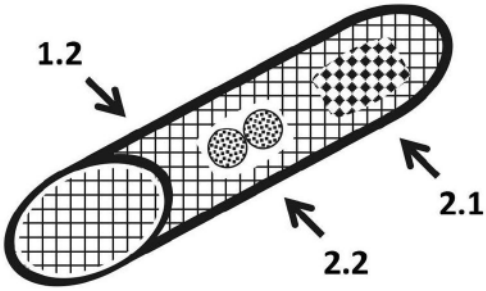


图2A

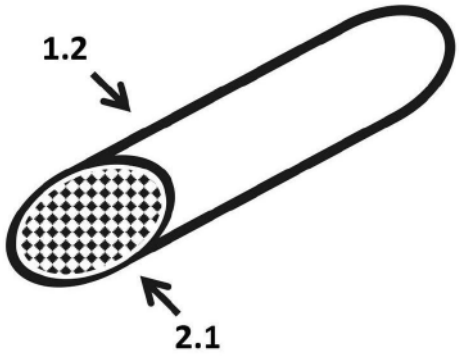


图2B

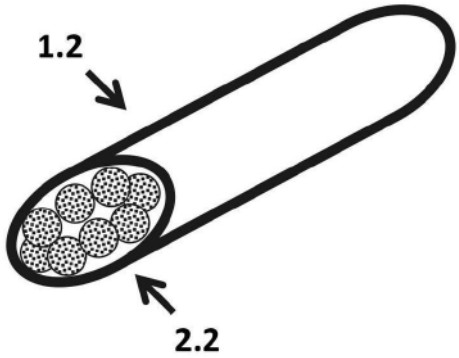


图2C

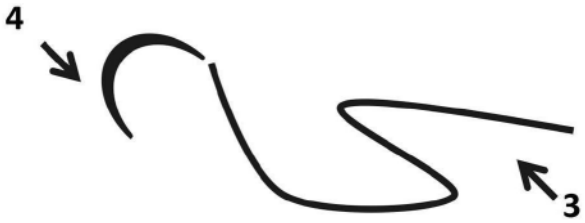


图3

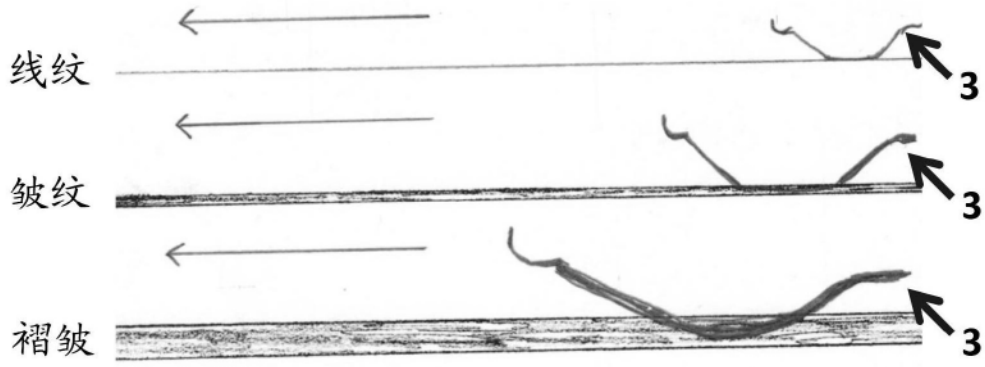


图4A

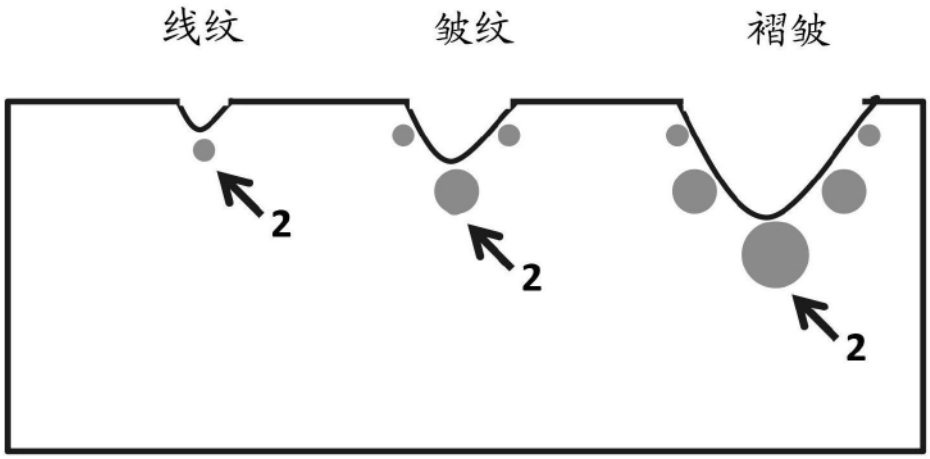


图4B

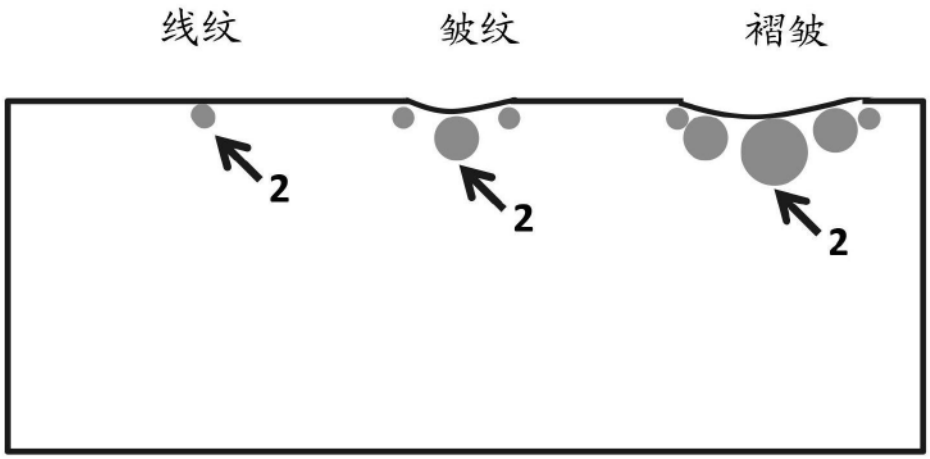


图4C

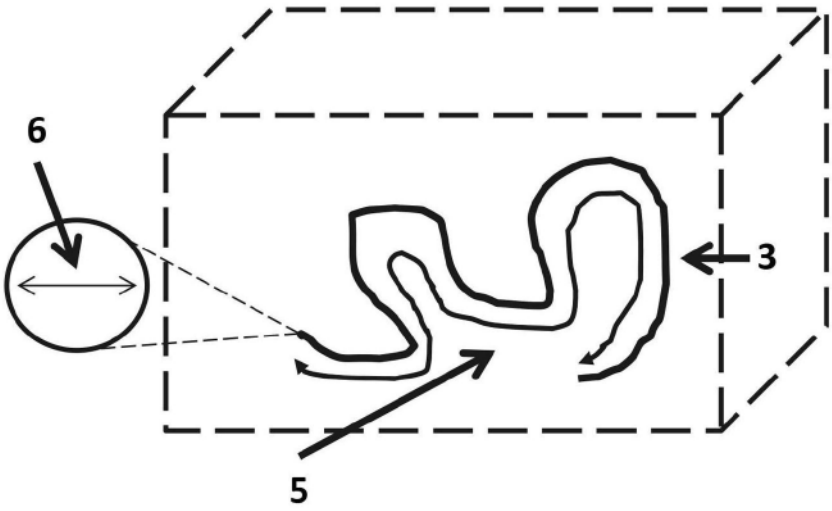


图5A

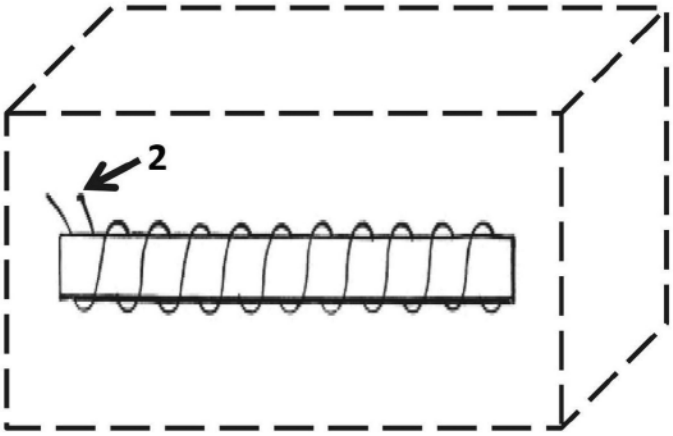


图5B

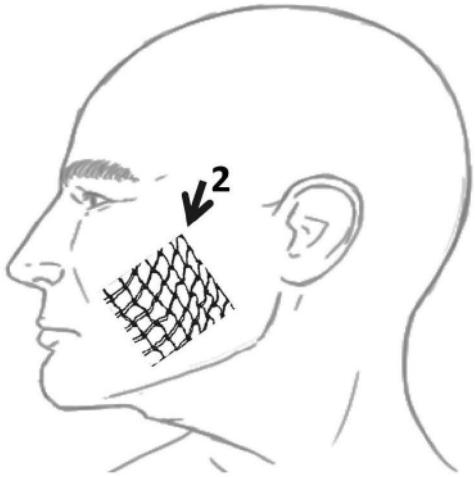


图5C

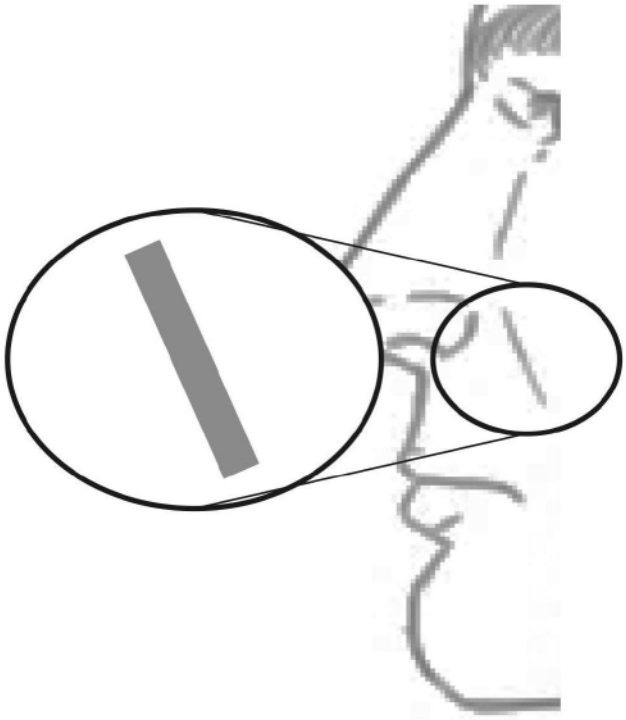


图6A

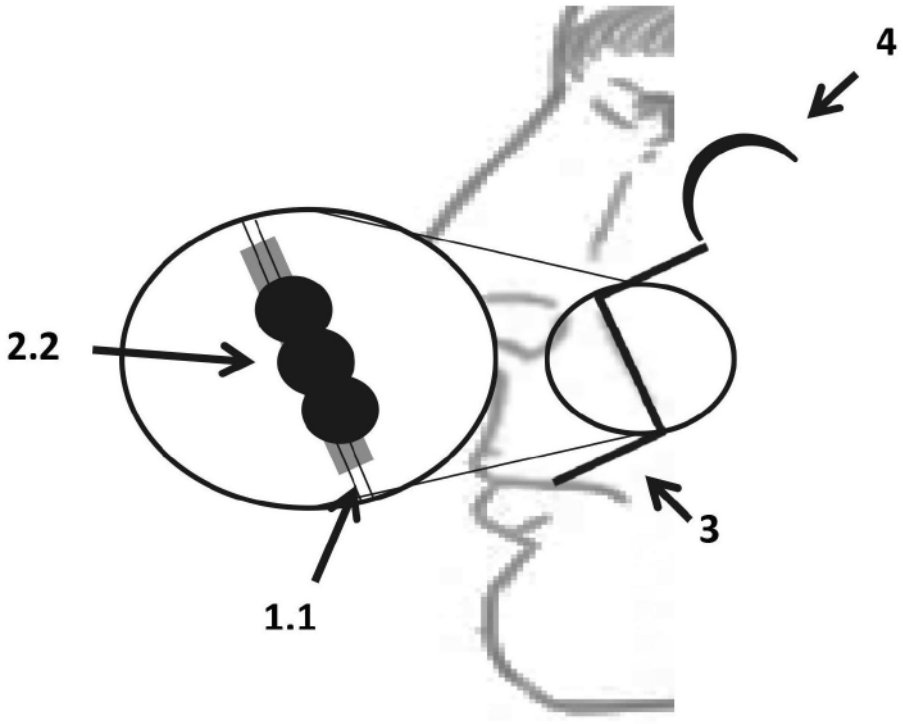


图6B

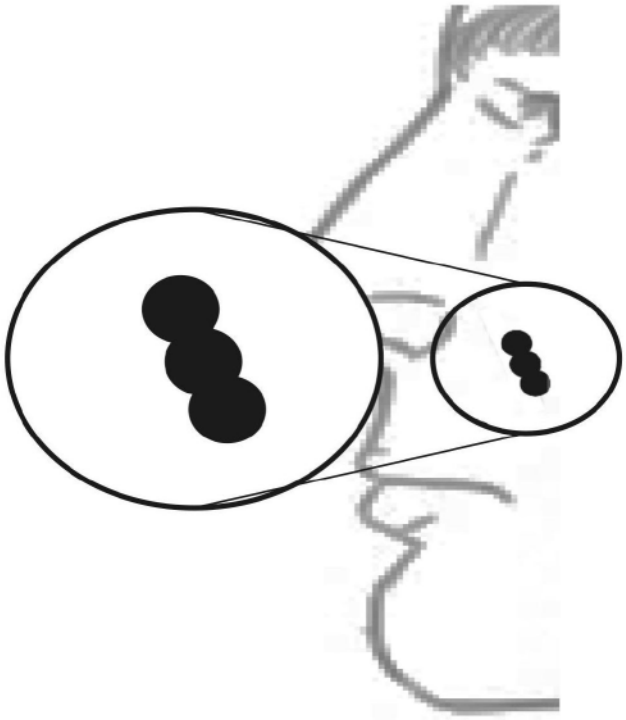


图6C

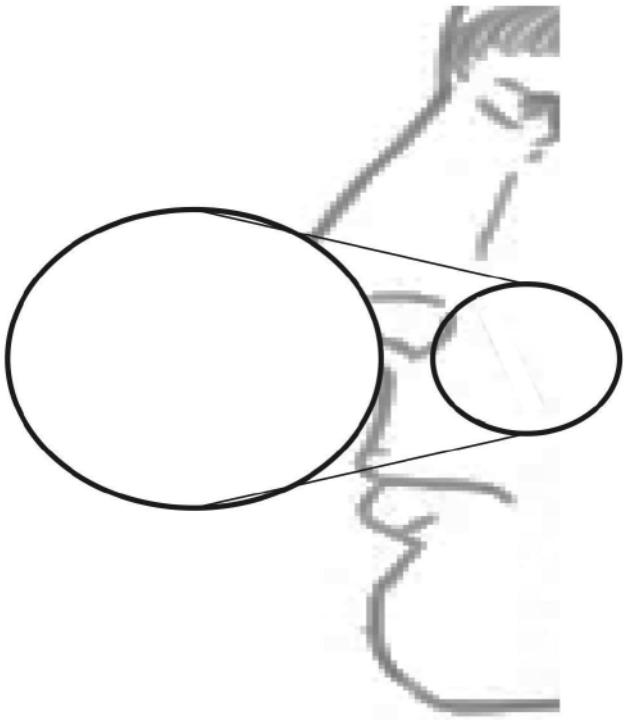


图6D