



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101243984 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 11

(21) 申请号 200710149548. 2 24, 27、说明书第 7 页 1 行 - 第 8 页 18 行、图 1-6.

(22) 申请日 2007. 09. 06 审查员 马薇

(30) 优先权数据
60/842, 763 2006. 09. 06 US

(73) 专利权人 TYCO 医疗健康集团
地址 美国康涅狄格

(72) 发明人 乔舒亚·施托佩克 马修 D·科恩

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理
有限公司 11225
代理人 朱梅 徐志明

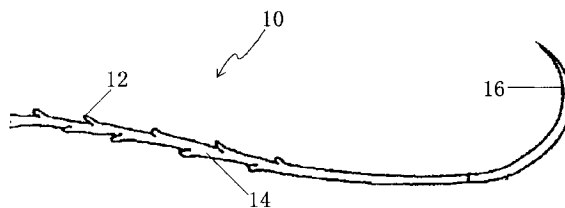
(51) Int. Cl.
A61B 17/04 (2006. 01)
A61L 17/00 (2006. 01)

(56) 对比文件
US 6514271 B2, 2003. 02. 04, 说明书第 14 栏
14-28 行、图 9G.
US 2003/0149447 A1, 2003. 08. 07, 全文。
WO 2006/079469 A1, 2006. 08. 03, 权利要求
24, 27、说明书第 7 页 1 行 - 第 8 页 18 行、图 1-6.
WO 2006/079469 A1, 2006. 08. 03, 权利要求

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 4 页

(54) 发明名称
带刺缝线中的生物活性物质

(57) 摘要
以生物活性剂制备带刺外科缝线。在实施方式中, 所述生物活性剂可以为置于倒刺和缝线体形成的角中的抗菌剂或者凝固剂。在倒刺和缝线体之间的角中放置生物活性剂使生物活性剂向接触点处的伤口组织的运送增强。



1. 一种外科缝线,其包括:
包括具有近端和远端的至少一根细丝的细长体,
所述细长体具有倒刺,所述倒刺从所述细长体向所述缝线的至少一端突出从而在倒刺和所述细长体之间形成角;以及
置于倒刺和所述细长体之间的角内的有效量的生物活性剂。
2. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中所述生物活性剂选自自由杀虫剂、抗菌剂、生长因子、抗凝固剂、凝固剂、镇痛药、麻醉剂、抗炎剂、伤口修复剂,化学治疗剂、蛋白质治疗剂、抗体、DNA、RNA、肽、多糖、凝集素、脂质、抗血管增生药物、聚合药物及其结合组成的组。
3. 根据权利要求 2 所述的外科缝线,其中所述抗菌剂选自自由抗生素、防腐剂、消毒剂及其结合组成的组。
4. 根据权利要求 3 所示的外科缝线,其中所述抗菌剂选自自由六氯酚、氯己定、环己定、碘、聚维酮碘、对氯间二甲苯酚、二氯苯氧氯酚、呋喃妥因、呋喃西林、乌洛托品、戊二醛、甲醛、乙醇及其结合组成的组。
5. 根据权利要求 2 所述的外科缝线,其中所述抗菌剂选自自由蒽环类抗生素、阿霉素、米托蒽醌、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、叶酸对抗物、甲氨蝶呤、鬼臼毒素 n、鬼臼乙叉甙、喜树碱、羟基脲、铂络合物、顺铂、脱氧土霉素、甲硝唑、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、利福霉素、聚乙烯吡咯烷酮、第四代青霉素及其衍生物、第一代头孢菌素及其衍生物、第二代头孢菌素及其衍生物、第三代头孢菌素及其衍生物、第四代头孢菌素及其衍生物、单酰胺菌素、碳杂青霉烯、氨基葡萄糖苷、大环内酯、林肯酰胺、链霉素、乙琥红霉素、阿齐红霉素、氯林肯霉素、共杀素、克拉仙霉素、硫酸卡那霉素、四环素、夫西地酸、甲氧苄啶、甲硝唑、喹诺酮、DNA 合成抑制剂、氨苯磺胺、 β -内酰胺抑制剂、氯霉素、糖肽、莫匹罗星、多烯、吡咯及其结合组成的组。
6. 根据权利要求 2 所述的外科缝线,其中所述化学治疗剂选自自由阿霉素、紫杉醇、喜树碱、聚谷氨酸-PTX、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺共聚物、蒽环类抗生素、来曲唑、阿那曲唑、表皮生长因子受体抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、凋亡调质、蒽环类抗生素、环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、聚乙二醇、聚谷氨酸、多糖、其聚合物-药物共轭物、其共聚物及其结合组成的组。
7. 根据权利要求 2 所述的外科缝线,其中所述凝固剂选自自由人生长因子、马加宁、血纤维蛋白溶酶原激活剂、超氧化物歧化酶、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、干扰素、白细胞介素-2、淋巴素、纤维蛋白、壳聚糖、丝、滑石、聚赖氨酸、纤维结合素、博来霉素及其衍生物、胶原、金属铍及其氧化物、铜、萨若瑟、二氧化硅、结晶硅酸盐、石英粉、滑石粉、乙醇、细胞外基质、纤维蛋白原、聚对苯二甲酸二乙醇酯、聚(乙烯-共-乙烯基乙酸酯)、氰基丙烯酸酯、细胞因子、地塞米松、异维 A 酸、雌二醇、己烯雌酚、环胞素 A、全-反-视黄酸及其衍生物、毛、棉、聚氨酯、聚四氟乙烯、聚(烷基氰基丙烯酸酯)、苯丙酸诺龙、血管生成素、集落刺激因子、促红细胞生成素、内皮素-1、血管紧张素 II、溴麦角环肽、二甲麦角新碱、费波若斯、糖蛋白、蛋白聚糖、透明质酸、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白、凝血酶敏感素、粘合素、细胞粘着分子、基质金属蛋白酶抑制剂、甲氨蝶呤、四氯化碳、硫代乙酰胺、超氧化物歧化酶、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、富含血小板血浆、凝血酶及其结合组成的组。
8. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中所述缝线为单丝缝线。

9. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中所述缝线为多丝缝线。
10. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中至少一根细丝由选自可降解材料、非可降解材料及其结合组成的组的材料制成。
11. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中至少一根细丝包括选自三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、己内酯、戊内酯、二氧环己酮、乙醇酸、乳酸、乙交酯、聚酐、聚酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、聚原酸酯、多羟基链烷酸酯、多羟基丁酸酯、丙交酯、聚合药物、其均聚物、其共聚物、及其组合组成的组的可降解材料。
12. 根据权利要求 11 所述的外科缝线,其中所述聚合药物选自类固醇抗炎剂、非类固醇抗炎剂及其结合组成的组。
13. 根据权利要求 12 所述的外科缝线,其中所述非类固醇抗炎剂选自阿斯匹林、吲哚美辛、布洛芬、苯丁唑酮、帝弗斯诺及其结合组成的组。
14. 根据权利要求 12 所述的外科缝线,其中类固醇抗炎剂选自可的松和氢化可的松、倍他米松、地塞米松、氟强的松龙、泼尼松、甲基氢化泼尼松、泼尼松龙、去炎松、帕拉米松及其结合。
15. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中至少一根细丝包括选自聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯和聚丙烯的共聚物、聚乙烯和聚丙烯的混合物、聚对苯二甲酸二乙醇酯、聚四氟乙烯、聚丁烯酯、聚四亚甲基醚乙二醇、1,4-丁二醇、丝、胶原、超高分子量聚乙烯及其组合组成的组的非可降解材料。
16. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其进一步在缝线的至少一部分上包含涂层。
17. 根据权利要求 16 所述的外科缝线,其中所述涂层包含可降解聚合物。
18. 根据权利要求 16 所述的外科缝线,其中所述涂层选自三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、己内酯、戊内酯、二氧环己酮、乙醇酸、乳酸、乙交酯、聚酐、聚酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、聚原酸酯、多羟基链烷酸酯、多羟基丁酸酯、丙交酯、聚合药物、其均聚物、其共聚物、及其组合组成的组。
19. 根据权利要求 16 所述的外科缝线,其中所述涂层进一步包括选自碳酸亚烃酯、二氧环己酮、帝奥克斯帕诺、可降解环酰胺、由冠醚衍生的可降解环醚-酯、 α -羟酸、 β -羟酸、聚烷基醚、聚乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸羟乙酯、磷酸胆碱、丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯基单体、乙烯醇、乙酸乙烯酯及其结合组成的组的至少一种单体。
20. 根据权利要求 16 所述的外科缝线,其中所述涂层进一步包括选自脂肪酸、脂肪酸盐和脂肪酸酯的盐组成的组的一种或者多种脂肪酸成分。
21. 根据权利要求 1 所述的外科缝线,其中倒刺和所述细长体之间的角小于 90 度。

带刺缝线中的生物活性物质

技术领域

[0001] 本申请要求了于2006年9月6日提交的美国临时专利申请号60/842,763的利益,其全部内容以参考方式并入本文。

背景技术

[0002] 与常规缝线相比,通常由与常规缝线相同的材料制成的带刺缝线提供了用于缝合伤口的许多优点。带刺缝线包括具有一个或者多个间隔倒刺的细长体,这些倒刺沿细长体长从缝线体的表面突出。设置倒刺以使带刺缝线在穿过组织的一个方向通过,而抵抗带刺缝线在相反的方向运动。因此,带刺缝线的一个优点为提供了防滑特性。

[0003] 带刺缝线因用于整容、腹腔镜检查和内窥镜检查方法而众所周知。使用带刺缝线能够在组织中布置张力而使伤口中的缝线的滑动较小。缝线倒刺的数量会受伤口的尺寸和所需支持待缝合伤口的强度所影响。像常规缝线,使用外科手术针可以将带刺缝线植入组织。

[0004] 例如抗菌剂的生物活性剂已经与外科手术器材相结合以便防止在伤口愈合期间微生物感染。已知用抗菌化合物涂敷外科缝线以防止和治疗微生物感染。

[0005] 尽管已将抗菌剂用于外科缝线和伤口敷料以防止感染,但是仍然存在对于能在体内长期保留并具有增强的抗菌效力的改进的带刺缝线的持续需求。还存在对于改善带刺缝线长期抗菌特性的简单且便宜的方法的需求,从而使较少量抗菌剂的使用达到所需的体内抗菌效果。也存在将其它生物活性剂传递到伤口处以促进愈合等的需要。

发明内容

[0006] 提供一种具有细长体的外科缝线,所述细长体包括至少一个具有近端和远端的细丝。所述缝线包括从细长体向至少一端突出的倒刺,从而在倒刺和缝线体之间形成小于约90度的夹角。在实施方式中,生物活性剂可以沉积在倒刺角内,也就是在倒刺和缝线表面之间形成的角。

[0007] 在进一步的实施方式中,也提供了以本公开的缝线修复组织的方法。

附图说明

[0008] 在后文参考附图将对本公开的多种实施方式进行描述,其中:

[0009] 图1为与针连接的根据本公开的带刺缝线的透视图;和

[0010] 图2为各端与针连接的双向带刺缝线的透视图;

[0011] 图3A-3C为使用根据本公开的带刺缝线的管状插入装置的平面图;和

[0012] 图4A-4B为使用带刺缝线的套管的平面图。

具体实施方式

[0013] 在这里,描述了带刺外科缝线。根据本公开的外科缝线可以为单丝或者多丝结构。

缝线可以具有近端和远端,并具有从细长体向至少一端突出的倒刺从而在倒刺和缝线体之间形成小于约 90 度的夹角。在实施方式中,生物活性剂可以沉积在倒刺角内,也就是在倒刺和缝线表面之间形成的角。在倒刺和缝线表面之间形成的角中放置生物活性剂可将生物活性剂放置在组织伤口缝合中精确限定的位置,其因此提供了独特的控释和缓释剂型。

[0014] 根据本公开的带刺缝线可以由可降解材料、非可降解材料及其组合形成。可以用于形成医用器材的适当的可降解材料包括天然胶原材料或者合成树脂,所述合成树脂包括那些由例如三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯等的碳酸亚烃酯,己内酯,戊内酯,二氧环己酮(dioxanone),聚酐,聚酯,聚丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸甲酯,聚氨酯,乙醇酸,乳酸,乙交酯,丙交酯,多羟基丁酸酯(PHB)(polyhydroxybutyrate),聚原酸酯,多羟基链烷酸酯,其均聚物,其共聚物,及其组合衍生的物质。在一些实施方式中,基于乙交酯和丙交酯的聚酯,特别是乙交酯和丙交酯的共聚物可以用于形成本公开的缝线。

[0015] 可用于形成本公开的缝线的适当的非可降解材料包括例如聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯和聚丙烯的共聚物、及聚乙烯和聚丙烯的混合物的聚烯烃;超高分子量聚乙烯、聚酰胺(也称为尼龙);例如聚对苯二甲酸二乙醇酯的聚酯;聚四氟乙烯;例如聚丁烯酯的聚醚酯;聚四亚甲基醚乙二醇;1,4-丁二醇;聚氨酯;及其组合。在另一些实施方式中,非可降解材料可以包括丝、兽肠线、棉、亚麻、碳纤维等。在一些有益的实施方式中,聚丙烯可用于形成缝线。聚丙烯可为全同立构聚丙烯或者全同立构和间同立构或者无规立构聚丙烯的混合物。

[0016] 用于形成本公开的缝线的细丝可以使用本领域技术人员所知范围内的例如挤压、模塑和/或者溶剂浇注的任何技术形成。

[0017] 在实施方式中,本公开的缝线可包括由多于一根细丝制成的纺线,其可含有相同或者不同材料的多根细丝。在由多根细丝制成缝线的情况下,可以使用例如编织(braiding)、织造(weaving)、针织(knitting)的任何已知技术制造缝线。也可以将细丝结合以生产非织造缝线。作为缝线形成过程的部分,可以拉、定向、卷、扭、混合或者气流喷射交缠(air entangled)细丝本身以形成纺线。在一个实施方式中,可通过编织制造本公开的多细丝缝线。可以通过本领域技术人员所知的范围的任何方法进行编织。

[0018] 一旦构成缝线,可以本领域技术人员所知范围的任何方式灭菌。

[0019] 可用例如生物活性剂的一种或者多种外科医学有用的物质涂敷或者浸渍根据本公开的缝线,当缝线用于伤口或者手术部位时,所述生物活性剂可促进或者有利地改变愈合过程。适当的生物活性剂包括例如杀虫剂、抗菌剂、药剂、生长因子、抗凝固剂、凝固剂、镇痛药、麻醉剂、抗炎剂、伤口修复剂等,化学治疗剂、生物制品、蛋白质治疗剂、抗体、DNA、RNA、肽、多糖、凝集素、脂质、抗血管增生的药物(anti-angiogenic drugs)、聚合药物、及其结合。

[0020] 生物活性剂包括有益于动物且促进愈合过程的物质。例如,可以向缝线提供可沉积在缝合处的生物活性剂。由于其抗菌性能、促进伤口修复和/或组织生长的能力、或者例如血栓形成的特殊指征,可以选择生物活性剂。在实施方式中,这种试剂的结合可用于本公开的缝线。

[0021] 在这里所使用的术语“抗菌剂”包括可帮助身体消灭或者抵抗致病(引起疾病的)微生物的试剂。抗菌剂包括抗生素、防腐剂、消毒剂及其结合。缓慢释放进组织的抗菌剂可

以这一方式使用以帮助抗击手术或者外伤伤口处的临床和亚临床感染。

[0022] 在实施方式中,可以单独或者与这里所述的其它生物活性剂相结合使用下列抗菌剂:蒽环类抗生素、阿霉素、米托蒽醌、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶(5-FU)、叶酸对抗物、甲氨蝶呤、鬼臼毒素、鬼臼乙叉甙、喜树碱、羟基脲、铂络合物、顺铂、脱氧土霉素、甲硝唑、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、如利福平的利福霉素、第四代青霉素(例如,脲基青霉素、羧基青霉素、磺唑氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、羧苄青霉素、羧噻吩青霉素钠、及其类似物或者衍生物)、第一代头孢菌素(例如,头孢唑啉钠、头孢氨苄、头孢唑啉、头孢匹林和头孢噻吩)、羧基青霉素(例如,替卡西林)、第二代头孢菌素(例如,头孢呋新、头孢替坦和头孢西丁)、第三代头孢菌素(例如,那克赛(naxcel)、头孢地尼、头孢哌酮、头孢他啶、头孢曲松和头孢噻肟)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、第四代头孢菌素(例如,头孢吡肟)、单酰胺菌素(例如,氨基曲南)、碳杂青霉烯(例如,亚胺培南、厄塔培南(ertapenem)和美罗培南)、氨基葡萄糖苷(例如,链霉素、庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星)、MSL 组成员(例如,大环内酯、长效大环内酯、林肯酰胺、链霉杀阳菌素、乙琥红霉素、阿齐红霉素、氯林肯霉素、共杀素、克拉仙霉素和硫酸卡那霉素)、如米诺环素的四环素、夫西地酸、甲氧苄啶、甲硝唑;喹诺酮(例如,环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、左氧氟沙星和曲伐沙星)、DNA 合成抑制剂(例如,甲硝唑)、氨基磺胺(例如,磺胺甲噁唑、三甲氧苄二氨嘧啶、包括头孢克肟、壮观霉素、四环素、呋喃妥因、多粘霉素和硫酸新霉素)、如舒巴坦的 β -内酰胺抑制剂、氯霉素、如万古霉素的糖肽、莫匹罗星、如两性霉素 B 的多烯、如氟康唑的吡咯、及其它本领域已知的抗菌剂。

[0023] 可以用作抗菌剂的防腐剂和消毒剂的实例包括六氯酚;如氯己定和环己定(cyclohexidine)的阳离子双胍;如聚维酮碘(povidone-iodine)的碘和载碘化合物;如 PCMX(即,对氯间二甲酚)和二氯苯氧氯酚(即,2,4,4'-三氯-2'-羟基-二苯基醚)的卤代酚化合物;如呋喃妥因和呋喃西林的呋喃医用制剂;乌洛托品;如戊二醛和甲醛的乙醛类;和乙醇。在一些有用的实施方式中,至少一种抗菌剂可以为例如二氯苯氧氯酚的防腐剂。

[0024] 为了促进伤口修复和/或者组织生长,也可以将已知达到这些目的中的任一种或所有目的的一种或者多种生物活性剂作为伤口修复剂或者组织生长剂用于缝线。当其被期望用于治疗特殊血管损伤或疾病,或者用于例如从原发血液供给阻断肿瘤时,这种凝固或“纤维诱导剂”可用于促进动脉瘤或者栓塞。在实施方式中,具有沉积在根据本公开的倒刺角内的凝固剂的带刺缝线可有助于血小板和血液成分捕获。

[0025] 可以使用的化学治疗剂的实例包括以下一种或者多种:阿霉素(Dox)、紫杉醇(PTX)、或者喜树碱(CPT)、聚谷氨酸酯-PTX(CT-2103 或者 Xyotax)、N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺(HPMA)共聚物、蒽环类抗生素、来曲唑、阿那曲唑、表皮生长因子受体抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、凋亡调质、例如柔红霉素和多柔比星的蒽环类抗生素、例如环磷酰胺和苯丙氨酸氮芥的烷化剂、例如甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶的抗代谢药、聚乙二醇(PEG)、聚谷氨酸(PGA)、多糖、其聚合物-药物共轭物、其共聚物及其结合。

[0026] 凝固剂包括以下的一种或者多种:促进细胞再生的纤维化剂、促进血管生成的纤维化剂、促进成纤维细胞迁移的纤维化剂、促进成纤维细胞增殖的纤维化剂、促进细胞外基质沉积的纤维化剂、促进组织再造的纤维化剂、为憩室壁刺激剂的纤维化剂、丝(例如蚕丝、蜘蛛丝、重组体丝、生丝、水解丝、酸处理丝和酰化丝)、滑石、脱乙酰壳多糖、聚赖氨

酸、纤维结合素、博来霉素或其类似物或者衍生物、结缔组织生长因子 (CTGF)、金属铍或者其氧化物、铜、萨若瑟 (saracin)、二氧化硅、结晶硅酸盐、石英粉 (quartz dust)、滑石粉、乙醇、细胞外基质的成分、胶原、纤维蛋白、纤维蛋白原、聚对苯二甲酸二乙醇酯、聚(乙烯-共-乙烯基乙酸酯)、N-羧丁基脱乙酰壳多糖、RGD 蛋白质、氯乙烯聚合物、氰基丙烯酸酯、交联聚乙二醇-甲基化胶原、炎性细胞因子、TGF β 、PDGF、BEGF、TNF α 、NGF、GM-CSF、IGF-a、IL-1、IL-8、IL-6、生长激素、成骨蛋白、细胞增殖剂、地塞米松、异维 A 酸、17- β 雌二醇、雌二醇、己烯雌酚、环胞素 A、全-反-视黄酸或者其类似物或者衍生物、毛(包括动物毛、刨花和矿渣棉)、棉、bFGF、聚氨酯、聚四氟乙烯、聚(烷基氰基丙烯酸酯)、苯丙酸诺龙、血管生成素、胰岛素样生长因子 (IGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、集落刺激因子 (CSF)、促红细胞生成素、干扰素、内皮素-1、血管紧张素 II、溴麦角环肽、二甲麦角新碱、费波若斯 (fibrosin)、纤维蛋白、黏着糖蛋白、蛋白聚糖、透明质烷、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC)、凝血酶敏感素、粘合素 (tenascin)、细胞粘着分子、基质金属蛋白酶抑制剂、马加宁、组织或肾纤溶酶原活化因子、基质金属蛋白酶组织抑制剂、甲氨喋呤、四氯化碳、硫代乙酰胺、清除组织的破坏自由基的超氧化物歧化酶、用于癌症治疗的肿瘤坏死因子、集落刺激因子、干扰素、增强免疫系统的白细胞介素-2 或其它淋巴素、富含血小板血浆、凝血酶、及其结合等。

[0027] 多种抗血管生成因子可易于用于本公开的范围。典型实例包括抗侵入 (anti-invasive) 因子;视黄酸及其衍生物;高衍生二萜类化合物紫杉醇;苏拉明;金属蛋白酶-1 组织抑制剂;金属蛋白酶-2 组织抑制剂;纤溶酶原激活物抑制剂-1;纤溶酶原激活物抑制剂-2;例如钒、钼、钨、钛、铌和钽系列的多种形式的较轻“d 族”过渡金属及其络合物;血小板因子 4;硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白);硫酸盐化壳多糖衍生物(由雪花蟹壳制备);硫酸盐化多糖肽聚糖络合物 (SP-PG) (该化合物的作用可通过例如雌激素和枸橼酸他莫昔芬的类固醇的存在而增强);十字孢碱;基质新陈代谢的调质,包括例如脯氨酸类似物 [(L-铃兰氨酸 (LACA)、顺羟基脯氨酸 (cis-hydroxyproline)、d,L-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸 (Thiaproline)、 α , α -联吡啶、 β -氨基丙腈反丁烯二酸酯)];MDL27032 (4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮);氨甲喋呤;米托蒽醌;肝素;干扰素类;2 巨球蛋白血清;ChIMP-3;糜蛋白酶抑制素; β -环糊精十四硫酸酯;Eponemycin;喜树碱;烟曲霉素硫代苹果酸金钠 (“GST”);D-青霉胺 (“CDPT”); β -1-抗胶原酶-血清; α 2-抗血纤维蛋白酶;比山群;氯苯扎利二钠 (N-(2)-羧基苯基-4-chloroanthronilic 酸二钠 (N-(2)-carboxyphenyl-4-chloroanthronilic acid disodium) 或者“CCA”;沙立度胺;Angostatic 类固醇;AGM-1470;羧基 naminola 咪唑 (carboxynaminolimidazole);例如 BB94、其类似物及衍生物的金属蛋白酶抑制剂;及其结合。

[0028] 多种聚合药物可易于用于本公开的范围。代表性实例包括类固醇抗炎剂、非类固醇抗炎剂、及其结合。可用于本公开的非类固醇抗炎剂的实例为阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、保泰松、帝弗斯诺 (diflusalin)、及其结合。

[0029] 可使用的类固醇抗炎剂的实例为例如可的松和氢化可的松、倍他米松、地塞米松、氟强的松龙、泼尼松、甲基氢化泼尼松、泼尼松龙、去炎松、帕拉米松、及其结合的糖皮质激素。

[0030] 虽然为了举例说明的目的,已经提供了上述生物活性剂,但是应该理解本公开不

限制于此。特别是,虽然以上明确指出了某些生物活性剂,但是应该理解本公开包括这些试剂的类似物、衍生物和共轭物。

[0031] 根据本公开的缝线也可以包括例如,生物可接受的增塑剂、抗氧剂和着色剂,其可以浸渍于用于形成本公开的缝线的细丝或者包含于其上的涂层里。

[0032] 如上所示,生物活性剂可以浸渍于用于形成本公开的缝线的材料或者沉积在其表面。通过本领域技术人员已知范围的任何方法,包括例如,浸渍、喷雾、汽相淀积、刷、混合等,可将生物活性剂应用于本公开的带刺缝线。

[0033] 在实施方式中,例如抗菌剂的生物活性剂可以作为生物活性剂溶液部分应用于本公开的带刺缝线。生物活性剂溶液可以包括任何溶剂或者适于所选择生物活性剂的溶剂的结合。适宜地,所述溶剂应该(1)与生物活性剂可混合,并且(2)一点不影响用于形成医用器材例如带刺缝线的任何材料的完整性。在一些有益实施方式中,所采用的溶剂为极性溶剂。适合的溶剂的一些实例包括二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸甲酯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、丙二醇、四氢呋喃(THF)、丙酮、油酸、甲基乙基酮、及其混合物。在一个实施方式中,二氯甲烷可用作溶剂。

[0034] 制备生物活性溶液的方法可以为包括混合、掺合等的相对简单的过程。可使用任何已知技术用以将生物活性剂应用于医用器材。适合的技术包括浸渍、喷雾、擦、刷等。

[0035] 所述生物活性剂溶液通常含有约0.1重量%至约20重量%的生物活性剂,在实施方式中约0.5重量%至约5重量%的生物活性剂。生物活性剂的精确量由因素的数量决定,例如使用的具体试剂、接触的医用器材和所采用溶剂的选择。在一个实施方式中,其中生物活性剂为抗菌剂,抗菌溶液可以含有约0.1%至约10%所选择的抗菌剂,在实施方式中约1%至约5%的抗菌剂。

[0036] 应用的生物活性剂溶液的量应为提供给缝线所需生物活性性能的有效量。精确量由缝线的构造和溶液配方决定。因为生物活性溶液包含溶剂,可以将处理步骤用于有用的实施方式以除去溶剂,剩下生物活性剂在缝线上。除去溶剂的合适的处理步骤包括,但不限于,蒸发和/或者冷冻干燥。当除去溶剂时,生物活性剂仍在倒刺和缝线体之间形成的角中与缝线结合。

[0037] 无论应用的方法,缝线上生物活性剂的量可以从缝线的约0.01重量%至缝线的约2重量%,在实施方式中从缝线的约0.02重量%至缝线的约1重量%,特别是从缝线的约0.05重量%至缝线的约0.5重量%。

[0038] 一旦应用,在带刺缝线的后续处理、加工和贮藏过程中,生物活性剂将不会因蒸发、升华、挥发等而损失。但是,当带刺缝线用于体内时,也就是,用于缝合伤口之后,倒刺对于组织的附着将生物活性剂释放在组织中。

[0039] 在其它实施方式中,生物活性剂可以包含于应用于缝线的涂层中。可利用的合适的涂层在本领域技术人员已知的范围内,并且包括例如,生物可降解的涂层,如以参考方式其全部公开并入本文的美国专利公开号20040153125所公开那些涂层。生物可降解聚合物是特别适合的,因为当生物可降解聚合物被身体再吸收时,它们将释放使生物活性剂在体内。

[0040] 在实施方式中,用于形成上述涂层的混合物包括例如以有效抗菌量作为主要成分的抗菌剂的生物活性剂。“主要量”是指以大于约50重量%的量存在的一种或者多种成分。

“次要量”是指以高至约 50 重量%的量存在的一种或者多种成分。次要成分可以包括含有例如己内酯的生物可降解单体的共聚物。

[0041] 给定成分的“有效抗菌量”为该成分阻碍细菌的生长以减少或者避免伤口处污染的量。

[0042] 在实施方式中,用于生物相容的手术可植入器材的抗菌可降解涂层组合物是便宜的、生物相容的,并且不会过度扩散。“生物相容的”意指活的系统中物体的存在不会造成严重的全身毒性。应该注意到,生物相容性物体可以造成一些临床可接受的量的毒性,包括在某些个体中的刺激和 / 或者其它副作用。

[0043] 可以将本领域技术人员已知范围内的生物可降解聚合物用于本涂层。在实施方式中,生物可降解聚合物可以包括作为其成分的 ϵ -己内酯。包含合适的己内酯的共聚物包括可以由众所周知的常规聚合技术合成的共聚物。在一些实施方式中,包含合适的己内酯的共聚物为在多元醇引发剂存在下,通过聚合主要量 ϵ -己内酯和次要量可与其聚合的另一生物可降解单体而获得的“星形”共聚物。

[0044] 在实施方式中,包含己内酯的共聚物可以在多元醇引发剂存在下,通过聚合主要量 ϵ -己内酯和次要量至少一种其它可共聚合的单体或者这种单体的混合物而获得。这些单体的聚合反应可采用多种单体加成,即,同时、依次、同时随后依次、依次随后同时等。

[0045] 在某些实时方式中,这里的共聚物可以包含从约 70 重量%至约 98 重量%,并且优选从约 80 重量%至约 95 重量%的 ϵ -己内酯衍生单元,共聚物的平衡从其它可共聚的单体得到。

[0046] 可以与 ϵ -己内酯共聚的适合的单体包括例如亚丙基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、二甲基亚丙基碳酸酯的碳酸亚烃酯;二氧环己酮、帝奥克斯帕诺(dioxepanones);可降解环酰胺;由冠醚衍生的可降解环醚-酯;能酯化的醇酸,包括 α -羟酸(例如乙醇酸和乳酸)和 β -羟酸(例如 β -羟丁酸和 γ -羟基缬草酸);聚烷基醚(例如聚乙二醇和聚丙二醇及其结合);聚乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸羟乙酯、磷酸胆碱、丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯基单体、乙烯醇、乙酸乙烯酯、及其结合。在实施方式中,用于本公开的适合的单体为乙交酯。

[0047] 适合的多元醇引发剂包括甘油、三羟甲基丙烷、1,2,4-丁三醇、1,2,6-己三醇、三乙醇胺、三异丙醇胺、丁四醇、苏糖醇、季戊四醇、核糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、N, N', N'-四(2-羟乙基)乙二胺、N, N', N'-四(2-羟丙基)乙二胺、二季戊四醇、蒜糖醇、卫矛醇、葡萄糖醇、阿卓糖醇、艾杜糖醇、山梨醇、甘露醇、肌醇等;优选甘露醇。

[0048] 多元醇引发剂通常使用相对少的量,例如,总单体混合物的约 0.01 重量%至约 5 重量%,并且优选约 0.1 重量%至约 3 重量%。

[0049] 涂层组合物可以包括从约 0.3 重量%至约 10 重量%,并且优选从约 0.5 重量%至约 5 重量%的共聚物。这一涂层提供了具有改善的加工性能和抗菌活性相结合的理想性能的缝线。

[0050] 除了上述抗菌剂之外,在一些实施方式中,涂层可以包括一种或者多种脂肪酸成分,例如可赋予缝线抗菌特性的脂肪酸、脂肪酸盐和脂肪酸酯的盐。

[0051] 在涂层包含脂肪酸金属盐的情况下,用作抗菌剂的脂肪酸金属盐可以包括硬脂酸金属盐。在一个实施方式中,用作抗菌剂的脂肪酸盐为硬脂酸银。在另一个实施方式中,用作抗菌剂的一种或多种脂肪酸盐可以与例如硬脂酰基乳酸酯,特别是硬脂酰基乳酸钙的脂

肪酸酯相结合。

[0052] 可以用于本涂层的合适的脂肪酸包括具有 6 或者更多碳原子的脂肪酸的生物相容性单价和多价金属盐。用于形成在这里有用的脂肪酸金属盐的脂肪酸的实例包括酪酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、豆蔻酸、软脂酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚麻仁油酸、亚麻酸等。用于形成这里所述多种实施方式的脂肪酸金属盐的单价金属的实例包括锂、铷、铯、钫、铜、银和金。用于形成这里所述的多种实施方式的脂肪酸金属盐的多价金属的实例包括铝、锡、铅、铋和多价过渡金属。因此,用于这里的适合的脂肪酸金属盐包括锂、铷、铯、钫、铜、银、金、铍、镁、锶、钡、镭、铝、锡、铅、铋、锌、镉、汞等的脂肪酸盐。

[0053] 脂肪酸的金属盐为如上述定义以有效抗菌量存在于涂层组合物中。脂肪酸金属盐可以由单一化合物组成。但是,脂肪酸金属盐也可以为几种脂肪酸金属盐的混合物。脂肪酸金属盐可以涂层组合物的约 30 重量%至约 70 重量%的量存在,在实施方式中以涂层组合物的约 45 重量%至约 55 重量%的量存在。

[0054] 在脂肪酸金属盐可以相对不溶解于冷水。当需要时,可以使用溶剂以提高脂肪酸金属盐的例如粘度、可混性等的加工性能。适合的溶剂包括例如甲醇、乙醇、丙醇的醇,氯化烃(如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷),例如己烷、庚烯的脂肪烃,乙酸乙酯。当需要时,可以向脂肪酸金属盐的溶剂混合物施加热以提高其溶解性。例如,从约 30°C 至约 60°C 的范围的温度是合适的。

[0055] 在某些实施方式中,脂肪酸酯可以与涂层组合物中的脂肪酸金属盐相结合。这种酯包括例如,硬脂酸钙、硬脂酰基乳酸酯、十六烷基乳酸酯(palmityl lactylate ester)、油基乳酸酯,例如硬酯酰基乳酸钙、镁、铝、钡或锌;十六烷基乳酸钙、镁、铝、钡或锌;油基乳酸钙、镁、铝、钡或锌;优选硬脂酸钙和硬脂酰基-2-乳酸钙(calciumstearoyl-2-lactylate)(例如由密苏里州堪萨斯市的 American Ingredients 公司以商品名可购得的 VERV 的硬脂酰基-2-乳酸钙)。当需要时,脂肪酸酯可以与溶剂相结合。适合的溶剂包括以上所列的那些溶剂。

[0056] 在包括生物活性剂作为涂层部分的情况下,可以向分开的溶剂中加入生物活性剂和涂层成分,然后将得到的溶剂化合物结合以形成涂层溶液。在另一些实施方式中,生物活性剂和涂层成分可以结合在一起,然后与溶剂混合以形成涂层溶液或者任何结合物。加入的顺序是不严格的,因此可以根据所需用途通过常规试验确定。

[0057] 可以通过任何适合的方法将涂层涂布到缝线,例如使缝线从涂层混合物溶液通过、经过刷子或者其他涂层溶液涂布器、经过分布缝线涂层溶液的一个或多个喷嘴。涂层溶液可以含有从约 30 重量%至约 70 重量%,在实施方式中从约 45 重量%至约 55 重量%的溶剂。在实施方式中,二氯甲烷、己烷和乙醇的混合物可以用作溶剂。用涂层溶液弄湿的缝线可以任选地在足以蒸发并除去溶剂的温度下通过或者保持在干燥箱中一段时间。如果需要,缝线涂层成分可以任选地包含另外的生物活性剂或者上述成分,例如染料、抗生素、防腐剂、生长因子、抗炎剂等。

[0058] 可以使用本领域技术人员已知的范围内的任何方法在缝线体的表面上形成倒刺。这些方法包括但是不限于切割、模塑等。在一些实施方式中,可以通过以锐角直接斜切入缝线体,将切割部分向外推且使其从缝线体分开而形成倒刺。在缝线体中形成的倒刺的深度可以由缝线材料的直径和切割的深度决定。在一些实施方式中,用于在缝线细丝外部切割

许多轴向间隔倒刺的合适的装置可以使用切割床、切割床虎钳、切割模板和组装刀片以进行切割。实施中,切割装置能够以相同或者任意外形且以相互不同的角度产生许多轴向间隔倒刺。切割倒刺的其它适合的方法包括激光和手工方法的使用。也可以通过注模、挤压、模冲等形成缝线。缝线可以任何数量的所需预切割长度和预成形曲线包装。

[0059] 在实施方式中,可以排列所有倒刺以使缝线在一个方向穿过组织移动且不会在相反方向穿过组织移动。例如,参照图 1,缝线 10 上的倒刺 12 可被形成于单向缝线中。在实施方式中,缝线 10 可以与针 16 相连。倒刺 12 朝向缝线 10 的主体 14 是可收缩的。倒刺 12 允许缝线 10 以针端 16 的移动方向穿过组织移动,而通常在相反方向是刚性的并且防止缝线 10 在与针端 16 的移动方向相反的方向移动。

[0060] 缝线 10 可以包括置于倒刺 12 和缝线体 14 之间的角内的生物活性剂(未示出)。

[0061] 或者,可以使用可包括由生物相容可降解聚合物、生物相容非可降解聚合物或者其结合制成的细纤的多丝缝线(未示出)。在实施方式中,可以提供包括包含置于倒刺和缝线体之间的角内的生物活性剂的生物相容可降解聚合物的多丝缝线。在另一实施方式中,多丝缝线可以包括由生物相容可降解聚合物或者生物相容非可降解聚合物的结合制成的单根细丝,其包括置于倒刺和缝线体之间的角内的生物活性剂。

[0062] 在其它实施方式中,倒刺可以排列在缝线长度的第一部分以使缝线的第一末端在一个方向穿过组织移动,而缝线长度的第二部分上的倒刺可以被排列以使缝线的第二末端在相反方向移动。例如,如图 2 所示,缝线 110 可以是双向的。带刺缝线 110 包括具有两个区域的细长体 114,主体部分 114a 和主体部分 114b,用于穿透组织的远端第一和第二针端 116a 和 116b,和许多从主体 114 伸出的倒刺 112a 和 112b。抗菌剂可以置于倒刺 112a 和 112b 与缝线体 114 之间形成的角内。在缝线 110 的第一端和缝线体上的第一轴向位置之间的主体 114 的第一部分上的倒刺 112a 使缝线 110 在第一针端 116a 移动的方向中穿过组织而移动,并且防止缝线 110 相对于组织在第一针端 116a 移动方向相反的方向中移动。在缝线 114 的第二针端 116b 和主体上第二轴向位置(其小于从第二针端 116b 至第一轴向位置的距离)之间的主体 114b 的第二部分上的倒刺 112b 使缝线 114 在第二针端 116b 移动的方向中穿过组织而移动,并且防止缝线 114 相对于组织在第二针端 116b 移动方向相反的方向中移动。

[0063] 倒刺可以任何适合的模式排列,例如螺旋模式。倒刺的数量、外形、间隔和表面积可以根据使用缝线的组织以及用于形成缝线的材料的组成和几何结构变化。另外,倒刺的比例可以相对保持恒定,而倒刺的总长度和倒刺的间隔可以由所连接的组织确定。例如,如果缝线用于连接皮肤或者腱中的伤口边缘,倒刺可被制得相对短且较刚性以易于进入相当坚硬的组织。或者,如果打算将缝线用于相对柔软的脂肪组织,倒刺可以被制得较长且间隔更远以提高缝线夹紧柔软组织的能力。

[0064] 倒刺的表面积也可以改变。例如,较尖(fuller tipped)的倒刺可由被设计用于具体手术应用的变化了的尺寸构成。为了连接脂肪和相对柔软的组织,可能需要较大的倒刺,反之较小的倒刺可能更适于胶原密集的组织。在一些实施方式中,在相同结构中大倒刺和小倒刺的结合是有益的,例如当缝线用于具有不同层结构的组织修复时。相同缝线的大倒刺和小倒刺的结合使用将确保最大的固定性能,其中倒刺尺寸为各组织层定制。在实施方式中,如图 1 所示的单一方向缝线可具有大倒刺和小倒刺;在其它实施方式中,如图 2 所示

的双向缝线可具有大倒刺和小倒刺。

[0065] 在实施方式中,为了提高手术区中缝线的可见度,本公开的缝线可以被染色。可以使用适于在缝线中掺合的任何染料。这种染料包括,但是不限于,炭黑、骨炭、D&C 绿 No. 6 和 D&C 紫 No. 6。在实施方式中,根据本公开的缝线通过加入高至约百分之几的量的染料,在其它实施方式中通过加入约 0.2% 的量的染料,在进一步的实施方式中加入约 0.06% 至约 0.08% 的量的染料染色。

[0066] 为了便于将针连接于本公开的缝线,可以将常规倾斜剂 (tipping agent) 用于编织物。为了将针与缝线的各端连接以提供所谓的双带刺缝线 (double armed suture), 缝线的两个尖端是被需要的。可以通过本领域技术人员已知范围的例如卷曲加工、型锻等的任何常规方法进行针连接。通过使带有针的缝线穿过组织以使伤口闭合而缝合伤口。除了提高缝线的加工性能之外,涂层的优点在于具有抗菌性能以促进愈合且防止感染。

[0067] 在一些实施方式中,有助于构建缝线或者伤口闭合器材倒刺可有助于血小板和血液组分捕获。参照图 3A、3B、3C,管形插入装置 22 可以用于将根据本公开的带刺缝线 10 引入血管 20。这一管形插入装置 22 可具有放置带刺缝线 10 的管形体以及远端 24 和近端 26。在使用中,在插入点可以将本公开的带刺缝线 10 的顶端与管形插入器件的远端 24 穿过皮肤、组织、血管等。将带刺缝线 10 的顶端和管形插入装置的远端 24 穿过组织直到到达末端。然后夹紧并拉拽管形插入装置 22 的近端 26 以移除插入装置 22,将带刺缝线 10 留在适当的位置。

[0068] 如图 3B 所示,为了易于移动管形插入装置,管形插入装置 22 可以包括线 (string)、金属丝 (wire) 等以便,从带刺缝线拉拽并移除插入装置 22。在典型实施方式中,管形插入装置 22 从带刺缝线 10 中展开,这使带刺缝线 10 延伸至整个血管厚度并将其本身固定在血管 20 中。如图 3C 所示,管形插入装置 22 的展开和带刺缝线 10 的延伸允许循环血小板和血液组分的捕捉,从而引起血管阻塞和 / 或者血管 20 的凝固。

[0069] 图 3A-3C 中的带刺缝线举例说明了柔韧且弯曲的构型。但是,应该理解,可以使用多种缝线或者纤维构型。在其它实施方式中,纤维构型可以包括在套管 (未示出) 中扭转带刺装置。

[0070] 在典型的实施方式中,在本公开的情况下,围绕本公开的带刺缝线的管形插入装置保护置于由倒刺和缝线体形成的倒刺角内的生物活性剂。这样,在插入过程中以及缝线的处理和储藏期间,管形插入装置可以帮助保持带刺缝线完好无损和生物活性剂附着在缝线表面。这使生物活性剂损失到医用器材的包装和环境等最小化。但是,当在体内使用带刺缝线和管形插入装置时,相对于缝线移动套管以拔出该套管可使生物活性剂暴露于组织并帮助生物活性剂从倒刺和缝线体的界面释放到伤口闭合处。带刺缝线延伸至整个血管厚度并且起到患病组织的固定的作用。

[0071] 在实施方式中,在使用凝固剂的情况下,带刺缝线也捕捉循环血小板和血液组分并且促使血管阻塞或者凝固。如果不太限制机械性能需求,水凝胶或超吸收材料也可用于进一步浓缩血液成分,或者也可以驱动带刺器件,并且将水凝胶样材料置于最终部位。

[0072] 参照图 4A-4B,可以使用套管 23 以将根据本公开的带刺缝线 10 引入血管 20。这一套管 23 可以具有于设置带刺缝线 10 的管形体。在一个实施方式中,套管 23 可设置在带刺缝线 10 的一端,而在其它实施方式中,套管可以设置在带刺缝线 10 的两端 (未示出)。

在实施方式中,套管 23 可以由例如,但是不限于,细丝纤维、尼龙纤维、聚酯 (PET)、共聚物聚酯 (co-PET)、聚丙烯 (PP) 和聚乙烯 (PE) 的材料形成。[可以确信],其被设计膨胀以阻塞血管 20,并当缝线上的倒刺在血管内充分接合和延伸时导致凝固,捕捉血液成分和血小板以帮助凝固。带刺缝线 10 也可以在缝线的倒刺和延长体的夹角内包括生物活性剂以增加血管 20 的凝固。

[0073] 也提供了以本公开的缝线修复组织的方法。本公开的缝线可用于任何整容内窥镜或者腹腔镜方法。另外,本公开的缝线可以用于将一个组织与另一组织连接,包括但是不限于将组织与韧带连接。

[0074] 在实施方式中,本公开的缝线可以在适当的位置固定而无需打结。在这种情况下,置于体内放置的本公开的缝线上的组织可以进行物理处理或者按摩至所需位置以增强所需部位组织的固定。在实施方式中,置于本公开的缝线上的物理处理的组织可以提高设在缝线上的任何医用试剂的释放,包括存在于本公开的倒刺和缝线体之间的角内的任何医用试剂。

[0075] 例如,本公开的缝线可用于提供对于组织的提升,其在某些整容应用中是所需的。在实施方式中,使用所述缝线用于闭合组织的操作包括在人体表面上的插入点,将任选地与针连接的缝线的第一端插入。缝线的第一端可穿过软组织直至第一端在出口处伸出软组织。然后缝线的第一端可被固定和拉拽以通过软组织拉出缝线的第一部分,以使缝线的第一部分的一段长度保持在插入点和第一端的出口处之间的软组织中。然后可以沿缝线的至少一个位置,用手聚合且提升软组织以提供所需的提升量。

[0076] 可使用如上述缝线的这种物理处理的整容手术的具体应用包括,例如面部提升、额部提升、大腿提升和乳房提升。

[0077] 虽然上述描述包括许多细节,但是这些细节不应解释为本公开的范围的限制,而仅为其实施方式的范例。如所附权利要求所定义的本公开的范围和实质内,本领域技术人员将想象出包括其它伤口闭合器材的使用的许多其它的可能性。

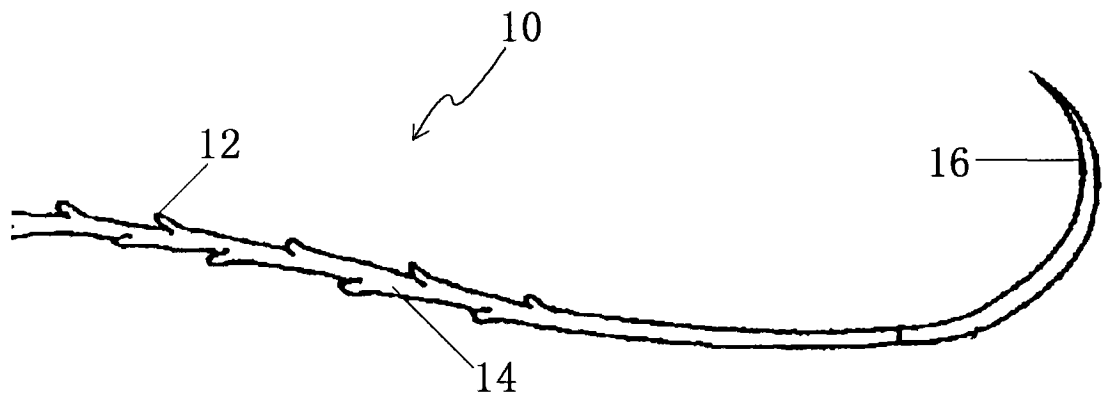


图 1

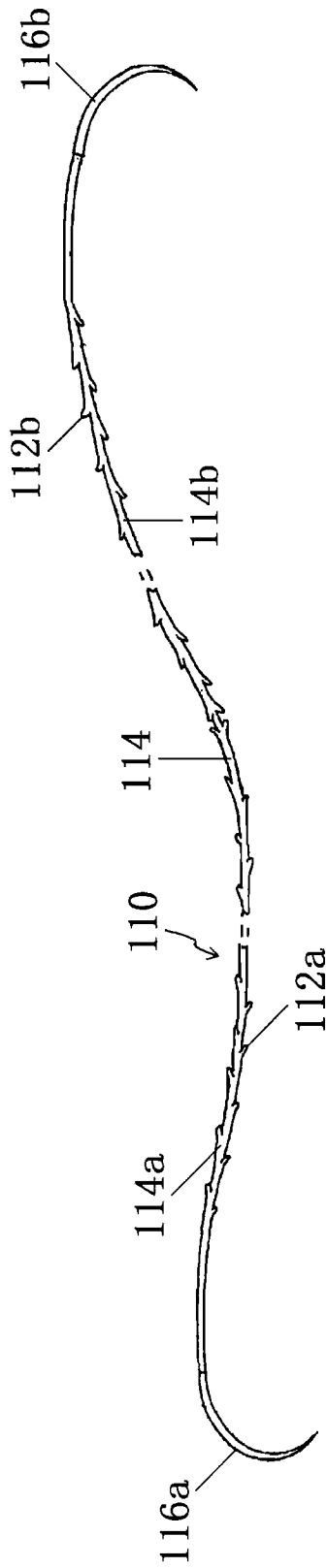


图 2

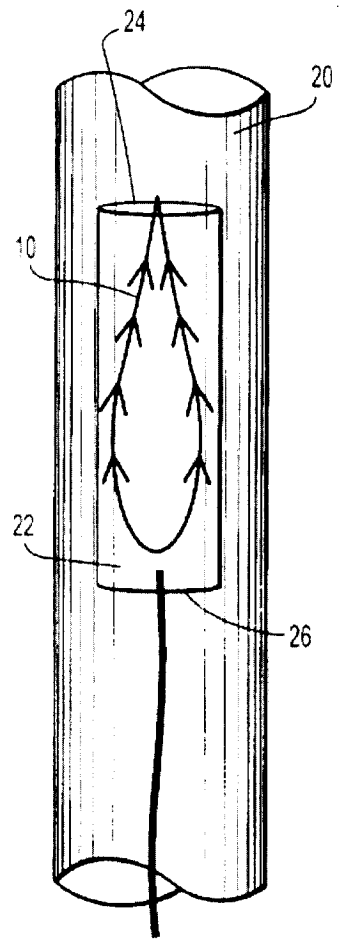


图 3A

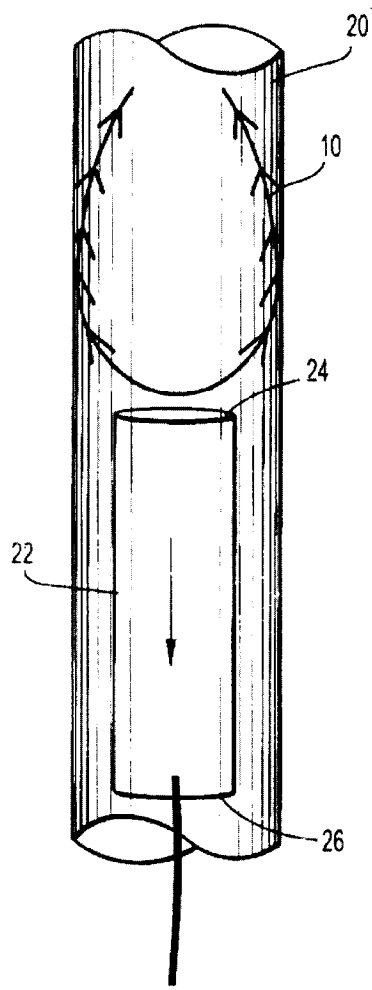


图 3B

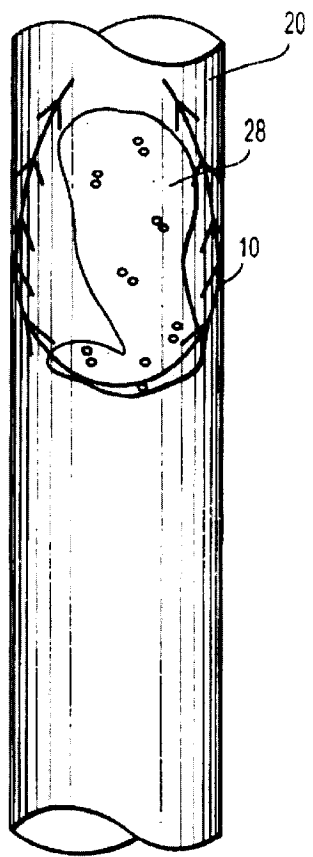


图 3C

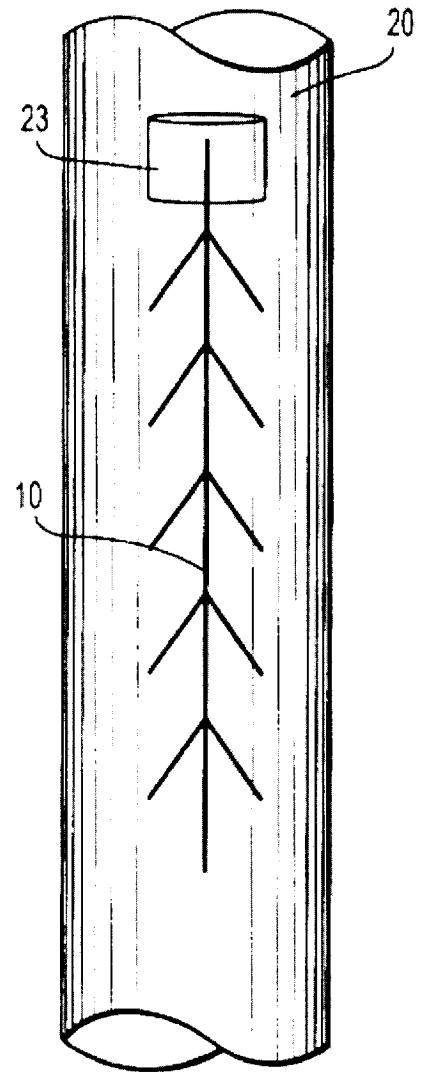


图 4A

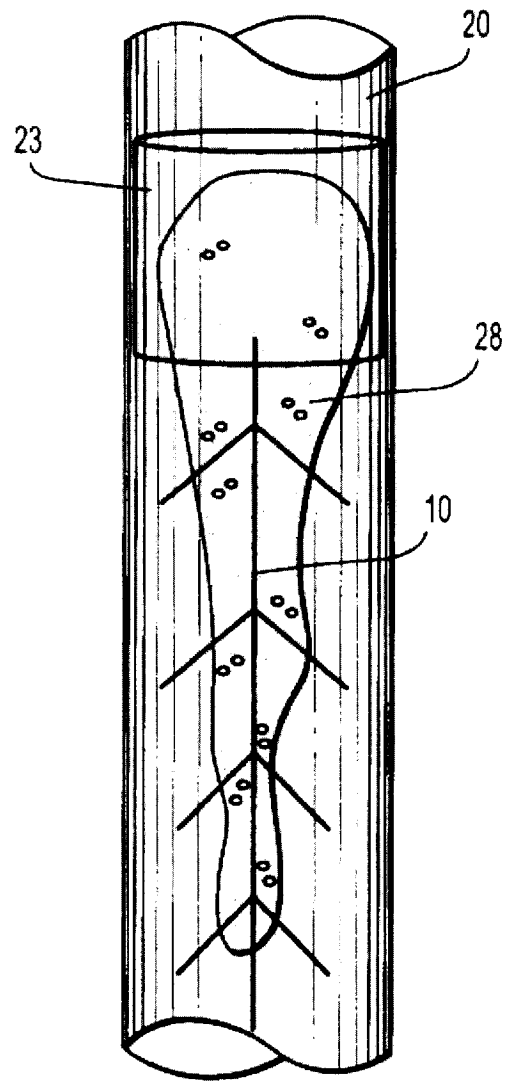


图 4B