



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107669507 A

(43)申请公布日 2018.02.09

(21)申请号 201710816520.3

S·拉斯托奇

(22)申请日 2013.04.19

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

(30)优先权数据

代理人 张晓威

61/636,480 2012.04.20 US

61/636,574 2012.04.20 US

61/636,577 2012.04.20 US

61/701,510 2012.09.14 US

61/701,502 2012.09.14 US

61/701,513 2012.09.14 US

61/766,611 2013.02.19 US

13/830,488 2013.03.14 US

(62)分案原申请数据

201380020826.8 2013.04.19

(71)申请人 克洛克斯科技公司

地址 加拿大魁北克省

(72)发明人 N·卢皮斯 R·皮耶尔加利尼

(51)Int.Cl.

A61K 8/81(2006.01)

A61K 8/22(2006.01)

A61K 8/49(2006.01)

A61K 8/04(2006.01)

A61Q 19/02(2006.01)

A61Q 19/00(2006.01)

A61Q 19/08(2006.01)

A61K 41/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 17/10(2006.01)

A61N 5/06(2006.01)

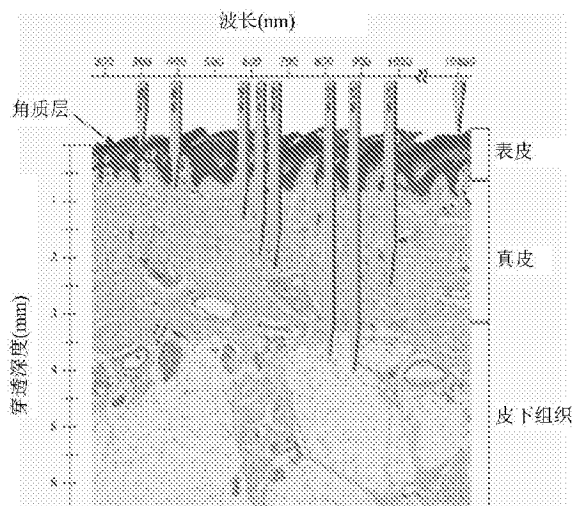
权利要求书2页 说明书46页 附图10页

(54)发明名称

生物光子组合物、试剂盒和方法

(57)摘要

本发明涉及生物光子组合物、试剂盒和方法。本公开内容提供了生物光子局部用组合物、试剂盒及其用途。特别地,本公开内容的生物光子局部用组合物对浸出基本上抗性,使得生物光子组合物中存在的极低量的生色团从组合物中浸出。生物光子组合物及其使用可用于促进伤口愈合和嫩肤,以及治疗痤疮和各种皮肤障碍。



1. 一种生物光子组合物,所述生物光子组合物包含:

第一生色团;和

胶凝剂,所述胶凝剂存在的量足以使所述组合物胶凝并致使所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得按重量计小于15%的总生色团量在使用中从所述生物光子组合物中浸出。

2. 根据权利要求1所述的生物光子组合物,其中对浸出基本上抗性包含小于15%的总生色团量通过聚碳酸酯(PC)膜从所述生物光子组合物中浸出到接受室中包含的磷酸盐缓冲盐水溶液内,所述聚碳酸酯(PC)膜直径2.4-3cm、厚度10微米和孔径3微米,具有2mm厚的所述生物光子组合物层在室温和室压下在其上放置5分钟的顶侧,和与所述磷酸盐缓冲盐水溶液直接接触的底侧。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的生物光子组合物,其中所述生物光子组合物是半透明的。

4. 根据权利要求3所述的生物光子组合物,其中所述半透明度包含通过2mm厚的组合物至少20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、85%、90%、95%或100%的透光率。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的生物光子组合物,其中所述胶凝剂是选自下述的合成聚合物:乙烯基聚合物、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物、聚(环氧乙烷)、丙烯酰胺聚合物及其衍生物或盐。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的生物光子组合物,所述生物光子组合物还包含保湿剂。

7. 根据权利要求6所述的生物光子组合物,其中所述保湿剂是甘油。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的生物光子组合物,所述生物光子组合物还包含氧释放剂。

9. 根据权利要求8所述的生物光子组合物,其中所述氧释放剂是过氧化物或过氧化物释放剂。

10. 根据权利要求8或权利要求9所述的生物光子组合物,其中所述氧释放剂选自过氧化氢、过氧化脲、过氧化苯甲酰、过氧酸、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐、过氧乙酸和碱金属过硼酸盐。

11. 根据权利要求1所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团选自曙红Y、曙红B、赤藓红B、荧光素、玫瑰红和荧光桃红B。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团以按总组合物重量计约0.001%至约40%、优选按总组合物重量计约0.005%至约2%的量存在。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的生物光子组合物,其中所述组合物还包含第二生色团。

14. 根据权利要求13所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团具有与所述第二生色团的吸收光谱重叠至少20%的发射光谱。

15. 根据权利要求13或权利要求14所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团在用光照射后将能量转移至所述第二生色团。

16. 根据权利要求13-15中任一项所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团是曙红

Y,并且所述第二生色团是选自荧光素、荧光桃红B和赤藓红B中的一种或多种。

17.根据权利要求13-15中任一项所述的生物光子组合物,其中所述第一生色团是荧光素,并且所述第二生色团是曙红Y。

18.一种生物光子组合物,所述生物光子组合物包含在载体介质中的第一生色团,其中所述组合物封装在膜中,所述膜限制所述第一生色团的浸出,使得小于15%的总生色团量在使用中从所述组合物中浸出。

19.根据权利要求18所述的生物光子组合物,其中所述膜是半透明的。

20.根据权利要求18或权利要求19所述的生物光子组合物,其中所述膜选自脂质、聚合物、明胶、纤维素和环糊精。

21.根据权利要求18或权利要求19所述的生物光子组合物,其中所述组合物包含树枝状聚合物。

22.根据权利要求21所述的生物光子组合物,其中所述树枝状聚合物包含聚(丙烯酸)。

23.一种用于提供美容治疗的方法,所述方法包括:

- 对皮肤局部施加根据权利要求1-22中任一项所述的生物光子组合物;和
- 用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与所述第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

24.一种用于皮肤障碍的生物光子治疗的方法,所述方法包括:

- 对患有所述皮肤障碍的靶皮肤组织局部施加根据权利要求1-22中任一项所述的生物光子组合物;和
- 用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与所述第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

25.一种用于痤疮的生物光子治疗的方法,所述方法包括:

- 对靶组织局部施加根据权利要求1-22中任一项所述的生物光子组合物,其中所述组织是痤疮病灶或痤疮瘢痕;和
- 用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与所述第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

26.根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述生物光子组合物被照射约1分钟至约30分钟,优选小于20分钟、15分钟、10分钟或约5分钟。

27.根据权利要求23-26中任一项所述的方法,其中所述生物光子组合物用可见非相干光进行照射。

28.一种试剂盒,所述试剂盒包括:

根据权利要求1-22中任一项所述的组合物,和

用于活化所述生色团的光源、所述组合物和/或所述光源的使用说明书、敷料和用于从治疗区域施加和/或去除所述组合物的装置中的一种或多种。

## 生物光子组合物、试剂盒和方法

[0001] 本申请是2013年4月19日提交的、发明名称为“生物光子组合物、试剂盒和方法”的中国专利申请201380020826.8的分案申请。

### 背景技术

[0002] 光疗法近期已公认为具有在医学、美容和牙科领域中用于手术、治疗和检查中的广泛多样的应用。例如，光疗法已开发用于以减少的侵袭性治疗癌症和肿瘤。光疗法也已作为抗微生物治疗用于消毒靶部位。光疗法还已发现促进伤口愈合。

[0003] 光动态疗法是一类光疗法，所述光疗法涉及光敏剂全身施用或摄取到患病或受伤组织内的步骤，所述步骤随后为活化光的位点特异性施加（光动力疗法）。然而，此类方案通常与不希望的副作用相关，所述副作用包括由于光敏剂与组织的直接接触的全身毒性或局限性毒性。此外，由于例如光敏剂弱摄取到靶组织内，此类现有方案通常证实低治疗功效。因此，本公开内容的目的是提供可用于光疗法中的新的和改良的组合物和方法。

### 发明内容

[0004] 本公开内容提供了可用于光疗法中的生物光子组合物和方法。特别地，本公开内容的生物光子组合物可包含在介质例如胶凝剂中的生色团，所述介质提供屏障，使得局部用生物光子组合物的生色团及其他组分与靶组织基本上不接触，和/或不穿透靶组织。换言之，本公开内容的生物光子组合物可含有在介质例如胶凝剂中的生色团，所述介质提供致使组合物对使用中的浸出基本上抗性的屏障。此类生物光子组合物在光疗法中的使用因此不涉及靶组织与生色团的大量直接接触，所述生色团可对组织潜在毒性或可引起不希望的副作用。

[0005] 根据一个方面，本发明提供了包含下述的生物光子组合物：第一生色团；和胶凝剂，所述胶凝剂存在的量足以使组合物胶凝并致使生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得按重量计小于15%的总生色团量在使用中从生物光子组合物中浸出。

[0006] 根据一个方面，本发明提供了包含下述的生物光子组合物：第一生色团；和胶凝剂，所述胶凝剂存在的量足以使组合物胶凝并致使生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得如通过下述测量的按重量计小于15%的总生色团量在使用中从生物光子组合物中浸出：  
(i) 将2mm厚的生物光子组合物层置于直径2.4-3cm、厚度10微米和孔径3微米的聚碳酸酯(PC)膜的顶面上，(ii) 使PC膜的底面与接受室中含有的磷酸盐缓冲盐水溶液接触，和  
(iii) 在室温和室压下的处理时间后，测量接受室中的生色团含量。

[0007] 根据另一个方面，本发明提供了包含至少第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物，其中所述生物光子组合物是凝胶或半固体，并且对浸出基本上抗性，使得在使用中与组织接触时，小于15%的总生色团量从生物光子组合物中浸出到组织内。在某些实施方案中，生物光子组合物是可涂抹的，使得它可符合组织地形。

[0008] 根据另外一个方面，本发明提供了包含至少第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物，其中所述生物光子组合物是基本上半透明的，并且对浸出基本上抗性，使得在使用中与

组织接触时,小于15%的总生色团量从生物光子组合物中浸出到组织内。基本上半透明的意指具有超过约20%的透射。

[0009] 根据进一步方面,本发明提供了包含至少第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物,其中当使用Wells-Brookfield HB锥/板式粘度计和CP-51 圆锥在室温下以2rpm的转速和转矩>10%,或具有主轴7的DV-II+Pro 粘度计以50rpm、1分钟测量时,所述生物光子组合物和/或胶凝剂具有约10,000-100,000、10,000-90,000、10,000-80,000、10,000-70,000、15,000-80,000、15,000-70,000、15,000-50,000或15,000-45,000cP的粘度。

[0010] 根据再进一步的方面,本发明提供了包含在载体介质中的第一生色团的生物光子组合物,其中所述组合物封装在膜中,所述膜限制第一生色团的浸出,使得小于15%的总生色团量在使用中从组合物中浸出。在某些实施方案中,该膜是基本上半透明的。该膜可选自脂质、聚合物、明胶、纤维素和环糊精。该组合物还可包含树枝状聚合物,例如包括聚(丙烯酸)。载体介质可以是液体。它还可以是凝胶或半固体。

[0011] 根据另一个方面,本发明提供了包含第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物,其中所述生物光子组合物的粘度为约10,000至约100,000cP、优选约10,000至约60,000cP、更优选约10,000至约50,000cP。在某些实施方案中,第一生色团是可从组合物内吸收光并发出光的荧光团。优选地,生物光子组合物具有可涂抹的稠度。

[0012] 根据再进一步的方面,本发明提供了包含在介质中的第一生色团和第二生色团的生物光子组合物,其中所述第一生色团和第二生色团中的至少一种是荧光团。第一生色团可以是荧光素,并且第二生色团可以是曙红Y。第一生色团可以是曙红Y,并且第二生色团可以是玫瑰红、荧光桃红B和赤藓红B中的一种或多种。

[0013] 根据另一个方面,本发明提供了包含在介质中的第一生色团和第二生色团的生物光子组合物,其中第一生色团是荧光团,并且其中在光活化后通过第一生色团发出的光可光活化第二生色团。在上述两个方面的一些实施方案中,介质是凝胶或凝胶样的。介质可具有可涂抹的稠度。

[0014] ‘在使用中’意指在处理时间期间,所述处理时间可高达约5分钟、高达约10分钟、高达约15分钟、高达约20分钟、高达约25分钟或高达约30分钟。处理时间可包含组合物与组织接触的总时间长度。

[0015] 对浸出基本上抗性可理解为意指小于15%的总生色团量通过聚碳酸酯(PC)膜从生物光子组合物中浸出到接受室中包含的磷酸盐缓冲盐水溶液内,所述聚碳酸酯(PC)膜直径2.4-3cm、厚度10微米和孔径3微米,具有2mm厚的生物光子组合物层在室温和室压下在其上放置5分钟的顶侧,和与磷酸盐缓冲盐水溶液直接接触的底侧。应当理解如果处理时间长于5分钟,则浸出测试需要延长至处理时间。

[0016] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子局部用组合物允许所述生色团含量的小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上无一从生物光子组合物中浸出。

[0017] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物是局部用组合物。优选地,该组合物是可在处理部位上涂抹的凝胶、半固体或粘稠液体。在一些实施方案中,当处理部位在处理时间期间倒置或倾斜时,该组合物可保留在处理部位上。

[0018] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物基本上是半透明或

透明的。基本上半透明的意指具有超过约20%的透射。在一些实施方案中,半透明度意指通过2mm厚的组合物至少20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、85%、90%、95%或100%的透光率。

[0019] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,其中当使用 Wells-Brookfield HB 锥/板式粘度计和CP-51圆锥在室温下以2rpm的转速和转矩>10%,或具有主轴7的DV-II+ Pro粘度计以50rpm、1分钟测量时,所述组合物和/或胶凝剂具有约10,000-100,000、10,000-90,000、10,000-80,000、10,000-70,000、15,000-80,000、15,000-70,000、10,000-50,000、10,000-40,000、15,000-50,000或15,000-40,000cP的粘度。

[0020] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,胶凝剂选自交联聚合物。聚合物可以是共价交联或物理交联的。胶凝剂可选自亲水材料、吸湿材料或水合聚合物中的至少一种。胶凝剂在电荷特征中可以是聚阴离子的。在一些实施方案中,胶凝剂包含羧酸官能团,其可含有2至7个碳原子/官能团。

[0021] 胶凝剂可以是选自下述的合成聚合物:乙烯基聚合物、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物、聚(环氧乙烷)、丙烯酰胺聚合物及其衍生物或盐。胶凝剂可以是选自聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇的乙烯基聚合物。胶凝剂可以是羧乙烯基聚合物或通过丙烯酸聚合获得的卡波姆。羧乙烯基聚合物或卡波姆可以是交联的。

[0022] 在某些实施方案中,胶凝剂是具有在下述范围内的粘度的高分子量、交联聚丙烯酸聚合物:约10,000-100,000;10,000-80,000;15,000-80,000;10,000-70,000;15,000-70,000;15,000-40,000、10,000-60,000;10,000-50,000;10,000-40,000;20,000-100,000;25,000-90,000;30,000-80,000;30,000-70,000;30,000-60,000;25,000-40,000cP。聚合物可选自但不限于下述:Carbopol® 940、Carbopol® 980、ETD 2020 NF、Carbopol® 1382聚合物、71G NF、971P NF、974P NF、980 NF、981 NF、5984 EP、ETF 2020 NF、ultrez 10 NF、ultrez 20、ultrez 21、1342 NF、934 NF、934P NF、940 NF、941 NF。

[0023] 在某些实施方案中,胶凝剂是与丙烯酸烷基酯或烯丙基季戊四醇交联的聚丙烯酸聚合物,并且以按最终组合物重量计约0.05%至约5%、优选按最终组合物重量计约0.5%至约2%的量存在。

[0024] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,胶凝剂包含基于蛋白质的聚合物,其可选自透明质酸钠、明胶和胶原中的至少一种。胶凝剂可以是明胶,并且以按最终组合物重量计等于或超过约4%的量存在。胶凝剂可以是胶原,并且以按最终组合物重量计等于或超过约5%的量存在。

[0025] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,胶凝剂包含多糖,所述多糖可选自淀粉、壳聚糖、壳多糖、琼脂、海藻酸盐、黄原胶、角叉菜胶、瓜尔胶、结冷胶、果胶和刺槐豆胶中的至少一种。胶凝剂可以按最终组合物重量计等于或超过约0.01%的量存在。

[0026] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,胶凝剂包含至少一种二醇。二醇可选自乙二醇和丙二醇。乙二醇可以是聚乙二醇。

[0027] 在某些实施方案中,生物光子组合物还可包含保湿剂,例如甘油。生物光子组合物还可包含愈合因子、防腐剂、pH调节剂、螯合剂等等。

[0028] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物封装在膜中,所述膜可以是不透性的或可呼吸的,以允许气体而不是液体渗透。该膜可以是半透明的。该膜可

包含脂质、聚合物或明胶。

[0029] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物还包含氧释放剂,所述氧释放剂可以是过氧化物或过氧化物释放剂或水。氧释放剂可选自过氧化氢、过氧化脲、过氧化苯甲酰、过氧酸、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐、过氧乙酸和碱金属过硼酸盐。

[0030] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团可处于组合物中的水溶液或醇溶液中。胶凝剂和生色团溶液可形成水胶体。

[0031] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团吸收波长 200-600nm或400-800nm的光。在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团吸收波长在可见光谱范围内的光。在一些实施方案中,第一生色团是荧光生色团(荧光团)。第一生色团可以是咕吨染料。第一生色团可选自曙红Y、曙红B、赤藓红B、荧光素、玫瑰红和荧光桃红B。第一生色团可以按总组合物重量计约0.001%至约40%、优选按总组合物重量计约0.005%至约2%、更优选按总组合物重量计约0.01%至约2%的量存在。

[0032] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,该组合物还包含第二生色团。第一生色团可具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%的发射光谱。在一些实施方案中,生物光子局部用组合物的第一生色团具有与第二生色团(当存在时)的吸收光谱重叠至少1-10%、5-15%、10-20%、15-25%、20-30%、25-35%、30-40%、35-45%、50-60%、55-65%或60-70%的发射光谱。

[0033] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团在用光照射后将能量转移至第二生色团。用光照射生物光子局部用组合物引起能量从第一生色团转移到第二生色团。在一些实施方案中,在吸收来自第一生色团的能量后,第二生色团发出荧光和/或生成活性氧。生色团中的至少一种例如第一生色团可在用光照射期间光漂白。生色团中的至少一种例如第一生色团可在用光照射后发出荧光。在某些实施方案中,生物光子组合物在用光照射后不生成大量热。在一些实施方案中,由生物光子组合物发出的能量不引起组织损伤。

[0034] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第二生色团可吸收波长在可见光谱范围内的光。在一些实施方案中,第二生色团具有相对长于第一生色团的吸收波长,例如长10-100nm、20-80nm、25-70nm或30-60 nm。

[0035] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团是曙红Y,并且第二生色团是选自荧光素、荧光桃红B和赤藓红B中的一种或多种。在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,第一生色团是荧光素,并且第二生色团是曙红Y。任选地,可存在第三荧光团例如玫瑰红。在其他实施方案中,第一生色团是玫瑰红。在一些实施方案中,生物光子组合物包含曙红和荧光素。在其他实施方案中,生物光子组合物包含曙红和玫瑰红。在其他实施方案中,生物光子组合物包含荧光素和玫瑰红。在其他实施方案中,生物光子组合物包含荧光素和玫瑰红。

[0036] 第二生色团可以按总组合物重量计约0.0001%至约40%、优选按总组合物重量计约0.0001%至约2%的量存在。

[0037] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,该组合物包含第三生色团。第三生色团可以是叶绿素(例如叶绿酸、叶绿素a、叶绿素b)或藏红花。

[0038] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,该组合物的pH在4.0 至7.0的范围内、优选在4.0至6.5的范围内、更优选在4.0至5.0的范围内。该组合物的pH还可在6.0至8.0的范围内、优选在6.5至7.5的范围内。

[0039] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物可施加于或浸泡到材料内,所述材料例如垫、敷料、织造或非织造织物等等。浸泡的材料可用作面膜(例如面罩)或敷料。

[0040] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,生物光子组合物还包含在组合物内或与组合物邻近的至少一个波导管。波导管可以是由可透射和/或发出光的材料制成的颗粒、纤维或纤丝网络。

[0041] 在上述或下述中的任一种的某些实施方案中,该组合物不包含不透明的颗粒例如二氧化硅。

[0042] 根据进一步方面,本发明提供了如上所述的生物光子组合物用于嫩肤;用于治疗伤口;用于治疗或预防皮肤障碍(例如痤疮、牛皮癣);用于治疗或预防牙周炎;用于治疗急性炎症;或者用于治疗真菌感染、细菌感染或病毒感染。

[0043] 根据再进一步方面,本发明提供了如上所述的生物光子组合物用于嫩肤,用于治疗伤口;用于治疗或预防皮肤障碍(例如痤疮、牛皮癣);用于治疗或预防牙周炎;用于治疗急性炎症;或者用于治疗真菌感染、细菌感染或病毒感染的用途。

[0044] 在另一个方面,本发明提供了用于提供美容治疗的方法,所述方法包括对皮肤局部施加如上定义的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长。美容治疗可促进嫩肤。

[0045] 在进一步方面,本发明提供了用于促进伤口愈合的方法,所述方法包括:对伤口局部施加如上定义的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长。在该方法的某些实施方案中,如本文描述的伤口包括例如慢性或急性伤口,例如糖尿病足溃疡、压力性溃疡、静脉性溃疡或截肢。在用于给伤口提供生物光子疗法的方法的一些实施方案中,该方法促进瘢痕组织形成的减少。

[0046] 在再进一步的方面,本发明提供了用于皮肤障碍的生物光子治疗的方法,所述方法包括对患有皮肤障碍的靶皮肤组织局部施加如上定义的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0047] 在进一步的方面,本发明提供了用于痤疮的生物光子治疗的方法,所述方法包括:对靶组织局部施加如上定义的生物光子组合物,其中所述组织是痤疮病灶或痤疮瘢痕;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0048] 在另一个的方面,本发明提供了用于牙周病的生物光子治疗的方法,所述方法包括:对牙周袋局部施加如上定义的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0049] 在本公开内容的任何方法的某些实施方案中,生物光子组合物照射任何时间段/处理,其中生物光子组合物活化例如1至30分钟,优选小于 20分钟、15分钟、10分钟或约5分钟。处理时间可对应于或长于第一生色团光漂白花费的时间。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括将生物光子组合物照射至少30秒、2分钟、3分钟、5分钟、7分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟或30分钟的时期的步骤。在一些实施方案中,生物光子组合物照射至少3

分钟的时期。优选地,生物光子组合物用可见非相干光例如紫光和/或蓝光进行照射。可使用任何其他合适的光源。

[0050] 光源与生物光子组合物的距离可以是可将适当光功率密度递送至生物光子组合物和/或皮肤组织的任何距离,例如5、10、15或20cm。生物光子组合物以任何合适厚度局部施加。通常,生物光子组合物以至少约2mm、约2mm至约10mm的厚度局部施加于皮肤或伤口。

[0051] 在本公开内容的方法的某些实施方案中,生物光子组合物在光施加后从处理部位去除。相应地,在施加后至少30秒、2分钟、3分钟、5分钟、7分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟或30分钟内,从治疗部位去除生物光子组合物。在一些实施方案中,在生物光子组合物施加于治疗部位后至少3分钟的时期后去除生物光子组合物。

[0052] 在某些其他实施方案中,该组合物保留在处理区域内,并且可根据需要进行再照射。生物光子组合物可原位保持高达一、二或三周。该组合物可以各种间隔用光再照射,所述光可包括环境光。在这种情况下,该组合物可在暴露于光之间被遮盖。例如,生物光子组合物可在敷料中浸泡,并且置于伤口内部或伤口上方,并且原位保留延长时间段(例如超过一天)。

[0053] 在用于生物光子治疗痤疮的方法的某些实施方案中,治疗可一周一次、两次、三次、四次、五次或六次,每天一次,或以任何其他频率施加于例如在面部上的皮肤组织。总治疗时间可以是一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、或视为适当的任何其他时间长度。在某些实施方案中,面部可分成个别区域(颊、前额),并且每个区域分开处理。例如,该组合物可局部施加于第一部分,并且该部分用光照射,并且随后去除生物光子组合物。随后将该组合物施加于第二部分,照射并去除。最后,将该组合物施加于第三部分,照射并去除。

[0054] 在用于伤口的生物光子治疗的方法的某些实施方案中,治疗可一周一次、两次、三次、四次、五次或六次,每天一次,或以任何其他频率施加于伤口中或伤口上。总治疗时间可以是一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周、或视为适当的任何其他时间长度。

[0055] 公开的用于治疗痤疮、伤口或其他皮肤病症的方法还可包括例如在生物光子治疗前、在生物光子治疗期间或在生物光子治疗后施用全身或局部药物。该药物可以是抗生素、激素治疗、或可帮助治疗痤疮或伤口的任何其他药物制剂。全身治疗连同局部生物光子治疗的组合可减少全身治疗时间的持续时间。

[0056] 根据另一个方面,本发明提供了包含下述的试剂盒:如上所述的组合物,以及用于活化生色团的光源、组合物和/或光源的使用说明书、敷料和用于从治疗区域施加和/或去除组合物的装置中的一种或多种。

[0057] 根据另一个方面,本发明提供了包含下述的试剂盒:包含第一生色团的第一组分;和包含胶凝剂的第二组分,所述胶凝剂存在的量足以使组合物胶凝或增厚并致使生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得按重量计小于15%的总生色团量在使用中从生物光子组合物中浸出。

[0058] 根据再进一步方面,本发明提供了包含下述的试剂盒:包含第一生色团的第一组分;和包含胶凝剂的第二组分,其中第一组分和第二组分组合形成对浸出基本上抗性的生物光子组合物,使得按重量计小于15%的总生色团量在使用中从生物光子组合物中浸出。

第一组分和/或第二组分还可个别地对浸出抗性。

[0059] 根据另一个方面,本发明提供了包含下述的试剂盒:包含如上所述的组合物的第一组分,和包含氧释放剂的第二组分。具体地,第一组分可包含第一生色团和胶凝剂,其中第一组分的组合物以及组合的第一组分和第二组分组合物对浸出基本上抗性,使得按重量计小于15%的总生色团量在使用中浸出。

## 附图说明

[0060] 图 1描述了在皮肤各层中的光吸收 (Samson等人Evidence Report/Technology Assessment 2004,111,第1-97页)。

[0061] 图2示出了斯托克斯位移。

[0062] 图3示出了供体生色团和受体生色团的吸收光谱和发射光谱。还显示了在受体生色团的吸收光谱和供体生色团的发射光谱之间的光谱重叠。

[0063] 图4是示出了涉及供体发射和受体吸收之间的偶联过渡的雅布隆斯基图示意图。

[0064] 图5描述了用于评估生物光子组合物的生色团浸出的体外释放测试的实验设置 (实施例6)。

[0065] 图6a和6b分别是根据本公开内容的某些实施方案的组合物的吸收光谱和发射光谱,所述组合物包括在凝胶中的曙红和荧光素 (实施例1)。

[0066] 图7a和7b分别是根据本公开内容的某些实施方案的组合物的吸收光谱和发射光谱,所述组合物包括在水溶液中的曙红和荧光素 (实施例2)。

[0067] 图8a和8b分别是根据本公开内容的某些实施方案的组合物的吸收光谱和发射光谱,所述组合物包括在凝胶中的曙红、荧光素和玫瑰红 (实施例3)。

[0068] 图9a和9b分别是根据本公开内容的某些实施方案的组合物的吸收光谱和发射光谱,所述组合物包括在水溶液中的曙红、荧光素和玫瑰红 (实施例4)。

[0069] 图10是显示随着时间过去,由在实施例5中测试的本公开内容生物光子组合物发出的光强度的发射光谱。

[0070] 图11是显示随着时间过去,由在实施例7中测试的本公开内容生物光子组合物发出的光强度的发射光谱。

[0071] 图12显示了本公开内容的生物光子组合物对Ki67表达的作用 (实施例10)。

[0072] 图13显示了对于曙红Y(上)和荧光素(下),由组合物中的生色团发出的荧光随着组合物增加而快速增加,但随着进一步的浓度增加而缓慢降至平台 (实施例13)。

[0073] 图14显示了以协同方式起作用的曙红和玫瑰红 (实施例14)。

## 具体实施方式

[0074] (1) 概述

[0075] 光动力治疗方案已开发用于促进伤口愈合、面部嫩肤和治疗各种皮肤障碍。然而,这些方法需要光敏剂对靶皮肤的直接施加和/或光敏剂摄取到皮肤细胞内。如上所述,光敏剂与组织的直接接触可导致不希望的副作用,包括细胞损伤/破坏以及对患者的全身毒性或局限性毒性。此外,由于例如光敏剂摄取到靶部位的皮肤细胞内,许多现有光动力治疗方案通常证实低治疗功效。为此,许多方案需要约一至72小时的等待时间,以允许光敏剂的

内在化。

[0076] 另一方面光疗法利用光的疗效。然而,通常需要昂贵和尖端的光源以提供治疗波长和光强度。

[0077] 本公开内容提供了生物光子组合物,所述生物光子组合物可用于光疗法中并且包括光活性外源生色团,所述光活性外源生色团可发出治疗光或可通过活化生物光子组合物的其他组分来促进对治疗部位的疗效。本公开内容还提供了可用于促进伤口愈合、皮肤的美容治疗例如嫩肤、治疗痤疮和治疗其他皮肤障碍、治疗急性炎症的方法,所述方法区别于常规光动力疗法。

[0078] 使用本组合物的生物光子疗法不依赖生色团内在化到细胞内或者与细胞或靶组织的大量接触。因此,通过直接接触引起的不希望的作用可减少、降到最低或防止。最多,生色团具有与组合物施加于其的组织表面接触,由于短治疗时间,所述表面接触可能持续极短时间。此外,与光动力疗法不同,用本生物光子组合物的实施方案的生物光子疗法不依赖细胞死亡或损伤。事实上,申请人已在体外研究中显示根据本公开内容的实施方案的生物光子组合物减少细胞坏死(参见实施例10)。

[0079] (2) 定义

[0080] 在继续更详细地描述本公开内容之前,应当理解本公开内容并不限于具体组合物或过程步骤,因为它们可改变。必须指出如本说明书和所附权利要求中使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。

[0081] 如本文使用的,在给定值或范围背景下的术语“约”指在给定值或范围 20%内、优选在10%内并更优选在5%内的值或范围。

[0082] 此处方便地指出当在本文中使用时,“和/或”应视为两个指定特征或组分各自含或不含另一者的具体公开内容。例如,“A和/或B”应视为(i) A、(ii) B以及(iii) A和B各自的具体公开内容,正如各自在本文中个别阐述一样。

[0083] “生物光子”意指在生物学相关背景下光子的生成、操纵、检测和施加。换言之,生物光子组合物主要由于光子的生成和操纵而发挥其生理效应。“生物光子组合物”是如本文描述的组合物,其可通过光活化以产生用于生物学相关应用的光子。

[0084] “凝胶”定义为基本上稀释的交联系统。凝胶可以是半固体,并且当在室温(例如约20-25℃)下处于稳态时,显示出基本上无流动。稳态在本文中意指在治疗时间期间和在治疗条件下。如本文定义的,凝胶可以是物理交联或化学交联的。如本文定义的,凝胶还包括凝胶样组合物例如粘稠液体。

[0085] “局部”意指施加于身体表面,例如皮肤、粘膜、阴道、口腔、内部外科伤口部位等等。

[0086] 术语“生色团”、“光活化试剂”和“光活化剂”在本文中可互换使用。生色团意指当通过光照射接触时,能够吸收光的化学化合物。生色团容易经历光致激发,并且随后可将其能量转移至其他分子或将其作为光发出。

[0087] “光漂白”意指生色团的光化学破坏。

[0088] “浸出”意指生物光子组合物的一种或多种组分(例如生色团)从组合物中释放到周围环境例如伤口部位或待由该组合物治疗的组织内。生物光子组合物的浸出特性可通过下述进行测量:(i) 将2mm厚的生物光子组合物层置于直径2.4-3cm、厚度10μm和孔径3μm的

聚碳酸酯(PC)膜的顶侧上,该膜的底侧与接受室中的磷酸盐缓冲盐水溶液接触,(ii)允许生物光子组合物在膜顶面上在室温和室压下静置对应于使用生物光子组合物的处理时间的时间,和(iii)从接受室中取出溶液样品,并且测量溶液中的生色团浓度。

[0089] 术语“光化光”意指由特定光源(例如灯、LED或激光器)发出并且能够被物质(例如上文定义的生色团或光活化剂)吸收的光能。在优选实施方案中,光化光是可见光。

[0090] 如本文使用的,“吸湿”物质是即使在低至50%的相对湿度在室温(例如约20-25℃)下也能够例如通过吸收或吸附来吸收水的物质。

[0091] “不透性膜”意指膜内含有的材料对周围环境是充分或基本上不透性的,使得此类材料迁移出膜和/或环境组分(例如水)迁移到膜内是如此低,以便对膜内保留的材料的功能或活性基本上无不利影响。不透性膜可以是“可呼吸的”,因为通过膜的气体流动被允许,而液体的流动不被允许。不透性膜还可选择性允许一些材料而不是其他材料迁移通过膜。

[0092] “伤口”意指对任何组织的损伤,包括例如急性、亚急性、延迟或难以愈合的伤口,以及慢性伤口。伤口的例子可包括开放伤口和闭合伤口两者。伤口包括例如烧伤、切口、切除、病灶、撕裂伤、擦伤、穿刺伤或贯通伤、枪击创伤、外科伤口、挫伤、血肿、压碎性损伤、溃疡(例如压力、静脉、压力或糖尿病)、通过牙周炎(牙周组织炎症)引起的伤口。

[0093] “嫩肤”意指减少、缩小、延缓或逆转一种或多种皮肤老化征兆的过程。例如,常见的皮肤老化征兆包括但不限于细纹或皱纹的出现、薄且透明的皮肤、皮下脂肪的丧失(导致凹陷的双颊和眼窝以及在手和颈部上的紧致度的显著丧失)、骨丢失(使得骨由于骨丢失而萎缩离开皮肤,这引起皮肤下垂)、皮肤干燥(其可能发痒)、不能充分出汗以冷却皮肤、不需要的面毛、雀斑、老年斑、蜘蛛网状静脉、粗且硬的皮肤、在拉伸时消失的细纹、皮肤松垂或斑驳肤色。根据本公开内容,上述老化征兆中的一种或多种可通过本公开内容的组合物和方法减少、缩小、延缓或甚至逆转。

[0094] (3) 生物光子局部用组合物

[0095] 本公开内容提供了生物光子组合物。生物光子组合物是在广义上通过特定波长的光(例如光子)活化的组合物。这些组合物含有至少一种外源生色团,所述外源生色团通过光活化并加速光能分散,这导致光继续其自身的疗效,和/或组合物中含有的其他试剂的光化学活化(例如当过氧化物(氧释放剂)存在于组合物中或治疗部位处时,此类化合物分解过程中的加速,导致氧自由基例如单线态氧的形成)。该组合物可包含氧释放剂,当与第一生色团混合并随后通过光活化时,所述氧释放剂可光化学活化,所述光化学活化可导致氧自由基例如单线态氧的形成。

[0096] 在一些方面,本公开内容提供了包含在介质中的至少第一生色团的生物光子组合物,其中所述组合物对浸出基本上抗性,使得低或可忽略不计的生色团量从生物光子组合物中浸出到治疗部位(例如组织)内,所述组合物在治疗期间施加于所述治疗部位上。在某些实施方案中,这通过包含胶凝剂的介质实现,所述胶凝剂减慢或限制生色团的移动或浸出。在其他实施方案中,这通过在介质中的第一生色团周围提供封装膜来实现。以这种方式,生色团和组织的接触可降到最低或得到避免。

[0097] 在一些方面,本公开内容的生物光子组合物不染色它们在治疗期间局部施加于其上的组织。染色通过在视觉上评价生物光子组合物是否使白色试纸着色进行确定,所述白色试纸由按体积计70%乙醇/按体积计30%水溶液饱和,放置与生物光子组合物接触对应

于所需处理时间的时间段。在一些实施方案中,本公开内容的生物光子组合物在视觉上不使白色试纸着色,所述白色试纸由按体积计70%乙醇/按体积计30%水溶液饱和,在大气压下放置与生物光子组合物接触对应于所需处理时间的时间段。在某些实施方案中,对应于处理时间的时间为至少约5分钟,至少约10分钟、15分钟、20分钟、25分钟或30分钟。

[0098] 当生色团吸收某一波长的光子时,它变得被激发。这是不稳定状态,并且分子尝试回到基态,送出多余能量。对于一些生色团,当转化回到基态时,将多余能量作为光发出是有利的。该过程被称为发荧光。与吸收波长相比较,发出荧光的峰波长朝向更长波长转变(“斯托克斯”位移)。发出的荧光能量随后可转移至组合物的其他组分,或生物光子组合物局部施加于其上的治疗部位。图1示出了不同光波长的不同穿透深度。不同光波长可对组织具有不同和互补的疗效。斯托克斯位移在图2中示出。

[0099] 不受理论束缚,认为由于其可由生物细胞和组织识别的飞秒、皮秒或纳秒发射特性,通过光活化生色团发出的荧光可具有治疗特性,导致有利的生物调节。此外,发出的荧光具有比活化光更长的波长,并且因此更深穿透到组织内。用此类广泛范围的波长(在一些实施方案中,包括经过组合物的活化光)照射组织可对细胞和组织具有不同和互补的作用。此外,在含有氧释放剂的组合物的实施方案中,本发明人已观察到在组合物内的微起泡,所述微起泡可与通过光活化生色团的氧种类生成相关。这可例如通过移去生物膜和坏死组织的清创或提供压力刺激,对组合物施加于其的组织具有物理影响。在用本公开内容的组合物处理前,生物膜还可使用氧释放剂预处理,以弱化生物膜。

[0100] 本公开内容的生物光子组合物的某些实施方案是基本上透明的/半透明的和/或具有高透光率,以便允许光消散到组合物内并穿过组合物。以这种方式,在组合物下的组织区域可用通过组合物发出的荧光和照射组合物以活化其的光两者进行治疗,这可获益于具有不同波长的光的不同疗效。

[0101] 使用例如Perkin-Elmer Lambda 9500系列紫外可见光分光光度计,生物光子组合物的透射率%可在250nm至800nm的波长范围内进行测量。作为另外一种选择,Synergy HT分光光度计(BioTek Instrument, Inc.)可以380nm至900nm的波长范围使用。

[0102] 透射率根据下式进行计算:

$$[0103] \quad A_{\lambda} = \log_{10} \frac{I_0}{I} = \log_{10} \frac{1}{T}.$$

[0104] 其中A是吸光度,T是透射率, $I_0$ 是经过材料前的放射强度,I是经过材料的光强度。

[0105] 该值可对于厚度进行标准化。如本文所述,透射率%(半透明度)对于2mm厚的样品在526nm的波长处进行测量。明确的是可使用其他波长。

[0106] 在一些实施方案中,生物光子组合物具有超过15%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%的透明度或半透明度。在一些实施方案中,透明度超过70%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。本文报告的所有透射率值如使用Synergy HT分光光度计在526nm的波长处在2mm厚的样品上测量的。

[0107] 本公开内容的生物光子组合物的实施方案用于局部使用。生物光子组合物可以半固体或粘稠液体的形式,具有限制生色团从组合物中的浸出按重量计小于15%的特性。优

选地,生物光子组合物是凝胶或凝胶样的,包括粘稠液体,并且在照射前,在室温(例如约20-25℃)下具有可涂抹的稠度。可涂抹的意指该组合物可以约2mm的厚度局部施加于治疗部位。可涂抹的组合物可符合治疗部位例如伤口的地形。这可具有超过非符合材料的优点,因为可实现治疗部分的更佳的照射和/或更完全的照射。

[0108] 这些组合物可基于构成组合物的组分进行描述。另外或可替代地,本公开内容的组合物具有功能和结构特性,并且这些特性还可用于限定并描述组合物。本公开内容的组合物的个别组分如下详述。

[0109] (a) 生色团

[0110] 本公开内容的生物光子局部用组合物包含一种或多种生色团,所述生色团可视为外源的,例如并非天然存在于皮肤或组织中。生色团包含或保持在生物光子组合物内,使得它们在治疗时间期间基本上不接触该组合物施加于其的靶组织。以这种方式,可利用生色团的有益和治疗特性,而无通过生色团细胞接触引起的可能损伤效应。

[0111] 合适的生色团可以是荧光染料(或染剂),尽管还可使用其他染料组或染料(生物和组织学染料、食物着色剂、类胡萝卜素、天然存在的荧光染料及其他染料)。合适的生色团可以是一般认为安全(GRAS)的生色团,尽管并非由皮肤或其他组织良好耐受的生色团也可包括在生物光子组合物中,因为由于该组合物的浸出-屏障性质,与皮肤的接触在使用中降到最低。

[0112] 在某些实施方案中,本公开内容的生物光子局部用组合物包含第一生色团,所述第一生色团在光施加后经历部分或完全光漂白。光漂白意指一般可显现为褪色的生色团的光化学破坏。

[0113] 在一些实施方案中,第一生色团在可见光谱范围内的波长处,例如在约380-800nm、380-700或380-600nm的波长处吸收。在其他实施方案中,第一生色团在约200-800nm、200-700nm、200-600nm或200-500nm的波长处吸收。在一个实施方案中,第一生色团在约200-600nm的波长处吸收。在一些实施方案中,第一生色团在约200-300nm、250-350nm、300-400nm、350-450nm、400-500nm、400-600nm、450-650nm、600-700nm、650-750 nm或700-800nm的波长处吸收。

[0114] 本领域技术人员应当理解特定生色团的光学特性可根据生色团的周围介质而改变。因此,如本文使用的,特定生色团的吸收和/或发射波长(或光谱)对应于在本公开内容的生物光子组合物中测量的波长(或光谱)。

[0115] 本文公开的生物光子组合物可包括至少一种另外的生色团。组合生色团可增加通过组合的染料分子的光吸收,并且增强吸收和光生物调节选择性。这产生生成新的光敏和/或选择性生色团混合物的多重可能性。

[0116] 当用光照射此类多重生色团组合物时,能量转移可在生色团之间发生。该过程称为共振能量转移,是通过其激发的‘供体’生色团(在本文中也称为第一生色团)将其激发能转移至‘受体’生色团(在本文中也称为第二生色团)的光物理过程。共振能量转移的效率和导向取决于供体生色团和受体生色团的光谱特征。特别地,在生色团之间的能流取决于反映吸收光谱和发射光谱的相对定位和形状的光谱重叠。为了能量转移发生,供体生色团的发射光谱与受体生色团的吸收光谱重叠(图3)。

[0117] 能量转移自身表现为通过供体发射的降低或猝灭和同时伴随受体发射强度增加

的激发态寿命减少。图4是示出了涉及供体发射和受体吸收之间的偶联过渡的雅布隆斯基图。

[0118] 为了增强能量转移效率,供体生色团应具有吸收光子并发射光子的良好能力。此外,认为在供体生色团的发射光谱和受体生色团的吸收光谱之间存在的重叠越多,供体生色团可越好地将能量转移至受体生色团。

[0119] 在某些实施方案中,本公开内容的生物光子局部用组合物还包含第二生色团。在一些实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约80%、50%、40%、30%、20%、10%的发射光谱。在一个实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约20%的发射光谱。在一些实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少1-10%、5-15%、10-20%、15-25%、20-30%、25-35%、30-40%、35-45%、50-60%、55-65%或60-70%的发射光谱。

[0120] 如本文使用的,光谱重叠%意指在光谱四分之一峰全宽(FWQM)处测量的,供体生色团的发射波长范围与受体生色团的吸收波长范围的重叠%。例如,图3显示了供体生色团和受体生色团的标准化的吸收光谱和发射光谱。受体生色团的吸收光谱的光谱FWQM来自约60nm(515nm至约575nm)。供体生色团的光谱与受体生色团的吸收光谱的重叠为约40nm(从515nm到约555nm)。因此,重叠%可计算为 $40\text{nm}/60\text{nm} \times 100 = 66.6\%$ 。

[0121] 在一些实施方案中,第二生色团在可见光谱范围内的波长处吸收。在某些实施方案中,第二生色团具有在约50-250、25-150或10-100nm范围内的相对长于第一生色团的吸收波长。

[0122] 如上所述,对本公开内容的组合物施加光可导致生色团之间的能量转移级联。在某些实施方案中,此类能量转移级联提供了穿透靶组织处的表皮、真皮和/或粘膜的光子,所述靶组织包括例如伤口部位或者患有痤疮或皮肤障碍的组织。在一些实施方案中,此类能量转移级联不伴随热的并发生成。在一些其他实施方案中,能量转移级联不导致组织损伤。

[0123] 任选地,当生物光子局部用组合物包含第一生色团和第二生色团时,第一生色团以约0.005-40%/组合物重量的量存在,并且第二生色团以约0.001-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,总重量/生色团或生色团组合的重量可以为约0.005-40.001%/组合物重量的量。在某些实施方案中,第一生色团以约0.005-1%、0.01-2%、0.02-1%、0.02-2%、0.05-1%、0.05-2%、0.05-1%、0.05-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以约0.001-1%、0.001-2%、0.001-0.01%、0.01-0.1%、0.1-1.0%、1-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,总重量/生色团或生色团组合的重量可以为约0.005-1%、0.01-2%、0.05-2%、0.5-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40.05%/组合物重量的量。

[0124] 在一些实施方案中,一种或多种生色团这样选择,使得它们在光活化时发出的荧

光在电磁波谱的绿色、黄色、橙色、红色和红外线部分中的一种或多种内,例如具有在约490nm至约800nm范围内的峰波长。在某些实施方案中,发出的荧光具有0.005至约10mW/cm<sup>2</sup>、约0.5至约5mW/cm<sup>2</sup>的功率密度。

[0125] 可用于本公开内容的生物光子局部用组合物中的合适生色团包括但不限于下述:

[0126] 叶绿素染料

[0127] 示例性叶绿素染料包括但不限于叶绿素a;叶绿素b;油溶性叶绿素;细菌叶绿素a;细菌叶绿素b;细菌叶绿素c;细菌叶绿素d;原叶绿素;原叶绿素a;两亲性叶绿素衍生物1;和两亲性叶绿素衍生物2。

[0128] 咕吨衍生物

[0129] 示例性咕吨染料包括但不限于曙红B(4',5'-二溴,2',7'-二硝基-荧光素,双阴离子);曙红Y;曙红Y(2',4',5',7'-四溴-荧光素,双阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素,双阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素,双阴离子)甲酯;曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素,单阴离子)对异丙基苄酯;曙红衍生物(2',7'-二溴-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(4',5'-二溴-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(2',7'-二氯-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(4',5'-二氯-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(2',7'-二碘-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(4',5'-二碘-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(三溴-荧光素,双阴离子);曙红衍生物(2',4',5',7'-四氯-荧光素,双阴离子);曙红;曙红二西吡氯铵离子对;赤藓红B(2',4',5',7'-四碘-荧光素,双阴离子);赤藓红;赤藓红双阴离子;赤藓红B;荧光素;荧光素双阴离子;荧光桃红B(2',4',5',7'-四溴-3,4,5,6-四氯-荧光素,双阴离子);荧光桃红B(四氯-四溴-荧光素);荧光桃红B;玫瑰红(3,4,5,6-四氯-2',4',5',7'-四碘荧光素,双阴离子);焦宁G,焦宁J,焦宁 Y;罗丹明染料例如罗丹明包括4,5-二溴-罗丹明甲酯;4,5-二溴-罗丹明正丁酯;罗丹明101甲酯;罗丹明123;罗丹明6G;罗丹明6G己酯;四溴-罗丹明123;和四甲基-罗丹明乙酯。

[0130] 亚甲蓝染料

[0131] 示例性亚甲蓝衍生物包括但不限于1-甲基亚甲蓝;1,9-二甲基亚甲蓝;亚甲蓝;亚甲蓝(16μM);亚甲蓝(14μM);亚甲紫;溴亚甲紫;4-碘亚甲紫;1,9-二甲基-3-二甲基-氨基-7-二乙基-氨基-吩噻嗪;和1,9-二甲基-3-二乙基氨基-7-二丁基-氨基-吩噻嗪。

[0132] 偶氮染料

[0133] 示例性偶氮(或二偶氮)染料包括但不限于甲基紫、中性红、对位红(颜料红1)、苋菜红(偶氮玉红S)、淡红(偶氮玉红、食品红3、酸性红14)、诱惑红AC(FD&C 40)、酒石黄(FD&C Yellow 5)、橘黄G(酸性橙10)、丽春红4R(食品红7)、甲基红(酸性红2)和紫脲酸铵-红紫酸铵。

[0134] 在本公开内容的一些方面,本文公开的生物光子组合物的一种或多种生色团可独立地选自下述中的任一种:酸性黑1、酸性蓝22、酸性蓝93、酸性品红、酸性绿、酸性绿1、酸性绿5、酸性品红(Acid magenta)、酸性橙10、酸性红26、酸性红29、酸性红44、酸性红51、酸性红66、酸性红87、酸性红91、酸性红92、酸性红94、酸性红101、酸性红103、酸性品红(Acid roseine)、酸性复红、酸性紫19、酸性黄1、酸性黄9、酸性黄23、酸性黄24、酸性黄 36、酸性黄73、酸性黄S、吡啶橙、吡啶黄、阿辛蓝、阿辛黄、醇溶性曙红、茜素、茜素蓝2RC、茜素卡红、茜素花青绿BBS、茜酚花青绿R、茜素红S、茜素红紫素、铝试剂、氨基黑10B、Amidoschwarz、苯胺

蓝WS、葱蓝SWR、金胺O、偶氮卡红B、偶氮胭脂红G、偶氮重氮5、偶氮重氮48、天蓝A、天蓝B、天蓝C、碱性蓝8、碱性蓝9、碱性蓝12、碱性蓝15、碱性蓝17、碱性蓝20、碱性蓝26、碱性棕1、碱性品红、碱性绿4、碱性橙14、碱性红2(番红(Saffranin) 0)、碱性红5、碱性红9、碱性紫2、碱性紫3、碱性紫4、碱性紫10、碱性紫14、碱性黄1、碱性黄2、比布里希猩红、比布里希棕Y、亮结晶猩红6R、钙红、卡红、卡红酸(酸性红4)、天青石蓝B、中国蓝、胭脂红、天青石(Coelestine)蓝、铬紫CG、铬变素2R、铬花青R、刚果科林斯红、刚果红、棉蓝、棉红、藏红猩红、藏花素、结晶丽春红6R、结晶紫、大丽花、孔雀石绿B、DiOC6、直接蓝14、直接蓝58、直接红、直接红10、直接红28、直接红80、直接黄7、曙红B、曙红浅蓝、曙红、曙红Y、曙红淡黄、Eosinol、伊利石榴红B、羊毛铬花青R、赤藓红B、乙基曙红、乙基绿、乙基紫、伊文思蓝、坚牢蓝B、坚牢绿FCF、坚牢红B、坚牢黄、荧光素、食品绿3、茜素紫(Gallein)、梣胺(Gallamine)蓝、梣花青、龙胆紫、氧化苏木精、苏木紫、苏木精、氦核坚牢红(Helio fast rubin)BBL、甲蓝(Helvetia blue)、苏木因、苏木精、苏木素、霍夫曼紫、帝皇红、吡啶菁绿(Indocyanin green)、阿利新蓝、阿利新蓝1、阿利新黄1、INT、Kermes、胭脂酮酸(kermesic acid)、核固红、Lac、紫胶色酸、劳氏紫、浅绿、丽丝胺绿SF、勒克司坚牢蓝、洋红 0、洋红I、洋红II、洋红III、孔雀绿、曼彻斯特棕、马休黄、汞溴红、红汞、间胺黄、亚甲天蓝A、亚甲天蓝B、亚甲天蓝C、亚甲蓝、甲基蓝、甲基绿、甲基紫、甲基紫2B、甲基紫10B、媒染蓝3、媒染蓝10、媒染蓝14、媒染蓝23、媒染蓝32、媒染蓝45、媒染红3、媒染红11、媒染紫25、媒染紫39、萘酚蓝黑、萘酚绿B、萘酚黄S、自然黑1、自然红、自然红3、自然红4、自然红8、自然红16、自然红25、自然红28、自然黄6、NBT、中性红、新品红、尼亚加拉蓝3B、夜蓝、尼罗蓝、尼罗蓝A、尼罗蓝噁嗪酮、尼罗蓝硫酸盐、尼罗红、硝基BT、硝基蓝四唑、核坚牢红、油红O、橙黄G、地衣红、副玫瑰苯胺(Pararosanilin)、荧光桃红B、藻胆色素、藻蓝蛋白、藻红蛋白、藻红蓝蛋白(PEC)、酞菁、苦味酸、丽春红2R、丽春红6R、丽春红B、二甲苯胺丽春红(Ponceau de Xylidine)、丽春红S、报春花、红紫素、焦宁B、焦宁G、焦宁Y、罗丹明B、玫瑰苯胺(Rosanilin)、玫瑰红、藏红花、番红O、猩红R、猩红(Scarlet red)、查拉红R、紫胶、天狼星红F3B、单铬花青R、可溶性蓝、溶剂黑3、溶剂蓝38、溶剂红23、溶剂红24、溶剂红27、溶剂红45、溶剂黄 94、醇溶性曙红、苏丹III、苏丹IV、苏丹黑B、硫黄S、瑞士蓝、柠檬黄、硫黄素S、硫黄素T、硫堇、甲苯胺蓝、Toluyline红、金莲橙G、锥虫黄、台盼蓝、荧光素钠、维多利亚蓝4R、维多利亚蓝B、维多利亚绿B、水蓝I、水溶性曙红、二甲苯胺丽春红或带黄曙红。

[0135] 在某些实施方案中,本公开内容的组合物包括上文列出的生色团中的任一种或其组合,以便在施加部位处提供生物光子影响。这是这些试剂的独特应用,并且不同于生色团作为简单染料或用于光致聚合的催化剂的用途。

[0136] 生色团可例如在荧光团的情况下基于其发射波长特性,基于其能量转移潜力、其生成活性氧的能力或其抗微生物效应加以选择。这些需要根据需要治疗的病症而改变。例如,叶绿素可对在面部上发现的细菌具有抗微生物作用。

[0137] 在一些实施方案中,该组合物包括曙红Y作为第一生色团,并且包括玫瑰红、赤藓红、荧光桃红B中的任何一种或多种作为第二生色团。认为这些组合具有协同效应,因为当活化时,曙红Y可将能量转移至玫瑰红、赤藓红或荧光桃红B。该转移的能量随后作为荧光发出或通过活性氧产生而发出。该被吸收并再发出的光被认为在组合物各处透射,并且还透射到治疗部位内。

[0138] 在进一步的实施方案中,该组合物包括下述协同组合:曙红Y和荧光素;荧光素和

玫瑰红;与曙红Y、玫瑰红或荧光素组合的赤藓红;与曙红Y、玫瑰红、荧光素和赤藓红中的一种或多种组合的荧光桃红B。其他协同生色团组合也是可能的。

[0139] 借助于组合物中的生色团组合的协同效应,通常不能通过活化光(例如来自LED的蓝光)活化的生色团可通过来自通过活化光活化的生色团的能量转移活化。以这种方式,可根据所需美容或医学治疗利用或修改光活化生色团的不同特性。

[0140] 例如,当在分子氧的存在下光活化时,玫瑰红可生成高产率的单线态氧,然而,它具有就发出的荧光而言的低量子产率。玫瑰红具有在540nm 周围的峰吸收,并且因此通常通过绿光活化。曙红Y具有高量子产率,并且可通过蓝光活化。通过组合玫瑰红与曙红Y,获得当通过蓝光活化时,可发出治疗荧光并生成单线态氧的组合物。在这种情况下,蓝光光活化曙红Y,所述曙红Y将其能量中的一些转移至玫瑰红以及将一些能量作为荧光发出。

[0141] 生色团组合还可具有就其光活化状态而言的协同效应。例如,可使用两种生色团,其中之一当在蓝色和绿色范围内活化时发出荧光,并且另一种在红色、橙色和黄色范围内发出荧光,由此彼此补充并用广泛光波长照射靶组织,所述广泛光波长具有进入靶组织的不同穿透深度和不同疗效。

[0142] (b) 胶凝剂

[0143] 本公开内容提供了包含至少第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物,其中所述胶凝剂提供了屏障,使得生物光子局部用组合物的生色团与靶组织基本上不接触。当存在于本公开内容的生物光子组合物中时,胶凝剂可致使组合物对浸出基本上抗性,使得生物光子局部用组合物的生色团或光敏剂与靶组织基本上不接触。

[0144] 在某些实施方案中,生物光子局部用组合物允许所述生色团含量的小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上无一从生物光子组合物中浸出。

[0145] 在一些实施方案中,生物光子组合物限制第一生色团的浸出,使得小于15%的总生色团量可在处理时间期间浸出到组织内,在所述处理时间中该组合物局部施加到组织上并用光照射。在一些实施方案中,生物光子组合物限制第一生色团的浸出,使得小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量可在处理时间期间浸出到组织内,在所述处理时间中该组合物局部施加到组织上并用光照射。在一些实施方案中,处理时间为至少约5分钟、至少约10分钟、至少约15 分钟、至少约20分钟、至少约25分钟或至少约30分钟。

[0146] 浸出可如实施例6中所述进行测定(参见图5)。在一些实施方案中,当生物光子组合物放置通过多孔膜与水溶液接触对应于所需处理时间的时间时,本公开内容的生物光子组合物允许小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量通过多孔膜从生物光子组合物中浸出到水溶液内。在某些实施方案中,对应于处理时间的时间为至少约5分钟,至少约10分钟、15分钟、20分钟、25分钟或30分钟。

[0147] 根据本公开内容使用的胶凝剂可包含适用于如本文描述的局部用生物光子制剂的任何成分。胶凝剂可以是能够形成交联基质包括物理交联和/或化学交联的试剂。胶凝剂优选为生物相容性的,并且可以是生物可降解的。在一些实施方案中,胶凝剂能够形成水凝胶或水胶体。适当的胶凝剂是可形成粘稠液体或半固体的胶凝剂。在优选实施方案中,胶凝剂和/或组合物具有适当的光透射特性。还重要的是选择允许生色团的生物光子活性的胶

凝剂。例如,一些生色团需要水合环境以便发荧光。胶凝剂可能能够单独或与其他成分例如水或另一种胶凝剂组合形成凝胶,或当施加于治疗部位时或当用光照射时形成凝胶。

[0148] 根据本公开内容的各个实施方案的胶凝剂可包括但不限于聚亚烷基氧化物特别是聚乙二醇和聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)共聚物,包括嵌段共聚物和无规共聚物;由一种或多种聚亚烷基氧化物取代的多元醇例如甘油、聚合甘油(特别是高分支聚合甘油)、丙二醇和三亚甲基二醇,例如单、二和三聚氧乙烯甘油,单和二聚氧乙烯丙二醇,以及单和二聚氧乙烯三亚甲基二醇;聚氧乙烯山梨糖醇、聚氧乙烯葡萄糖;丙烯酸聚合物及其类似物和共聚物,例如聚丙烯酸本身、聚甲基丙烯酸、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基烷基亚砷甲基丙烯酸酯)、聚(甲基烷基亚砷丙烯酸酯)以及前述中任一种的共聚物,和/或具有另外的丙烯酸酯种类例如氨乙基丙烯酸酯和单-2-(丙烯酰氧基)琥珀酸乙酯;聚马来酸;聚(丙烯酰胺)例如聚丙烯酰胺本身、聚(甲基丙烯酰胺)、聚(二甲基丙烯酰胺)和聚(N-异丙基丙烯酰胺);聚(烯醇)例如聚(乙烯醇);聚(N-乙基内酰胺)例如聚(乙基吡咯烷酮)、聚(N-乙基己内酰胺)及其共聚物,聚噁唑啉包括聚(甲基噁唑啉)和聚(乙基噁唑啉);和聚乙烯胺。

[0149] 根据本公开内容的某些实施方案的胶凝剂可包括选自下述中的任一种的聚合物:合成或半合成聚合物材料、聚丙烯酸酯共聚物、纤维素衍生物和聚甲基乙烯醚/马来酸酐共聚物。在一些实施方案中,亲水聚合物包含其为高分子量(即,超过约5,000,和在一些情况下,超过约10,000、或100,000 或1,000,000的摩尔质量)的聚合物和/或交联聚丙烯酸聚合物。在一些实施方案中,该聚合物是聚丙烯酸聚合物,并且具有在约10,000-100,000; 10,000-80,000; 15,000-80,000; 10,000-70,000; 15,000-70,000; 10,000-60,000; 10,000-50,000; 10,000-40,000; 20,000-100,000; 25,000-90,000; 30,000-80,000; 30,000-70,000; 30,000-60,000; 25,000-40,000cP范围内的粘度。在某些实施方案中,该聚合物是高分子量和/或交联聚丙烯酸聚合物,其中聚丙烯酸聚合物具有在约10,000-80,000cP范围内的粘度。

[0150] 在一些实施方案中,胶凝剂包含卡波姆。卡波姆是合成高分子量丙烯酸聚合物,所述丙烯酸与具有约 $3 \times 10^6$ 的分子量的烯丙基蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚交联。胶凝机制取决于羧酸部分的中和以形成可溶性盐。该聚合物是亲水的并且当中和时产生闪烁的澄清凝胶。卡波姆凝胶具有良好的热稳定性,因为凝胶粘度和产率值基本上不受温度影响。作为局部用产品,卡波姆凝胶具有最佳流变学特性。固有假塑性流动允许当剪切终止时粘度的立即恢复,并且高产率值和快速断裂使得它对于分配是理想的。由于游离羧酸残基的存在,Carbopol®的水溶液在性质中是酸性的。该溶液的中和使聚合物交联并胶凝,以形成具有所需粘度的粘稠整体结构。

[0151] 卡波姆可作为白色细粉获得,所述白色细粉在水中分散以形成低粘度的酸性胶体悬浮液(1%分散体具有大约pH 3)。这些悬浮液使用碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铵、低分子量胺和烷醇胺中和导致形成半透明的凝胶。尼古丁盐例如尼古丁氯化物与卡波姆在约pH 3.5下形成稳定的水溶性复合物,并且在约5.6的最佳pH下稳定。

[0152] 在本公开内容的一些实施方案中,卡波姆是卡波普。此类聚合物在指名Carbopol® 71G NF、420、430、475、488、493、910、934、934P、940、971PNF、974P NF、980 NF、981 NF等等下从B.F.Goodrich或Lubrizol商购可得。卡波普是通用控制释放聚合物,如

由Brock (Pharmacotherapy、14:430-7 (1994)) 和Durrani (Pharmaceutical Res. (Supp.) 8:S-135 (1991)) 描述的,并且属于其为与聚链烯基聚醚交联的合成、高分子量、非线性丙烯酸聚合物的卡波姆家族。在一些实施方案中,卡波姆是Carbopol®974P NF、980 NF、5984 EP、ETD 2020NF、Ultrez 10 NF、934 NF、934P NF或940 NF。在某些实施方案中,卡波姆是Carbopol®980 NF、ETD 2020 NF、Ultrez 10 NF、Ultrez 21或1382聚合物、1342 NF、940 NF。例如,按最终组合物重量计0.05至10%、优选0.5至5%、更优选1至3%的高分子量卡波普可作为胶凝剂存在,并且可形成具有超过约10,000cP、或优选超过约15,000cP 的粘度的凝胶。

[0153] 在某些实施方案中,胶凝剂包含吸湿材料和/或亲水材料,其可因其水吸引特性而使用,还可防止或限制生色团的浸出。吸湿材料或亲水材料可包括但不限于葡糖胺、多糖、糖胺聚糖、聚(乙烯醇)、聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)、聚环氧乙烷、胶原、壳聚糖、海藻酸盐、基于聚(丙烯腈)的水凝胶、聚(乙二醇)/聚(丙烯酸)互穿聚合物网络水凝胶、聚环氧乙烷-聚对苯二甲酸丁二醇酯、透明质酸、高分子量聚丙烯酸、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(乙二醇)、四甘醇二丙烯酸酯、聚乙二醇甲基丙烯酸酯和聚(甲基丙烯酸酯共羟乙基丙烯酸酯)。

[0154] 一种或多种胶凝剂可根据其防止生色团浸出的能力加以选择。例如,可选择增加生物光子组合物的粘度的胶凝剂。在一些实施方案中,生物光子组合物的粘度为15,000-100,000、15,000-90,000、15,000-80,000、20,000-80,000、20,000-70,000、20,000-50,000、10,000-50,000、15,000-50,000、10,000-40,000、15,000-40,000cP。具有足够高粘度参数的组合物可防止或限制生色团从组合物中浸出。本公开内容的生物光子组合物的粘度如使用锥/板式粘度计(Wells-Brookfield)测量的,使用CP-51并以2rpm的速度测量粘度并确保转矩>10%。在获得粘度读数之前,主轴必须旋转至少5次。作为另外一种选择,可使用具有主轴7、50rpm、1分钟的Brookfield DV-II+Pro粘度计。

[0155] 包括脂质或其他涂层剂(其可涂布生色团)的胶凝剂也可用于限制或防止浸出。胶凝剂可以是基于蛋白质的/天然衍生的材料,例如透明质酸钠、明胶或胶原等等。胶凝剂可以是多糖例如淀粉、壳聚糖、壳多糖、琼脂糖、琼脂、刺槐豆胶、角叉菜胶、结冷胶、果胶、海藻酸盐、黄原胶、瓜尔胶等等。

[0156] 在一个实施方案中,该组合物可包括按最终组合物重量计高达约2%的透明质酸钠作为单一胶凝剂。在另一个实施方案中,该组合物可包括按最终组合物重量计超过约4%、优选超过约5%的明胶作为单一胶凝剂。在另一个实施方案中,该组合物可包括高达约10%、优选高达约8%的淀粉作为单一胶凝剂。在另外一个实施方案中,该组合物可包括按最终组合物重量计超过约5%、优选超过约10%的胶原作为胶凝剂。在进一步的实施方案中,按最终组合物重量计约0.1-10%或约0.5-3%的壳多糖可用作胶凝剂。在其他实施方案中,按最终组合物重量计0.5%-5%的玉米淀粉、或按最终组合物重量计5-10%的淀粉可用作胶凝剂。在某些其他实施方案中,按最终组合物重量计超过2.5重量%的海藻酸盐可在组合物中用作胶凝剂。在其他实施方案中,按最终组合物重量百分比计的胶凝剂百分比可如下:纤维素凝胶(约0.3-2.0%)、魔芋胶(0.5-0.7%)、角叉菜胶(0.02-2.0%)、黄原胶(0.01-2.0%)、阿拉伯胶(3-30%)、琼脂(0.04-1.2%)、瓜尔胶(0.1-1%)、刺槐豆胶(0.15-0.75%)、果胶(0.1-0.6%)、塔拉胶(0.1-1.0%)、聚乙烯吡咯烷酮(1-5%)、聚丙烯酸钠(1-10%)。其他胶凝剂可以足以使组合物胶凝或使组合物充分增稠的量使用,以避免生色团的

浸出或使生色团的浸出降到最低。应当理解在另一种胶凝剂或增稠剂的存在下,可使用更低量的上述胶凝剂。

[0157] 本公开内容的生物光子组合物还可例如封装在膜中。此类膜可以是透明的和/或基本上或完全不透性的。该膜可对液体是不透性的,但对气体例如空气是可渗透的。在某些实施方案中,该组合物可形成封装生物光子局部用组合物的生色团的膜,其中所述膜可对液体和/或气体是基本上不透性的。

[0158] 在某些实施方案中,在处理时间期间在组合物中的生色团保留可通过在载体介质中的生色团周围提供膜来实现。在这种情况下,它是例如通过提供屏障而限制或停止生色团浸出的膜。载体介质可以是由膜封装的液体,其中所述膜对生色团浸出足够抗性,使得小于15%的总生色团量从封装的组合物中浸出。该膜可由一种或多种脂类试剂、聚合物、明胶、纤维素或环糊精等等形成。优选地,该膜是半透明的或透明的,以允许光渗透至生色团或从生色团渗透。在一个实施方案中,该组合物是具有包含聚(丙烯酰胺)的外膜的树枝状聚合物。在另一个实施方案中,外膜包含明胶。

[0159] (c) 氧释放剂

[0160] 根据某些实施方案,本公开内容的组合物可任选还包含一种或多种另外的组分,例如氧释放剂。例如,本公开内容的生物光子局部用组合物可任选包含氧释放剂作为氧源。过氧化物化合物是含有过氧基团(R-O-O-R)的氧释放剂,所述过氧基团(R-O-O-R)为含有两个氧原子和原子团或一些元素的链状结构,所述两个氧原子各自彼此键合。

[0161] 当用光照射包含氧释放剂的本公开内容的生物光子组合物时,生色团激发至更高能态。当生色团的电子回到更低能态时,它们发出具有更低能级的光子,因此引起更长波长的光发出(斯托克斯位移)。在适当环境中,该能量释放中的一些转移至氧或反应性过氧化氢,并且促使氧自由基例如单线态氧形成。通过生物光子组合物的活化生成的单线态氧和其他活性氧被认为以策动力方式(hormetic fashion)运作。也就是说,通过低暴露于通常有毒的刺激(例如活性氧),通过刺激和调节靶组织细胞中的应激反应途径而带来健康有益的效应。对外源生成的自由基(活性氧)的内源性反应在针对外源自由基增加的防御能力中被调节,并诱导愈合和再生过程的加速。此外,该组合物的活化也可产生抗菌效应。细菌对暴露于自由基的极端敏感性使本公开内容的组合物成为实际上的杀菌组合物。

[0162] 如上所述,在一些实施方案中,通过该组合物的氧种类生成伴随微起泡,所述微起泡可促成在施加部位处的生物膜清创或移去。这可允许活化光和/或荧光改善穿透至治疗部位,例如以使细菌菌落失活,导致其数目减少。

[0163] 可包括在该组合物中的合适氧释放剂包括但不限于:

[0164] 过氧化氢( $H_2O_2$ )是制备有机过氧化物的原材料。 $H_2O_2$ 是有力的氧释放剂,并且过氧化氢的独特特性在于它分解成水和氧,并且不形成任何持续毒性的残留化合物。在该组合物中使用的过氧化氢可用于例如具有6%过氧化氢的凝胶中。过氧化氢在其上可用于本组合物中的合适浓度范围为约0.1%至约6%。

[0165] 脲过氧化氢(也称为脲过氧化物、过氧化脲或过碳酸胺)在水中是可溶性的,并且含有大约35%过氧化氢。在该组合物中使用的过氧化脲可用作例如具有16%过氧化脲(其代表5.6%过氧化氢)或12%过氧化脲的凝胶。脲过氧化物在其上可用于本组合物中的合适浓度范围为约0.3%至约16%。脲过氧化物可以缓慢释放方式分解为尿素和过氧化氢,所述



葡萄糖硫酸钠盐。葡糖胺显示多种作用,包括抗炎活性、刺激蛋白聚糖合成和合成蛋白水解酶。葡糖胺在其上可用于本组合物中的合适浓度范围为约0.01%约至约3%。

[0173] 尿囊素:是乙醛酸(glyosilic acid)的二酰脲。它具有去角质效应,增加细胞外基质的水含量,增强上层死亡(细胞凋亡)皮肤细胞的脱落,并促进皮肤增殖和伤口愈合。

[0174] 另外,藏红花可充当生色团和愈合因子两者以及充当增强剂。还可包括其他愈合试剂例如生长因子。

[0175] (e) 抗微生物剂

[0176] 抗微生物剂杀死微生物或抑制微生物生长或累积。示例性抗微生物剂(或抗微生物试剂)在美国专利申请公开20040009227和20110081530中叙述。在本公开内容的方法中使用的合适抗微生物剂包括但不限于苯酚和氯化苯酚和氯化苯酚化合物、间苯二酚及其衍生物、双酚化合物、苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯)、卤代碳酰苯胺(carbonilides)、聚合物抗微生物试剂、噻唑啉(thazolines)、三氯甲基硫代酰亚胺、天然抗微生物试剂(也称为“天然芳香油”)、金属盐和广谱抗生素。

[0177] 可用于本公开内容中的特定苯酚和氯化苯酚抗微生物试剂包括但不限于:苯酚;2-甲基苯酚;3-甲基苯酚;4-甲基苯酚;4-乙基苯酚;2,4-二甲基苯酚;2,5-二甲基苯酚;3,4-二甲基苯酚;2,6-二甲基苯酚;4-正丙基苯酚;4-正丁基苯酚;4-正戊基苯酚;4-叔戊基苯酚;4-正己基苯酚;4-正庚基苯酚;单和聚烷基和芳香族卤代酚;对氯苯酚;甲基对氯苯酚;乙基对氯苯酚;正丙基对氯苯酚;正丁基对氯苯酚;正戊基对氯苯酚;仲戊基对氯苯酚;正己基对氯苯酚;环己基对氯苯酚;正庚基对氯苯酚;正辛基;对氯苯酚;邻氯苯酚;甲基邻氯苯酚;乙基邻氯苯酚;正丙基邻氯苯酚;正丁基邻氯苯酚;正戊基邻氯苯酚;叔戊基邻氯苯酚;正己基邻氯苯酚;正庚基邻氯苯酚;邻苄基对氯苯酚;邻苄基(benxyl)-间甲基对氯苯酚;邻苄基-间,间-二甲基对氯苯酚;邻苄基乙基对氯苯酚;邻苄基乙基-间甲基对氯苯酚;3-甲基对氯苯酚,3,5-二甲基对氯苯酚,6-乙基-3-甲基对氯苯酚,6-正丙基-3-甲基对氯苯酚;6-异丙基-3-甲基对氯苯酚;2-乙基-3,5-二甲基对氯苯酚;6-仲丁基-3-甲基对氯苯酚;2-异丙基-3,5-二甲基对氯苯酚;6-二乙基甲基-3-甲基对氯苯酚;6-异丙基-2-乙基-3-甲基对氯苯酚;2-仲戊基-3,5-二甲基对氯苯酚;2-二乙基甲基-3,5-二甲基对氯苯酚;6-仲辛基-3-甲基对氯苯酚;对氯-间甲酚对溴苯酚;甲基对溴苯酚;乙基对溴苯酚;正丙基对溴苯酚;正丁基对溴苯酚;正戊基对溴苯酚;仲戊基对溴苯酚;正己基对溴苯酚;环己基对溴苯酚;邻溴苯酚;叔戊基邻溴苯酚;正己基邻溴苯酚;正丙基-间,间-二甲基邻溴苯酚;2-苯基苯酚;4-氯-2-甲基苯酚;4-氯-3-甲基苯酚;4-氯-3,5-二甲基苯酚;2,4-二氯-3,5-二甲基苯酚;3,4,5,6-四溴-2-甲基苯酚;5-甲基-2-戊基苯酚;4-异丙基-3-甲基苯酚;对氯-二甲酚(PCMX);氯麝酚;苯氧乙醇;苯氧异丙醇;和5-氯-2-羟基二苯甲烷。

[0178] 间苯二酚及其衍生物也可用作抗微生物试剂。特定的间苯二酚衍生物包括但不限于:甲基间苯二酚;乙基间苯二酚;正丙基间苯二酚;正丁基间苯二酚;正戊基间苯二酚;正己基间苯二酚;正庚基间苯二酚;正辛基间苯二酚;正壬基间苯二酚;苯基间苯二酚;苄基间苯二酚;苯乙基间苯二酚;苯丙基间苯二酚;对氯苄基间苯二酚;5-氯-2,4-二羟基二苯甲烷;4'-氯-2,4-二羟基二苯甲烷;5-溴-2,4-二羟基二苯甲烷;和4'-溴-2,4-二羟基二苯甲烷。

[0179] 可用于本公开内容中的特定双酚抗微生物试剂包括但不限于:2,2'-亚甲基双-



剂的其他种类中描述的抗微生物试剂。

[0188] 可用于本公开内容的方法中的另外抗微生物试剂包括但不限于：吡啶硫酮且特别是例如在商品名**Octopirox®**下销售的包括吡啶硫酮的锌络合物；在商品名**Glydant®**下销售的二甲基二羟甲基乙内酰脲；在商品名**Kathon CG®**下销售的甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮；亚硫酸钠；亚硫酸氢钠；在商品名**Germa11115®**下销售的咪唑烷基脲；在商品名**Germa1111®**下销售的重氮烷基脲；在商品名**Bronopol®**下销售的苄醇v2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇；福尔马林或甲醛；在商品名**Polyphase P100®**下销售的丁基氨基甲酸碘丙烯酸酯；氯乙酰胺；甲胺；在商品名**Tektamer®**下销售的甲基二溴腈戊二腈（1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷）；戊二醛；在商品名**Bronidox®**下销售的5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷；苯乙醇；在商品名**SuttocideA®**下销售的邻苯基苯酚/邻苯基苯酚钠羟甲基甘氨酸钠；在商品名**NuoseptC®**下销售的聚甲氧基二环噁唑烷；乙酰二甲二烷；硫柳汞；二氯苄醇；卡普坦；氯苯甘油醚（chlorphenenesin）；双氯酚；氯丁醇；月桂酸甘油酯；卤代二苯醚；在商品名**Triclosan®**下销售并且可得自Ciba-Geigy, Florham Park, N.J.的2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚；和2,2'-二羟基-5,5'-二溴二苯醚。

[0189] 可用于本公开内容的方法中的另外抗微生物试剂包括但不限于通过美国专利号3,141,321;4,402,959;4,430,381;4,533,435;4,625,026;4,736,467;4,855,139;5,069,907;5,091,102;5,639,464;5,853,883;5,854,147;5,894,042;和5,919,554以及美国专利申请公开号20040009227和20110081530公开的抗微生物试剂。

#### [0190] (f) 胶原和促进胶原合成的试剂

[0191] 胶原是在真皮成纤维细胞中产生的纤维状蛋白质并且构成70%的真皮。胶原负责皮肤的光滑和紧致。因此，当胶原合成减少时，将发生皮肤老化，并且因此皮肤的紧致和光滑将快速减少。因此，皮肤将松弛并长皱纹。另一方面，当胶原代谢通过皮肤中的胶原合成刺激得到活化时，真皮基质的组分将增加，导致例如皱纹改善、紧致度改善和皮肤强化的效应。因此，胶原和促进胶原合成的试剂也可用于本公开内容中。促进胶原合成的试剂（即前胶原合成试剂）包括氨基酸、肽、蛋白质、脂质、小化学分子、天然产物和来自天然产物的提取物。

[0192] 例如，发现维生素C、铁和胶原的摄入可有效增加皮肤或骨骼中的胶原量。参见例如美国专利申请公开20090069217。维生素C的例子包括抗坏血酸衍生物例如L-抗坏血酸或L-抗坏血酸钠，通过用乳化剂等等涂布抗坏血酸获得的抗坏血酸制剂，以及含有以任意比率的这些维生素C中的两种或更多种的混合物。另外，还可使用含有维生素C的天然产物例如针叶樱桃和柠檬。铁制剂的例子包括：无机铁例如硫酸亚铁、柠檬酸亚铁钠或焦磷酸铁；有机铁例如血红素铁、铁蛋白铁或乳铁蛋白铁；以及含有以任意比率的这些铁中的两种或更多种的混合物。另外，还可使用含有铁的天然产物例如菠菜或肝脏。此外，胶原的例子包括：通过用酸或碱处理哺乳动物例如牛或猪的骨骼、皮肤等等获得的提取物；通过用蛋白酶例如胃蛋白酶、胰蛋白酶或胰凝乳蛋白酶水解提取物获得的肽；以及含有以任意比率的这些胶原中的两种或更多种的混合物。还可使用从植物来源中提取的胶原。

[0193] 另外的前胶原合成试剂例如在美国专利7598291、7722904、6203805、5529769等以及美国专利申请公开0060247313、20080108681、20110130459、20090325885、

20110086060等中描述。

[0194] 该组合物还可包括其他成分例如保湿剂(例如甘油和丙二醇)、防腐剂例如对羟基苯甲酸酯以及pH调节剂例如氢氧化钠。

[0195] (4) 使用方法

[0196] 本公开内容的生物光子组合物具有众多用途。不受理论束缚,本公开内容的生物光子组合物可促进伤口愈合或组织修复。本公开内容的生物光子组合物还可用于治疗皮肤障碍。本公开内容的生物光子组合物还可用于治疗痤疮。本公开内容的生物光子组合物还可用于嫩肤。本公开内容的生物光子组合物还可用于治疗急性炎症。因此,本公开内容的目的是提供用于给伤口提供生物光子疗法的方法,其中所述方法促进伤口愈合。本公开内容的目的还是提供用于给患有痤疮的皮肤组织提供生物光子疗法的方法,其中所述方法用于治疗痤疮。本公开内容的目的还是提供用于给患有皮肤障碍的皮肤组织提供生物光子疗法的方法,其中所述方法用于治疗皮肤障碍。本公开内容的目的还是提供用于给皮肤组织提供生物光子疗法的方法,其中所述方法用于促进嫩肤。

[0197] 在某些实施方案中,本公开内容提供了用于给伤口提供生物光子疗法的方法,所述方法包括:对伤口部位施加(例如通过局部施加)本公开内容的生物光子组合物,并且用光照射生物光子组合物,所述光具有与生物光子组合物的生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0198] 在一个方面,本公开内容提供了用于给伤口提供生物光子疗法的方法,所述方法包括:局部施加包含第一生色团的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得它限制生色团在治疗期间浸出到组织内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。

[0199] 在另一个方面,本公开内容提供了用于治疗伤口或给伤口提供生物光子疗法的方法,所述方法包括:对伤口部位局部施加包含第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述胶凝剂阻断生色团在治疗期间大量浸出到伤口部位内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。

[0200] 在另外一个方面,本公开内容提供了用于促进嫩肤的方法。在某些实施方案中,本公开内容提供了用于提供嫩肤的方法,所述方法包括:对皮肤施加(例如通过局部施加)本公开内容的生物光子组合物,并且用光照射生物光子组合物,所述光具有与生物光子组合物的生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0201] 在其他实施方案中,本公开内容提供了用于促进嫩肤的方法,所述方法包括:对皮肤局部施加包含第一生色团的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得它限制生色团在治疗期间浸出到皮肤内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。

[0202] 在另一个方面,本公开内容提供了用于促进嫩肤的方法,所述方法包括:对皮肤局

部施加包含第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物；并且用光照射所述生物光子组合物，所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长；其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得它阻断生色团在治疗期间大量浸出到皮肤内。在一些实施方案中，小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到皮肤内。

[0203] 在另外一个方面，本公开内容提供了用于给患有皮肤障碍的靶皮肤组织提供生物光子疗法的方法。在某些实施方案中，本公开内容提供了用于给靶皮肤组织提供生物光子疗法的方法，所述方法包括：对靶皮肤组织施加（例如通过局部施加）本公开内容的生物光子组合物，并且用光照射生物光子组合物，所述光具有与生物光子组合物的生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0204] 在其他实施方案中，本公开内容提供了用于治疗皮肤障碍的方法，所述方法包括：对患有皮肤障碍的靶皮肤组织局部施加生物光子组合物，其中所述生物光子组合物包含第一生色团；并且用光照射所述生物光子组合物，所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长；其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得它限制生色团在治疗期间浸出到皮肤内。在一些实施方案中，小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到皮肤内。

[0205] 在另一个方面，本公开内容提供了用于治疗皮肤障碍的方法，所述方法包括：对患有皮肤障碍的皮肤局部施加包含第一生色团和胶凝剂的生物光子组合物；并且用光照射所述生物光子组合物，所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长；其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得它阻断生色团在治疗期间大量浸出到皮肤内。在一些实施方案中，小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到皮肤内。

[0206] 在另外一个方面，本公开内容提供了用于给患有痤疮的靶皮肤组织提供生物光子疗法的方法。在某些实施方案中，本公开内容提供了用于给患有痤疮的靶皮肤组织提供生物光子疗法的方法，所述方法包括：对靶皮肤组织施加（例如通过局部施加）本公开内容的生物光子组合物，并且用光照射生物光子组合物，所述光具有与生物光子组合物的生色团的吸收光谱重叠的波长。

[0207] 在其他实施方案中，本公开内容提供了用于治疗痤疮的方法，所述方法包括：对患有痤疮的靶皮肤组织局部施加生物光子组合物，其中所述生物光子组合物包含第一生色团；用光照射所述生物光子组合物，所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长；其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得它限制生色团在治疗期间浸出到组织内。在一些实施方案中，小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到组织内。

[0208] 在另一个方面，本公开内容提供了用于治疗痤疮的方法，所述方法包括：对患有痤疮的皮肤局部施加包含第一生色团的生物光子组合物；并且用光照射所述生物光子组合物，所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长；其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性，使得它阻断生色团在治疗期间大量浸出到皮肤内。在一些实施方案中，小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。

[0209] 在其他实施方案中,本公开内容提供了用于治疗急性炎症的方法,所述方法包括:对患有急性炎症的靶皮肤组织局部施加生物光子组合物,其中所述生物光子组合物包含第一生色团;用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得它限制生色团在治疗期间浸出到组织内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到组织内。

[0210] 在另一个方面,本公开内容提供了用于治疗急性炎症的方法,所述方法包括:对患有急性炎症的皮肤局部施加包含第一生色团的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得它阻断生色团在治疗期间大量浸出到皮肤内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。

[0211] 在另一个方面,本公开内容提供了用于治疗真菌感染的方法,所述方法包括:对患有急性炎症的靶部位局部施加包含第一生色团的生物光子组合物;并且用光照射所述生物光子组合物,所述光具有与第一生色团的吸收光谱重叠的波长;其中所述生物光子组合物对浸出基本上抗性,使得它阻断生色团在治疗期间大量浸出到靶部位内。在一些实施方案中,小于30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.8%、0.5%或0.1%或基本上0%的总生色团量在治疗期间从生物光子组合物中浸出到伤口或组织内。在一些实施方案中,靶部位可以是皮肤或指甲。

[0212] 适用于本公开内容的方法中的生物光子组合物可选自上文描述的生物光子组合物的实施方案中的任一个。例如,可用于本公开内容的方法中的生物光子组合物可包含第一生色团,所述第一生色团在光施加后经历至少部分光漂白。第一生色团可在约200-800nm、200-700nm、200-600nm或200-500nm的波长处吸收。在一个实施方案中,第一生色团在约200-600nm的波长处吸收。在一些实施方案中,第一生色团在约200-300nm、250-350nm、300-400nm、350-450nm、400-500nm、450-650nm、600-700nm、650-750nm或700-800nm的波长处吸收。在其他例子中,用于本公开内容的方法的合适生物光子组合物还可包含至少一种另外的生色团(例如第二生色团)。第二生色团的吸收光谱与第一生色团的发射光谱重叠至少约80%、50%、40%、30%或20%。在一些实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少1-10%、5-15%、10-20%、15-25%、20-30%、25-35%、30-40%、35-45%、50-60%、55-65%或60-70%的发射光谱。

[0213] 用光照射生物光子组合物可引起能量从第一生色团转移到第二生色团。随后,第二生色团可将能量作为荧光发出和/或生成活性氧。在本公开内容的方法的某些实施方案中,通过施加光引起的能量转移不伴随热的并发生成,或不导致组织损伤。

[0214] 可用于本方法的生物光子组合物包含胶凝剂。胶凝剂可包括但不限于脂质例如甘油、二醇例如丙二醇、透明质酸、硫酸氨基葡萄糖、纤维素衍生物(羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素等等)、非纤维素多糖(半乳糖甘露聚糖、瓜尔胶、角豆胶、阿拉伯树胶、梧桐胶、琼脂、海藻酸盐等等)和丙烯酸聚合物。

[0215] 当该方法涉及具有至少两种生色团的生物光子组合物时,第一生色团以约0.01-40%/组合物重量的量存在,并且第二生色团以约0.001-40%/组合物重量的量存在。在某

些实施方案中,第一生色团以约0.01-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以约0.001-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,总重量/生色团或生色团组合的重量可以为约0.01-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40.05%/组合物重量的量。

[0216] 在本公开内容的方法中,可使用任何光化光源。任何类型的卤素、LED 或等离子弧光灯或激光器均可以是合适的。合适的光化光源的主要特征将是它们发出在适合于活化组合物中存在的一种或多种光活化剂的波长(或多个波长)的光。在一个实施方案中,使用氩激光器。在另一个实施方案中,使用磷酸钛氧钾(KTP)激光器(例如GreenLight™激光器)。在另一个实施方案中,可使用日光。在另外一个实施方案中,LED光固化设备是光化光源。在另外一个实施方案中,光化光源是具有在约200至800nm之间的波长的光源。在另一个实施方案中,光化光源是具有在约400至600nm之间的波长的可见光源。此外,光化光源应具有合适的功率密度。用于非准直光源(LED、卤素或等离子灯)的合适功率密度在约1mW/cm<sup>2</sup>至约200 mW/cm<sup>2</sup>的范围内。用于激光光源的合适功率密度在约0.5mW/cm<sup>2</sup>至约0.8 mW/cm<sup>2</sup>的范围内。

[0217] 在本公开内容的方法的一些实施方案中,光在受试者的皮肤、伤口或粘膜表面处具有约1mW/cm<sup>2</sup>至约500mW/cm<sup>2</sup>、1-300mW/cm<sup>2</sup>或1-200 mW/cm<sup>2</sup>的能量,其中施加的能量至少取决于待治疗的病症、光波长、受试者的皮肤与光源的距离和生物光子组合物的厚度。在某些实施方案中,在受试者的皮肤处的光为约1-40mW/cm<sup>2</sup>、或20-60mW/cm<sup>2</sup>、或40-80 mW/cm<sup>2</sup>、或60-100mW/cm<sup>2</sup>、或80-120mW/cm<sup>2</sup>、或100-140mW/cm<sup>2</sup>、或120-160mW/cm<sup>2</sup>、或140-180mW/cm<sup>2</sup>、或160-200mW/cm<sup>2</sup>、或110-240 mW/cm<sup>2</sup>、或110-150mW/cm<sup>2</sup>、或190-240mW/cm<sup>2</sup>。

[0218] 在一些实施方案中,移动设备用于活化本公开内容的生物光子组合物的实施方案,其中所述移动设备可发出具有与生物光子组合物中的生色团的吸收光谱重叠的发射光谱的光。移动设备可具有通过其发出光的显示屏,和/或移动设备可由闪光灯发出光,所述闪光灯可光活化生物光子组合物。

[0219] 在一些实施方案中,在电视或计算机监视器上的显示屏可用于活化生物光子组合物,其中所述显示屏可发出具有与光可活化组合物中的光活化试剂的吸收光谱重叠的发射光谱的光。

[0220] 在某些实施方案中,第一生色团和/或第二生色团(当存在时)可通过环境光得到光活化,所述环境光可源自太阳或其他光源。环境光可视为来自房间中的所有方向的一般照明,所述房间没有可见光源。在某些实施方案中,第一生色团和/或第二生色团(当存在时)可通过电磁波谱的可见范围内的光得到光活化。对环境光的暴露时间可长于对直接光的暴露时间。

[0221] 在某些实施方案中,不同光源可用于活化生物光子组合物,例如环境光和直接LED光的组合。

[0222] 对光化光所需的暴露持续时间取决于治疗区域的表面,待治疗的病灶、创伤或损

伤类型,功率密度,光源的波长和带宽,生物光子组合物的厚度以及光源的治疗距离。通过荧光照射治疗区域可在数秒或甚至数秒片段内发生,但延长的暴露时期是有益的,以利用被吸收、被反射和被再发出的光对本公开内容的组合物的协同作用及其与待治疗组织的相互作用。在一个实施方案中,生物光子组合物已施加于其上的组织、皮肤或伤口对光化光的暴露时间是1分钟至5分钟的时期。在另一个实施方案中,生物光子组合物已施加于其上的组织、皮肤或伤口对光化光的暴露时间是1分钟至5分钟的时期。在一些其他实施方案中,使生物光子组合物照射1分钟至3分钟的时期。在某些实施方案中,光施加1-30秒、15-45秒、30-60秒、0.75-1.5分钟、1-2分钟、1.5-2.5分钟、2-3分钟、2.5-3.5分钟、3-4分钟、3.5-4.5分钟、4-5分钟、5-10分钟、10-15分钟、15-20分钟、20-25分钟或20-30分钟的时期。在另外一个实施方案中,光化光源在治疗区域上处于连续运动共适当的暴露时间。在另外一个实施方案中,进行生物光子组合物和光化光的多重施加。在一些实施方案中,使组织、皮肤或伤口暴露于光化光至少两、三、四、五或六次。在一些实施方案中,在暴露于光化光前施加生物光子组合物的新鲜施加。

[0223] 在本公开内容的方法中,在光施加后,生物光子组合物可任选从治疗部位处去除。在某些实施方案中,生物光子组合物在治疗部位上静置超过30分钟、超过一小时、超过2小时、超过3小时。它可用环境光进行照射。为了防止干燥,该组合物可用透明的或半透明的盖例如聚合物膜或不透明的盖进行覆盖,所述不透明的盖可在照射前去除。

#### [0224] (5) 伤口和伤口愈合

[0225] 本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗伤口和促进伤口愈合。可通过本公开内容的生物光子组合物和方法治疗的伤口包括例如以不同方式(例如来自延长卧床休息的压力性溃疡、通过创伤诱导的伤口、通过病症例如牙周炎诱导的伤口)起始并具有各种特征的对皮肤和皮下组织的损伤。在某些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗 and/或促进下述愈合的生物光子组合物和方法:例如烧伤、切口、切除、撕裂伤、擦伤、穿刺伤或贯通伤、外科伤口、挫伤、血肿、压碎性损伤、疮和溃疡。

[0226] 本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗和/或促进慢性皮肤溃疡或伤口的愈合,所述慢性皮肤溃疡或伤口是未能通过有序和及时的事件系列进展以产生持久的结构、功能和美容闭合的伤口。广泛多样的慢性伤口可基于其病因学分类成三个种类:压力性溃疡、神经性(糖尿病足)溃疡和血管性(静脉或动脉)溃疡。

[0227] 在某些其他实施方案中,本公开内容提供了用于治疗 and/或促进I-IV级溃疡愈合的生物光子组合物和方法。在某些实施方案中,本专利申请提供了适合于特别与II级溃疡一起使用的组合物。溃疡可根据伤口深度分类成四个级别之一:i) I级:伤口局限于上皮;ii) II级:伤口延伸到真皮内;iii) III级:伤口延伸到皮下组织内;和iv) IV级(或全层伤口):其中暴露骨骼的伤口(例如骨压点例如大转子或骶骨)。

[0228] 例如,本公开内容提供了用于治疗 and/或促进糖尿病性溃疡愈合的生物光子组合物和方法。由于神经系统和血管并发症,糖尿病患者易发生足溃疡及其他溃疡。周围神经病变可引起在足和/或腿中改变的感觉或完全的感觉丧失。具有晚期神经病的糖尿病患者丧失锋利-不锋利区别的所有能力。对足的任何切口或创伤可在具有神经病的患者中完全不被注意地进行数天或数周。具有晚期神经病的患者丧失感知持续压力创伤的能力,因此可发生组织缺血和坏死,导致例如足底溃疡形成。微血管疾病是同样可导致溃疡形成的糖尿

病的显著并发症之一。在某些实施方案中,本文提供了治疗慢性伤口的组合物和方法,其中所述慢性伤口的特征在于糖尿病足溃疡和/或由于糖尿病的神经系统和/或血管并发症的溃疡形成。

[0229] 在其他例子中,本公开内容提供了用于治疗 and/或促进压力性溃疡愈合的生物光子组合物和方法。压力性溃疡包括褥疮、褥疮性溃疡和坐骨结节溃疡,并且可对患者引起相当大的疼痛和不适。压力性溃疡可由于对皮肤施加的压力延长而发生。因此,由于个体的重量或质量,可在患者的皮肤上施加压力。当对皮肤区域的血液供给被阻塞或切断超过二或三小时,可发展压力性溃疡。受累皮肤区域可变红,变得疼痛并可变得坏死。如果未治疗,则皮肤裂开并可变得被感染。溃疡疮因此是在皮肤区域中发生的皮肤溃疡,所述皮肤区域处于来自例如卧床、坐在轮椅上和/或穿戴铸件(cast) 延长时间段的压力下。当个人卧床不起、无意识、不能感知疼痛或不能活动时,可发生压力性溃疡。压力性溃疡通常在身体的骨突例如臀部区域(在骶骨或髂嵴上)中或在足跟上发生。

[0230] 在其他例子中,本公开内容提供了用于治疗 and/或促进急性伤口愈合的生物光子组合物和方法。

[0231] 可通过本公开内容的生物光子组合物和方法治疗的另外类型的伤口包括通过美国专利申请公开号20090220450公开的伤口,所述美国专利申请公开以引用的方式并入本文。

[0232] 成人组织中的伤口愈合是复杂的修复过程。例如,皮肤的愈合过程涉及多种专门细胞招募至伤口部位、细胞外基质和基膜沉积,血管生成,选择性蛋白酶活性和上皮再形成。

[0233] 在伤口愈合过程中存在三个不同阶段。首先,在通常从伤口发生的时刻直到最初的二至五天发生的炎症阶段,血小板聚集以沉积颗粒,促进纤维蛋白沉积并刺激生长因子释放。白细胞迁移至伤口部位并开始从所述伤口消化并运送走碎屑。在该炎症阶段期间,单核细胞也转变为巨噬细胞,其释放生长因子用于刺激血管生成和产生成纤维细胞。

[0234] 第二,在通常从两天到三周发生的增殖阶段,肉芽组织形成且上皮形成和收缩开始。成纤维细胞为该阶段中的关键细胞类型,增殖并合成胶原以填充伤口并提供上皮细胞在其上生长的牢固基质。随着成纤维细胞产生胶原,血管化从附近的血管延伸,导致肉芽组织。肉芽组织通常从伤口底部生长。上皮形成涉及上皮细胞从伤口表面迁移以封闭伤口。上皮细胞被该需要驱使以接触相似类型的细胞,并由充当这些细胞在其上迁移的网格的纤维蛋白链网络引导。称为成肌纤维细胞的收缩细胞出现在伤口中,并帮助伤口闭合。这些细胞显示出胶原合成和收缩性,并在肉芽性伤口中常见。

[0235] 第三,在可从三周直至数年发生的重塑阶段(伤口愈合的最后阶段),瘢痕中的胶原经历反复降解和再合成。在此阶段期间,新形成的皮肤的抗拉强度增加。

[0236] 然而,随着伤口愈合速率增加,通常存在瘢痕形成中的相关增加。在大部分成年动物和人类组织中,瘢痕化是愈合过程的一种结果。瘢痕组织不同于其所代替的组织,因为它通常具有较低的功能性质。瘢痕的类型包括但不限于:萎缩性瘢痕、肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩性瘢痕,以及瘢痕性挛缩。萎缩性瘢痕是在周围皮肤下扁平 and 凹陷的,如山谷凹陷或洞。肥厚性瘢痕是鼓起的瘢痕,其保留在原始病灶的边界内,并通常含有以异常模式排列的过量胶原。瘢痕疙瘩性瘢痕是鼓起的瘢痕,其分布在最初伤口的边界外,并以位点特异性的方式

侵入周围正常皮肤,并通常含有以异常模式排列的胶原螺环。

[0237] 相比之下,正常皮肤由以篮网状形式排列的胶原纤维组成,所述篮网状形式促成了真皮的强度和弹性。因此,为实现更平滑的伤口愈合过程,需要不仅刺激胶原产生,还以减少瘢痕形成的方式实现这点的方法。

[0238] 本公开内容的生物光子组合物和方法通过下述来促进伤口愈合:促进基本上均匀的上皮形成;促进胶原合成;促进控制收缩;和/或减少瘢痕组织的形成。在某些实施方案中,本公开内容的生物光子组合物和方法可通过促进基本上均匀的上皮形成来促进伤口愈合。在一些实施方案中,本公开内容的生物光子组合物和方法促进胶原合成。在一些其他实施方案中,本公开内容的生物光子组合物和方法促进控制收缩。在某些实施方案中,本公开内容的生物光子组合物和方法例如通过减少瘢痕组织的形成或通过加速伤口闭合过程来促进伤口愈合。在某些实施方案中,本公开内容的生物光子组合物和方法例如通过减少炎症来促进伤口愈合。在某些实施方案中,生物光子组合物可在伤口闭合后使用,以优化瘢痕修复。在这种情况下,生物光子组合物可以规律间隔例如每周一次或由医生视为适当的间隔施加。

[0239] 生物光子组合物可浸泡在织造或非织造材料或者海绵内,并且作为伤口敷料施加。光源例如LED或波导管可在伤口敷料或组合物内或附近提供,以照射组合物。波导管可以是光学纤维,所述光学纤维不仅可从其端部还可从其体内传输光。例如,由聚碳酸酯或聚甲基丙烯酸甲酯制成。

[0240] 还可使用可以是局部或全身的辅助疗法例如抗生素治疗。负压辅助的伤口闭合还可用于帮助伤口闭合和/或去除组合物。

[0241] (6) 痤疮和痤疮瘢痕

[0242] 本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗痤疮。如本文使用的,“痤疮”意指通过皮肤腺或毛囊炎症引起的皮肤障碍。本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗处于早期出现前阶段或其中来自痤疮的病灶可见的晚期阶段的痤疮。轻度、中度和重度痤疮可用生物光子组合物和方法的实施方案进行治疗。早期痤疮出现前阶段通常以来自位于毛囊皮脂腺器中的皮脂腺的皮脂或真皮油的过量分泌开始。皮脂通过毛囊管到达皮肤表面。管中和皮肤上的过量皮脂的存在趋于阻塞或停滞来自小囊管的正常皮脂流动,因此产生皮脂的增厚和固化,以产生称为粉刺的固体塞。在痤疮发展的正常顺序中,刺激小囊开口的角化过度,因此完成管的堵塞。通常结果是通常被细菌污染的丘疹、脓疱或囊肿,所述细菌污染引起继发感染。痤疮的特征特别在于粉刺、炎症丘疹或囊肿的存在。痤疮出现的范围可从轻微皮肤刺激到凹陷和甚至发展毁容的瘢痕。相应地,本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗皮肤刺激、凹陷、瘢痕发展、粉刺、炎症丘疹、囊肿、角化过度、以及与痤疮相关的皮脂增厚和硬化中的一种或多种。

[0243] 该组合物可浸泡到或施加于织造或非织造织物或者海绵内,并且作为面膜施加于身体部分例如面部、躯干、臂、腿等。光源例如LED或波导管可在面膜或组合物内或附近提供,以照射组合物。波导管可以是光学纤维,所述光学纤维不仅可从其端部还可从其体内传输光。例如,由聚碳酸酯或聚甲基丙烯酸甲酯制成。

[0244] 本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗各种类型的痤疮。一些类型的痤疮包括例如寻常性痤疮,囊肿性痤疮、萎缩性痤疮、溴痤疮、氯痤疮、聚合性痤疮、美容剂痤

疮、去污剂性痤疮、表皮痤疮、夏季痤疮、暴发性痤疮、卤素痤疮、硬结性痤疮、碘痤疮、瘢痕瘤性痤疮、机械性痤疮、丘疹性痤疮、香膏剂痤疮、月经前痤疮、脓疱性痤疮、坏血病性痤疮、结核性痤疮、荨麻疹性痤疮、痘样痤疮、中毒性痤疮、丙酸痤疮、人工痤疮、革兰氏阴性痤疮、类固醇性痤疮和结囊性痤疮。

[0245] (7) 皮肤老化和嫩肤

[0246] 真皮是皮肤的第二层,含有皮肤的结构元件,结缔组织。存在具有不同功能的各种类型的结缔组织。弹性蛋白纤维给予皮肤其弹性,并且胶原给予皮肤其强度。

[0247] 在真皮和表皮之间的连接部为重要结构。真皮-表皮连接部互锁形成指状表皮嵴。表皮的细胞从真皮中的血管接受其营养物。表皮嵴增加暴露于这些血管和所需营养物的表皮表面积。

[0248] 皮肤老化伴随对皮肤的显著生理变化。新皮肤细胞的生成减慢,并且真皮-表皮连接部的表皮嵴变平坦。虽然弹性蛋白纤维数目增加,但其结构和连贯性降低。另外,胶原量和真皮厚度随着皮肤老化而降低。

[0249] 胶原是皮肤的细胞外基质的主要组分,提供结构网络。在老化过程期间,胶原合成的降低和胶原纤维的不溶性促成真皮的变薄和皮肤的生物力学特性的丧失。

[0250] 对皮肤的生理变化导致通常被称为年龄老化、内在老化和光老化的显著的老化症状。皮肤变得更干,粗糙和脱屑增加,外观变得暗淡,并且最明显的是出现细纹和皱纹。其他皮肤老化症状或征兆包括但不限于:薄且透明的皮肤、皮下脂肪的丧失(导致凹陷的双颊和眼窝以及在手和颈部上的紧致度的显著丧失)、骨丢失(使得骨由于骨丢失而萎缩离开皮肤,这引起皮肤下垂)、皮肤干燥(其可能发痒)、不能充分出汗以冷却皮肤、不需要的面毛、雀斑、老年斑、蜘蛛网状静脉、粗且硬的皮肤、在拉伸时消失的细纹、皮肤松垂、斑驳肤色。

[0251] 真皮-表皮连接部是使表皮中的角化细胞与位于真皮下的细胞外基质分开的基膜。该膜由两层组成:与角化细胞接触的基板,和与细胞外基质接触的下层网板。基板富含IV型胶原和层粘连蛋白,在提供结构网络和用于细胞附着的生物粘附特性中起作用的分子。

[0252] 层粘连蛋白是仅存在于基膜中的糖蛋白。它由以不对称十字形状排列并通过二硫键结合在一起的三条多肽链( $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )组成。三条链作为不同亚型存在,其导致十二种不同的层粘连蛋白同种型,包括层粘连蛋白-1和层粘连蛋白-5。

[0253] 真皮通过VII型胶原纤维锚定至在基膜角化细胞处的半桥粒,所述半桥粒是位于角化细胞上的特定连接点,由 $\alpha$ 整联蛋白及其他蛋白质组成。层粘连蛋白且特别是层粘连蛋白-5构成基底角化细胞中的半桥粒跨膜蛋白质和VII型胶原之间的真实锚定点。

[0254] 层粘连蛋白-5合成和VII型胶原表达已证明在老化皮肤中降低。这引起真皮和表皮之间的接触丧失,并且导致皮肤丧失弹性并变得下垂。

[0255] 近来,一般被称为表情纹的另一类皱纹得到一般认识。这些皱纹需要特别是在真皮中回弹力的丧失,当产生面部表情的面部肌肉对皮肤施加应激时,因为所述回弹力的丧失皮肤不再能够恢复其原始状态,导致表情纹。

[0256] 本公开内容的组合物和方法促进嫩肤。在某些实施方案中,本公开内容的组合物和方法促进胶原合成。在某些其他实施方案中,本公开内容的组合物和方法可减少、缩小、延缓或逆转一种或多种皮肤老化征兆,包括但不限于细纹或皱纹的出现、薄且透明的皮肤、

皮下脂肪的丧失(导致凹陷的双颊和眼窝以及在手和颈部上的紧致度的显著丧失)、骨丢失(使得骨由于骨丢失而萎缩离开皮肤,这引起皮肤下垂)、皮肤干燥(其可能发痒)、不能充分出汗以冷却皮肤、不需要的面毛、雀斑、老年斑、蜘蛛网状静脉、粗且硬的皮肤、在拉伸时消失的细纹、皮肤松垂或斑驳肤色。在某些实施方案中,本公开内容的组合物和方法可诱导毛孔大小中的减少,增强皮肤细节的雕塑和/或增强皮肤半透明度。

#### [0257] (8) 皮肤障碍

[0258] 本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗皮肤障碍,所述皮肤障碍包括但不限于红斑、毛细血管扩张、光化性毛细血管扩张、牛皮癣、皮肤癌、天疱疮、晒斑、皮炎、湿疹、皮疹、脓疱病、慢性单纯性苔藓、肥大性酒渣鼻、口周皮炎、须部假性毛囊炎、药疹、多形性红斑、结节性红斑、环状肉芽肿、光化性角化病、紫癜、斑秃、口疮性口腔炎、药疹、皮肤干燥、皸裂、干燥症、寻常性鱼鳞病、真菌感染、寄生虫感染、单纯疱疹、间擦疹、瘢痕疙瘩、角化症、粟粒疹、传染性软疣、玫瑰糠疹、瘙痒症、荨麻疹以及脉管瘤和脉管畸形。皮炎包括接触性皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、泛发性表皮剥脱性皮炎和淤积性皮炎。皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0259] 一些皮肤障碍呈现多种症状,包括发红,潮红,灼热,脱屑,小脓疱,丘疹,脓疱,粉刺,斑点,小结,囊泡,水疱,毛细血管扩张,蜘蛛网状静脉,疮,表面刺激或疼痛,瘙痒,炎症,红色、紫色或蓝色斑点或变色、痣和/或肿瘤。相应地,本公开内容的生物光子组合物和方法可用于治疗发红,潮红,灼热,脱屑,小脓疱,丘疹,脓疱,粉刺,斑点,小结,囊泡,水疱,毛细血管扩张,蜘蛛网状静脉,疮,表面刺激或疼痛,瘙痒,急性炎症,红色、紫色或蓝色斑点或变色、痣和/或肿瘤。急性炎症自身可呈现为疼痛、热、发红、肿胀和功能丧失。它包括在过敏反应中可见的那些,例如:虫咬(蚊子、蜜蜂、黄蜂、蚂蚁、蜘蛛等)、对毒藤或刺荨麻等等的反应、消融后处理。

[0260] 该组合物可浸泡到或施加于织造或非织造织物或者海绵内,并且作为面膜施加于身体部分以治疗皮肤障碍。光源例如LED或波导管可在面膜或组合物内或附近提供,以照射组合物。波导管可以是光学纤维,所述光学纤维不仅可从其端部还可从其体内传输光。例如,波导管可由聚碳酸酯或聚甲基丙烯酸甲酯制成。

#### [0261] (9) 试剂盒

[0262] 本公开内容还提供了用于制备和/或施加本公开内容的组合物中的任一种的试剂盒。该试剂盒可包括如上定义的生物光子局部用组合物,连同用于下述中的一种或多种:光源、用于施加或去除组合物的装置、组合物和/或光源的使用说明书。在一些实施方案中,该组合物包含在胶凝剂中的至少第一生色团。生色团可以约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在其中该组合物包含超过一种生色团的实施方案中,第一生色团可以约0.01-40%/组合物重量的量存在,并且第二生色团可以约0.0001-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第一生色团以约0.01-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-

7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/组合物重量的量存在。在某些实施方案中,生色团或生色团组合的量可以为约0.05-40.05%/组合物重量的量。在某些实施方案中,生色团或生色团组合的量可以为约 0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40.05%/组合物重量的量。该组合物可包括氧释放剂,其以按组合物重量的重量计约0.01%-40%、0.01%-1.0%、0.5%-10.0%、5%-15%、10%-20%、15%-25%、20%-30%、15.0%-25%、20%-30%、25%-35%或30%-40%的量存在。作为另外一种选择,该试剂盒可包括氧释放剂作为含有生色团的组合物的分开组分。

[0263] 在一些实施方案中,该试剂盒包括超过一种组合物,例如第一组合物和第二组合物。第一组合物可包括氧释放剂,并且第二组合物可包括在胶凝剂中的第一生色团。第一生色团可具有约400nm至约570nm的发射波长。氧释放剂可以按第一组合物重量的重量计约0.01%-1.0%、0.5%-10.0%、5%-15%、10%-20%、15%-25%、20%-30%、15.0%-25%、20%-30%、25%-35%、30%-40%或35%-45%的量存在于第一组合物中。生色团可以约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/第二组合物重量的量存在于第二组合物中。在其中第二组合物包含超过一种生色团的实施方案中,第一生色团可以约0.01-40%/第二组合物重量的量存在,并且第二生色团可以约 0.0001-40%/第二组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第一生色团以约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/第二组合物重量的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%/第二组合物重量的量存在。在某些实施方案中,生色团或生色团组合的量可以为约0.05-40.05%/第二组合物重量的量。在某些实施方案中,生色团或生色团组合的量可以为约0.001-0.1%、0.05-1%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40.05%/第二组合物重量的量。

[0264] 在一些其他实施方案中,第一组合物可包含在液体中或作为粉末的第一生色团,并且第二组合物可包含胶凝组合物用于使第一组合物增稠。氧释放剂可包含在试剂盒中的第二组合物或第三组合物中。在一些实施方案中,该试剂盒包括包含本公开内容的组合物的容器。在一些实施方案中,该试剂盒包括包含第一组合物的第一容器和包含第二组合物的第二容器,所述第一组合物包括氧释放剂,所述第二组合物包括至少一种生色团。容器可以是光不透性的,气密的和/或泄漏抗性的。示例性容器包括但不限于注射器、小瓶或袋。第一组合物和第二组合物可包括在相同容器内,但彼此分开直至用户混合组合物时。例如,容器可以是双室注射器,其中室的内容物在组合物从室中逐出时混合。在另一个例子中,袋可

包括通过易碎膜分开的两个室。在另一个例子中,一种组分可包含在注射器中并且可注射到包含第二组分的容器内。

[0265] 生物光子组合物还可在这样的容器中提供,所述容器包含一个或多个室用于容纳生物光子组合物的一种或多种组分,以及与一个或多个室连通的出口用于从容器中排出生物光子组合物。在一个实施方案中,排出生物光子组合物引起组合物的组分混合,以形成具有小于15%浸出特性的生物光子组合物。

[0266] 在其他实施方案中,该试剂盒包括全身或局部药物用于加强组合物的治疗。例如,该试剂盒可包括全身或局部抗生素或激素治疗用于痤疮治疗或伤口愈合。

[0267] 如何依照本公开内容使用生物光子组合物的书面说明书可包括在试剂盒中,或可包括在容器上或与容器结合,所述容器包含本公开内容的组合物。

[0268] 在某些实施方案中,该试剂盒可包含其为敷料的进一步组分。敷料可以是用于接受生物光子组合物的多孔或半多孔结构。敷料可包含织造或非织造纤维材料。

[0269] 在试剂盒的某些实施方案中,该试剂盒还可包含光源例如其波长适合于活化生物光子组合物中的生色团的便携式光源。便携式光源可以是电池操作的或可再充电的。

[0270] 在某些实施方案中,该试剂盒还可包含一个或多个波导管。

[0271] 等价组合物、方法和试剂盒的鉴定完全在普通从业者的技术内,并且根据本公开内容的教导将需要不超过例行实验。本公开内容的实践根据下述实施例将得到更加全面的理解,所述实施例在本文中呈现仅用于举例说明,并且不应解释为以任何方式限制本公开内容。

[0272] 实施例

[0273] 给出下文实施例以便示出本公开内容的各个实施方案的实践。它们不预期限制或限定本公开内容的整个范围。

[0274] 实施例1

[0275] 评估根据本公开内容的实施方案的凝胶(包含约12%过氧化脲)中的下述的光动力特性:(i)以约0.09mg/mL的荧光素钠盐,(ii)以约0.305mg/mL的曙红Y,和(iii)以约0.09mg/mL的荧光素钠盐和以约0.305mg/mL的曙红Y的混合物。使用具有下述参数的flexstation 384 II分光计:荧光模式、激发460nm、发射光谱465-750nm。吸收光谱和发射光谱显示于图6a和6b中,所述图6a和6b指示在组合中的生色团之间的能量转移。

[0276] 实施例2

[0277] 评估水溶液中的下述的光动力特性:(i)以0.18mg/mL终浓度的荧光素钠盐,(ii)以约0.305mg/mL的曙红Y,和(iii)以约0.18mg/mL的荧光素钠盐和以约0.305mg/mL的曙红Y的混合物。使用具有下述参数的flexstation 384 II分光计:荧光模式、激发460nm、发射光谱465-750nm。吸收光谱和发射光谱显示于图7a和7b中,所述图7a和7b指示在组合中的生色团之间的能量转移。

[0278] 实施例3

[0279] 评估根据本发明的实施方案,包含约12%过氧化脲的凝胶(A组)中的下述的光动力特性:(i)以约0.085mg/mL的玫瑰红,(ii)以约0.44mg/mL终浓度的荧光素钠盐,(iii)以约0.305mg/mL的曙红Y,和(iv)(i)、(ii)和(iii)的混合物。使用具有下述参数的flexstation 384 II分光计:荧光模式、激发460nm、发射光谱465-750nm。吸光度和发射光

谱显示于图8a和8b中,所述图8a和8b指示在生色团组合中的生色团之间的能量转移。

#### [0280] 实施例4

[0281] 评估水溶液(A组)中的下述的光动力特性:(i)以约0.085mg/mL的玫瑰红,(ii)以约0.44mg/mL终浓度的荧光素钠盐,(iii)以约0.305mg/mL的曙红Y,和(iv)(i)、(ii)和(iii)的混合物。使用具有下述参数的flexstation 384 II分光计:荧光模式、激发460nm、发射光谱465-750nm。吸光度和发射光谱显示于图9a和9b中,所述图9a和9b指示在不存在氧释放剂的情况下,在生色团组合中的生色团之间的能量转移。

[0282] 能量转移还在下述之间可见:在其他组合中的曙红Y和玫瑰红;荧光桃红B和曙红Y;荧光桃红B、曙红Y和荧光素。合理地推断能量转移还可在本公开内容的生物光子组合物中发生。

#### [0283] 实施例5

[0284] 在具有中度至重度面部痤疮的90个患者(年龄14-30岁)中进行12周的随机化、裂面(split-face)临床试验。中度面部痤疮定义为具有“调查者总体评价(IGA)3伴随20-40个炎症病灶和不超过1个小结”。重度面部痤疮定义为具有“IGA 4伴随超过40个炎症病灶连同超过2个小结的存在和/或重度红斑和炎症结痂型病灶的存在”。对于每个患者,一个随机选择的面侧用可涂抹和半透明的生物光子组合物一周治疗两次,共六周,所述生物光子组合物包含在包括过氧化脲的基于卡波姆聚合物的凝胶中的荧光团(曙红Y)。当根据实施例6测试高达30分钟时,生物光子凝胶证实小于15%的生色团浸出。治疗包括对治疗区域局部施加生物光子组合物,并且使该组合物暴露于来自LED光源的光(峰波长范围400-470nm)约5分钟。另外半张脸保持未治疗共6周时期。治疗和未治疗的面侧两者均在12周后进行评估。结果呈现于下表1-5中。当生物光子凝胶在治疗期间进行照射时,观察到的荧光光谱在图10中示出。治疗完全由患者耐受,并且不存在严重不利事件。80%的患者完成该研究,未报道不利事件。在第4周时,与未治疗的9.0%减少相比较,对于治疗组存在炎症病灶(包括丘疹、脓疱和小结)中的30%减少。在第6周时,减少对于治疗的为46.8%并且对于未治疗的为18.4%,并且在第12周时,减少对于治疗的为59.2%并且对于未治疗的为35.6%。

[0285] 表1.对于治疗和未治疗的半张脸,在 $\geq 2$  IGA级中在第2、4、6、8、10和12周时从基线的总减少。

|        | 在 IGA $\geq 2$ 级中从基线的减少(%) |             |
|--------|----------------------------|-------------|
|        | 治疗的(n=89)                  | 未治疗的(n=89)  |
| [0286] | 第 2 周                      | 0 (0%)      |
|        | 第 4 周                      | 6 (6.7%)    |
| [0287] | 第 6 周                      | 26 (29.2%)  |
|        | 第 8 周                      | 28 (31.5%)  |
|        | 第 10 周                     | 32 (36.0%)  |
|        | 第 12 周                     | 46 (51.7%)* |

[0288] \*P<0.0001

[0289] 表2.对于治疗和未治疗的半张脸,在 $\geq 1$ IGA级中在第2、4、6、8、10和12周时从基线的总减少。

|         | 在 IGA $\geq 1$ 级中从基线的减少(%) |            |
|---------|----------------------------|------------|
|         | 治疗的(n=89)                  | 未治疗的(n=89) |
| 第 2 周   | 9 (10.1%)                  | 5 (5.6%)   |
| 第 4 周   | 49 (55.1%)                 | 29 (32.6%) |
| 第 6 周*  | 71 (79.8%)                 | 40 (44.9%) |
| 第 8 周   | 73 (82.0%)                 | 43 (48.3%) |
| 第 10 周  | 76 (85.4%)                 | 47 (52.8%) |
| 第 12 周+ | 79 (88.8%)                 | 62 (69.7%) |

[0291] \*P值 $<0.0001$ ;+P值 $<0.0001$

[0292] 表3.对于治疗和未治疗的半张脸,在第2、4、6、8、10和12周时从基线到IGA 0或1级的总减少。

|         | 在 IGA 中从基线到 0 或 1 级的减少(%) |            |
|---------|---------------------------|------------|
|         | 治疗的(n=89)                 | 未治疗的(n=89) |
| 第 2 周   | 0 (0%)                    | 0 (0%)     |
| 第 4 周   | 4 (4.5%)                  | 1 (1.1%)   |
| 第 6 周+  | 16 (18.0%)                | 6 (6.7%)   |
| 第 8 周   | 16 (18.0%)                | 8 (9.0%)   |
| 第 10 周  | 18 (20.2%)                | 9 (10.1%)  |
| 第 12 周* | 29 (32.6%)                | 10 (11.2%) |

[0294] +P值=0.0213;\*P值 $<0.0001$

[0295] 表4.对于治疗和未治疗的半张脸,显示在第6和12周时在炎症病灶计数(包括丘疹、脓疱和小结)中从基线的至少40%减少的患者比例。

[0296]

| 在第 12 周时在炎症病灶计数中从基线的总减少 |             |            |
|-------------------------|-------------|------------|
|                         | 治疗的(n=87)   | 未治疗的(n=87) |
| 第 6 周+                  | 56 (64.4 %) | 27 (31.0%) |

[0297]

|           |            |            |
|-----------|------------|------------|
| 第 12 周*71 | 71 (81.6%) | 40 (46.0%) |
|-----------|------------|------------|

[0298] +P值 $<0.0001$  \*P值 $<0.0001$

[0299] 表5.通过半张脸的炎症病灶计数和绝对值变化概括

[0300]

|             |                  | 治疗的             |                       | 未治疗的            |                  | 差异<br>(治疗的-未治疗的) |                  |
|-------------|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 炎症病灶计数<br>* |                  | 病灶计<br>数        | 变 化<br>(%)            | 病灶计<br>数        | 变 化<br>(%)       | 变化<br>(绝 对<br>值) | 变化(%)            |
| 基线          | n                | 90              |                       | 90              |                  | 90               |                  |
|             | 平 均<br>值<br>(SD) | 23.0<br>(13.79) |                       | 23.3<br>(15.41) |                  | -0.3<br>(7.10)   |                  |
|             | p 值              |                 |                       |                 |                  |                  |                  |
| 第 6 周       | n                | 87              | 87                    | 87              | 87               | 87               | 87               |
|             | 平 均<br>值<br>(SD) | 12.4<br>(8.35)  | --45.3<br>(25.15<br>) | 19.0<br>(13.92) | -18.6<br>(33.51) | -6.6<br>(8.34)   | -26.7<br>(33.86) |
|             | p 值              |                 |                       |                 |                  | <0.0001          | <0.0001          |
| 第 12 周      | n                | 87              | 87                    | 87              | 87               | 87               | 87               |
|             | 平 均<br>值<br>(SD) | 9.5<br>(7.10)   | -55.6<br>(32.36<br>)  | 15.0<br>(11.33) | -32.0<br>(36.61) | -5.5<br>(7.37)   | -23.6<br>(37.55) |
|             | p 值              |                 |                       |                 |                  | <0.0001          | <0.0001          |

[0301] \*包括丘疹、脓疱和

[0302] 结节

[0303] 图10是显示随着时间过去,由生物光子组合物发出的光强度的发射光谱。

[0304] 实施例6-使用聚碳酸酯膜的浸出测试

[0305] 图5描述了用于评估来自本公开内容的生物光子组合物的生色团或其他组分(例如氧释放剂)的浸出的体外释放测试的实验设置。在该体外测试中,将2mm厚的生物光子组合物层施加于直径2.4-3cm、厚度10 微米和孔径3微米的圆形聚碳酸酯(PC)膜的顶面上。使该膜的底侧与封闭室(即接受室)中含有的磷酸盐缓冲盐水(PBS)直接接触。随后在不同时

间点(例如在5、10、20和30分钟时)从接受室中取出样品(100 $\mu$ l x 2),并且使用分光光度法或任何其他合适的方法评估生物光子组合物的生色团或任何其他组分的浓度。

[0306] 例如,当待测试的生色团是曙红时,可使用约517nm的波长(吸光度)。生色团的浓度随后可基于在PBS中制备并同时测量的已知浓度的生色团标准进行计算。还可使用过氧化物测试棒(例如Quantofix Peroxide 25,Sigma Aldrich)评价过氧化物(即氧释放剂指示剂)的存在。

[0307] 表6概括了根据本公开内容的不同生物光子组合物的浸出数据。所有组合物均为可涂抹的、半透明的凝胶,具有约10,000-80,000cP的粘度。在接受室中发现的过氧化氢量对于表6中含有过氧化物的所有组合物均极低。通过分光光度法的生色团检测方法可测量从0.2 $\mu$ g/ml起的生色团浓度。对于所有测试的生物光子组合物,生色团的释放均随着时间过去增加。对于所有组合物,在温育5分钟、10分钟、15分钟和25分钟后均存在小于15%的生色团浸出。除在包括脲过氧化物的卡波普聚合物凝胶中的曙红Y(0.2%)外,所有测试的组合物即使在30分钟温育后也具有小于15%的生色团浸出,所述30分钟温育长于根据本公开内容的许多实施方案的治疗时间。

[0308] 还研究了照射对来自生物光子组合物的生色团浸出的作用。发现在5 cm的距离处用光照射生物光子组合物5分钟诱导生色团的光漂白。事实上,生色团在约2-3分钟内光漂白。在这些情况下,生色团在接受室中是无法检测的。因此,在涉及光照射的治疗期间,可合理地预期比表9中呈现的结果甚至更低的生色团浸出。

[0309] 表6:随着温育时间,从根据本公开内容的实施方案的生物光子组合物中释放的生色团百分比。

[0310]

| 组合物 | 随着温育时间,从组合物释放到接受室内的生色团百分比(n=3) |       |       |       |
|-----|--------------------------------|-------|-------|-------|
|     | 5 分钟                           | 10 分钟 | 20 分钟 | 30 分钟 |

[0311]

|                                                                     |      |      |       |       |
|---------------------------------------------------------------------|------|------|-------|-------|
| 曙红 Y (0.011%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。             | 无法检测 | 无法检测 | 0.75  | 0.78  |
| 荧光素(0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。                   | 2.71 | 4.85 | 4.72  | 4.84  |
| 玫瑰红(0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。                   | 2.39 | 3.32 | 5.26  | 5.21  |
| 玫瑰红(0.1%) + 荧光素(0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。     | 2.91 | 5.21 | 8.48  | 8.43  |
| 荧光桃红 B (0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。             | 0.54 | 2.39 | 4.62  | 4.50  |
| 曙红 Y (0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。               | 2.77 | 2.72 | 6.56  | 9.08  |
| 荧光桃红 B (0.1%) + 荧光素(0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。 | 2.28 | 4.49 | 7.56  | 11.02 |
| 荧光桃红 B (0.1%) + 玫瑰红(0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。 | 2.41 | 2.36 | 5.14  | 4.90  |
| 荧光桃红 B (0.1%) + 曙红 Y (0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。 | 3.84 | 6.25 | 10.08 | 12.00 |
| 玫瑰红(0.1%) + 曙红 Y (0.1%)、卡                                           | 3.04 | 4.28 | 6.63  | 8.12  |

[0312]

|                                                             |      |      |       |       |
|-------------------------------------------------------------|------|------|-------|-------|
| 波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。                      |      |      |       |       |
| 荧光素(0.1%)+曙红Y(0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物(12%)、藏红花、甘油、丙二醇、透明质酸。 | 2.96 | 3.99 | 5.78  | 7.58  |
| 荧光桃红B(0.1%)+曙红Y(0.1%)、卡波普凝胶(1.7%)                           | 1.00 | 2.3  | 4.48  | 5.80  |
| 曙红Y(0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、脲过氧化物凝胶(12%)                          | 6.78 | 8.2  | 14.38 | 17.89 |
| 曙红Y(0.2%)、卡波普凝胶(1.7%)、藏红花、甘油、丙二醇                            | 3.34 | 4.90 | 7.30  | 9.26  |
| 荧光桃红B(0.1%)+曙红Y(0.1%)、明胶凝胶(5%)                              | 0.51 | 0.25 | 1.79  | 3.14  |
| 玫瑰红(0.1%)+曙红Y(0.1%)、明胶凝胶(5%)                                | 0    | 0.39 | 1.39  | 2.15  |
| 曙红Y(0.2%)、淀粉凝胶(8%)                                          | 2.91 | 3.72 | 7.11  | 9.06  |
| 曙红Y(0.2%)、透明质酸钠凝胶(2%)                                       | 3.41 | 6.24 | 9.93  | 12.77 |

[0313] 实施例7-本公开内容的生物光子组合物的血管生成潜力

[0314] 开发人皮肤模型以评价本公开内容的生物光子组合物的血管生成潜力。简言之，将包含在包括脲过氧化物的基于卡波姆聚合物的凝胶中的荧光团(曙红Y和赤藓红)的生物光子组合物置于含有成纤维细胞和角化细胞的人皮肤模型之上。当根据实施例6分开测试时，可涂抹和半透明的生物光子组合物对于高达30分钟具有小于15%的生色团浸出。皮肤模型和组合物通过20微米孔径的尼龙网分开。随后将该组合物用蓝光(‘活化光’)在与光源5cm的距离处照射5分钟。活化光由从LED灯发出的光组成，所述光具有约400-470nm的平均峰波长和在10cm处测量的 $7.7\text{J}/\text{cm}^2$ 至 $11.5\text{J}/\text{cm}^2$ 的功率强度。在用活化光照射后，生物光子组合物发出荧光(图4)。因为生物光子组合物与细胞的接触有限，所以成纤维细胞和角化细胞主要暴露于活化光和由生物光子组合物发出的荧光。随后将来自处理的人3D皮肤模型的条件培养基施加于先前在基质胶中铺平板的人主动脉内皮细胞。在24小时后通过显微镜检查观察并监测通过内皮细胞的管形成。来自用光照射处理的3D皮肤模型的条件培养基在体外诱导内皮管形成，提示光处理(蓝光和荧光)经由通过成纤维细胞和角化细胞的因子产生对血管生成的间接作用。简单培养基和来自未处理皮肤样品的条件培养基用作对照，并且不诱导内皮管形成。

[0315] 图11是显示随着时间过去,由生物光子组合物发出的光强度的发射光谱。

[0316] 实施例8-蛋白质分泌和基因表达谱

[0317] 受伤和未受伤的3D人皮肤模型 (EpiDermFT, MatTek Corporation) 用于评价本公开内容的生物光子组合物触发不同的蛋白质分泌和基因表达谱的潜力。简言之,将包含在包括脲过氧化物的基于卡波姆聚合物的凝胶中的曙红和赤藓红的生物光子组合物置于在不同条件(具有生长因子、50%生长因子和无生长因子)下培养的受伤和未受伤的3D人皮肤模型之上。根据实施例6,可涂抹和半透明的生物光子凝胶在30分钟测试时间期间具有小于15%的生色团浸出。皮肤模型和组合物通过20微米孔径的尼龙网分开。随后将每个皮肤模型组合物组合用蓝光(‘活化光’)在与光源5cm的距离处照射5分钟。活化光由从LED灯发出的光组成,所述光具有约440-470nm 的平均峰波长、在5cm处60-150mW/cm<sup>2</sup>的功率密度和在5分钟后约18-39 J/cm<sup>2</sup>的总强度。对照由未用光照射的3D皮肤模型组成。

[0318] 在光暴露后24小时测量基因表达和蛋白质分泌谱。通过抗体阵列 (RayBio人细胞因子抗体阵列) 分析细胞因子分泌,通过PCR阵列 (PAHS-013A, SABioscience) 分析基因表达,并且通过GAPDH和LDH释放测定细胞毒性。结果(表7和8)显示光处理能够增加受伤的皮肤插入物和非饥饿条件下的伤口愈合的早期炎症阶段中分泌的蛋白质和涉及的基因表达水平。在模拟慢性伤口的饥饿条件下,当与对照相比较时,不存在分泌的炎症蛋白质水平中的增加。有趣的是,光处理对未受伤的皮肤模型的作用在细胞水平上具有比对受伤的皮肤插入物低得多的影响,这提示光处理在细胞效应水平下的效应。它看起来加速伤口愈合过程的炎症阶段。由于在3D皮肤模型中其他细胞类型例如巨噬细胞的缺乏,抗炎反馈不存在并且可解释伤口闭合中的延迟。在光处理中未观察到细胞毒性。

[0319] 表7-在第3天时,在处理和未处理对照之间具有统计上显著差异的分泌比率的蛋白质列表。双箭头意指比率超过2倍。

[0320]

|    | 培养基 1X                                                            | 培养基 0.5X                                                                                                                                         | 培养基 0X                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 增加 |                                                                   | <b>ENA78</b> <b>p=0.04</b><br>↑↑<br><b>IL-1R4/ST2</b> <b>p=0.02</b><br>↑↑<br><b>MMP3</b> <b>p=0.01</b><br>↑↑<br><b>MCP-2</b> <b>p=0.04</b><br>↑↑ | 血管生成素 <b>p=0.03</b><br>↑<br>CXCL16 <b>p=0.04</b><br>↑ |
| 降低 | <b>BMP6</b> <b>p=0.01</b><br>↓<br><b>TNFα</b> <b>p=0.005</b><br>↓ | <b>BMP6</b> <b>p=0.02</b><br>↓                                                                                                                   |                                                       |

[0321] 表8-在前24小时期间,在处理 and 未处理对照之间具有统计上显著差异的表达比率的基因列表。双箭头意指比率超过2倍。

[0322]

|    | 培养基 1X                                                                                                                                                                   | 培养基 0.5X                                                                                                                                                                                                   | 培养基 0X                                                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 增加 | <b>CTGF</b> <b>p=0.02</b><br>↑<br><b>ITGB3</b> <b>p=0.03</b><br>↑<br><b>MMP1</b> <b>p=0.03</b><br>↑<br><b>MMP3</b> <b>p=0.01</b><br>↑<br><b>THBS1</b> <b>P=0.02</b><br>↑ | <b>CTGF</b> <b>P=0.04</b><br>↑<br><b>ITGB3</b> <b>p=0.05</b><br>↑<br><b>MMP1</b> <b>p=0.02</b><br>↑↑<br><b>MMP10</b> <b>p=0.003</b><br>↑↑<br><b>MMP3</b> <b>p=0.007</b><br>↑↑<br><b>MMP8</b> <b>p=0.02</b> | <b>MMP3</b> <b>p=0.007</b><br>↑↑<br><b>LAMA1</b> <b>p=0.03</b><br>↑<br><b>ITGA2</b> <b>p=0.03</b><br>↑ |

[0323]

|    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    |                                                                                                                                     | ↑↑<br>THBS1      p=0.03<br>↑                                                                                                      |  |
| 降低 | HAS1      p=0.009<br>↓↓<br>NCAM1      p=0.05<br>↓↓<br>VCAM1      p=0.03<br>↓↓<br>COL7A1      p=0.04<br>↓<br>CTNNA1      p=0.03<br>↓ | NCAM1      p=0.02<br>↓↓<br>VCAN      p=0.02<br>↓<br>LAMC1      p=0.002<br>↓<br>COL6A1      p=0.007<br>↓<br>MMP7      p=0.003<br>↓ |  |

[0324] 实施例9-皮肤中的胶原形成

[0325] 分成4组 (A、B、C和D) 的32个患者的随机化、安慰剂对照、单盲、裂面和单臂研究评价每周一次共4周的治疗的安全和功效: (A) “单独的光”-根据本公开内容的实施方案的光5分钟,所述光包含来自LED源以小于  $150\text{mW}/\text{cm}^2$  的功率密度具有约400-490nm的平均峰波长的光;和安慰剂制剂; (B) “光+凝胶”-如 (A) 中的光加上根据本公开内容的实施方案的生物光子凝胶; (C) “单独的凝胶”-如 (B) 中的生物光子凝胶和假光 (白色LED 光); 和 (D) 基于0.1%维甲酸的乳膏。生物光子凝胶包括在卡波普凝胶和脲过氧化物中的荧光团,该凝胶具有约10,000cP至50,000cP的粘度,并且当根据实施例6测试高达30分钟时,证实小于15%浸出。该凝胶是半透明和可涂抹的。在处理前和处理后12周从处理部位获得皮肤活组织检查样本。通过对处理指定不知情的独立和有经验的病理学家,给皮肤活组织检查样本的组织学样品分级。结果呈现于下表9中,并且显示连同和不连同根据本公开内容的实施方案的生物光子凝胶的光处理,分别显示在处理的皮肤区域中的胶原簇中从基线的287%和400%增加,如通过三色染色法 (Gomori Trichome staining) 显现的。不存在严重不利事件。未报道或观察到光敏性、炎症或疼痛。

[0326] 表9-半定量组织学胶原评估

[0327]

| 处理                      | 胶原中的增加% |
|-------------------------|---------|
| 用具有460nm峰波长的光激发的光可活化组合物 | 400     |
| 安慰剂组合物+具有460nm峰波长的光     | 287     |

|            |     |
|------------|-----|
| 不含光的维甲酸乳膏  | 189 |
| 含白光的安慰剂组合物 | 150 |

## [0328] 实施例10-瓣闭合

[0329] 基于尾端的矩形瓣在Wistar大鼠背部中隆起。将硅酮片插入皮瓣下,以防止瓣与下层组织的粘连和再灌注。在瓣闭合后,将根据本公开内容的实施方案的生物光子凝胶以薄单层(2mm)施加到背侧瓣上,并且暴露于来自LED光源具有约440-470nm峰波长的光5分钟。可涂抹的生物光子凝胶包括在卡波普凝胶和脲过氧化物中的荧光团,该凝胶具有约10,000cP至50,000cP的粘度,并且当根据实施例6测试高达30分钟时,证实小于15%浸出。处理后九天,去除生物光子凝胶并从瓣中的不同区域收集皮肤样品用于组织学分析。与未处理组中的这些结果相比较,处理组证实明显更多数目的Ki67阳性染色事件( $P=0.02$ ),提示处理可调节伤口愈合中涉及的细胞增殖(图12)。在通过外部病理学家检查后,与对照组相比较,处理组与表皮中的凝固性坏死中的显著( $P<0.05$ )降低和纤维状基质(真皮)的增加相关。

## [0330] 实施例11-评估生物光子组合物从乙醇浸泡的纸中的去除

[0331] 将常规白色印刷纸浸泡在70%乙醇(EtOH)中,将2mm厚度的根据本公开内容的生物光子组合物的不同实施方案(表10)置于浸泡的纸上,并且静置5分钟。在5分钟后,将该组合物用70%EtOH洗掉。还测试包含曙红(0.017%)、二氧化硅颗粒、改性淀粉和过氧化氢的组合物。

[0332] 结果显示包括卡波姆凝胶的本公开内容的生物光子组合物不染色白纸。含有曙红和另一种亲水聚合物(淀粉)与二氧化硅颗粒组合的组合物确实使纸染色。

## [0333] 表10. 评估生物光子组合物从纸中的去除

[0334]

| 生物光子组合物                               | 纸在洗涤后的颜色        |
|---------------------------------------|-----------------|
| 曙红(0.017%)、二氧化硅颗粒、改性淀粉、过氧化氢(仅包括用于比较)。 | 在观察的纸上的橙色/红色染色。 |

[0335]

|                                           |                |
|-------------------------------------------|----------------|
| 在脲过氧化物、甘油、丙二醇、卡波普、透明质酸、葡糖胺凝胶中的曙红(0.011%)。 | 基本上白色- 未观察到染色。 |
| 曙红(0.011%)+过氧化脲+ 1.8%卡波普 940              | 基本上白色- 未观察到染色。 |

## [0336] 实施例12-在生物光子组合物的照射期间的消热评估

[0337] 将3mm厚的根据本公开内容的实施方案的生物光子组合物(包含在根据本公开内容的实施方案的卡波普凝胶中的荧光生色团)层施加于具有不同皮肤类型的志愿者的手部皮肤上,并且在与光5cm的距离处用具有约50至150mW/cm<sup>2</sup>的功率密度的蓝色LED光照射5分钟。生物光子凝胶是可涂抹的,并且当根据实施例6测试时,具有按重量计小于15%的浸出。将温度计探头置于在皮肤表面处的组合物内,并且在组合物照射期间实时监测温度。还对于相同志愿者测量不含组合物但含有相同光照射的皮肤温度。测试的皮肤类型为根据Fitzpatrick分类量表的III型(白色皮肤,有时灼伤并逐渐晒黑)、IV型(米色至褐色皮肤,

很少灼伤并容易晒黑)和VI型(黑色皮肤,从不灼伤,非常容易晒黑)。结果显示于表11中。

[0338] 表11. 与不含组合物和单独照射的皮肤温度相比较,在5分钟照射期间在生物光子组合物下的皮肤温度

[0339]

|             | 在 5 分钟照射期间在组合物下的皮肤的最低温度-最高温度/°C (经过 5 分钟的平均值/°C) | 在 5 分钟照射期间不含组合物的皮肤的最低温度-最高温度/°C (经过 5 分钟的平均值/°C) |
|-------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 皮肤类型<br>III | 26.5-35.1 (32.2)                                 | 28.7-39.1 (36.2)                                 |
| 皮肤类型<br>IV  | 27.6-39.9 (36.1)                                 | 31.4-39.9 (37.0)                                 |
| 皮肤类型<br>VI  | 28.5-39.9 (35.6)                                 | 29.6-40.0 (37.4)                                 |

[0340] 与裸露皮肤(无生物光子组合物)相比较,所有具有生物光子组合物施加的皮肤类型均证实更缓慢的温度增加,并且因此生物光子组合物赋予缓冲效应。在光照射5分钟后,与单独的光和裸露皮肤的40°C相比较,对于所有志愿者在生物光子组合物下的皮肤温度均达到39.9°C的最大值。志愿者总体感觉无疼痛、灼伤或不适。

[0341] 实施例13-选择在生物光子组合物中的生色团浓度

[0342] 使用分光光度计和活化蓝光研究具有不同生色团浓度的生物光子组合物的荧光光谱。曙红Y和荧光素的示例性荧光光谱在图13中呈现。发现由生色团发出的荧光随着浓度增加而快速增加,但随着进一步的浓度增加而缓慢降至平台。经过组合物的活化光随着生色团组合物增加而降低,因为更多通过生色团被吸收。因此,基于该实施例,本公开内容的生物光子组合物中的生色团浓度可根据处理组织的所需活化光和荧光的比率和水平加以选择。在一些实施方案中,它将在快速增加区带后,即对于曙红 Y在0.5至1mg/mL之间(图13)。

[0343] 因此,可根据所需活化光和荧光选择浓度。在一些实施方案中,它将在快速增加区带后,即对于曙红Y在0.5至1mg/mL之间(图13)。本领域技术人员还将考虑到组合物中的其他成分对荧光的作用,并且相应地修改生色团的浓度。例如,某些胶凝剂与某些生色团结合,这可降低其荧光。一个例子是白蛋白。在此类情况下,在组合物中可使用更高的生色团浓度。

[0344] 实施例14-曙红和玫瑰红以协同方式起作用

[0345] 通过制备下述研究根据本公开内容的各个实施方案在两种生色团之间的协同作用:

[0346] 1-在12%脲凝胶中的曙红Y(0.035%)+玫瑰红(0.085%)

[0347] 2-在12%脲凝胶中的玫瑰红(0.085%)

[0348] 已知玫瑰红当通过绿光进行光活化时,在氧释放剂的存在下,具有就氧产生而言的高量子产率。已知曙红Y当光活化时具有就发出的荧光而言的高量子产率,并且当在凝胶中时可至少部分通过蓝光活化。在氧释放剂的存在下,光活化的曙红Y不具有就氧产生而言的高量子产率。当曙红Y 和玫瑰红组合时,看起来两种生色团通过相同蓝光活化,如由图14证明的。

[0349] 图14,左图,显示了在暴露于活化光前,当在光学显微镜(x250)下察看时的组合物照片。在两种组合物中均可见极少气泡。在用蓝光照射后,右图,对于包含曙红Y和玫瑰红组合的组合物可见气泡中的急剧增加,但对于包含单独的玫瑰红的组合物则没有。这提示存在从曙红Y到玫瑰红的能量转移,导致氧种类形成。

[0350] 实施例15-可涂抹组合物的粘度

[0351] 基于具有不同浓度的卡波普聚合物的凝胶就其在本公开内容的生物光子组合物的实施方案中使用的适合性进行评估。评估凝胶的粘度、可涂抹性和在组织上留在原地的能力。该凝胶包含卡波普940、甘油、丙二醇、水以及少量螯合剂、pH调节剂、愈合因子和防腐剂。测试具有不同量的卡波普940的十种凝胶组合物,所有其他成分浓度保持相同。使用(1) Brookfield DV-II+Pro粘度计:主轴7、50rpm、1分钟;和(2) Brookfield HN粘度计:主轴CP51、2rpm来评估粘度。容易涂抹的能力基于在表面上形成2mm厚的层的容易性和符合表面地形的能力进行评估。留在原地的能力通过将2 mm厚的每种凝胶层置于猪排表面上进行评估,所述猪排具有8mm直径活组织检查穿孔以便模拟伤口。随后将该猪排这样放置,使得在其上具有凝胶的表面与水平面处于约90°(即凝胶是基本上垂直的),并且随后在室温下原位静置5分钟。结果在表12中概括。

[0352] 表12.具有不同卡波普浓度的凝胶的粘度、可涂抹性和留在原地的能力的评估。

[0353]

| 凝胶 | 按卡波普重量计的% | 粘度(cP)<br>(1) | 粘度(cP)<br>(2) | 被涂抹的能力        | 留在原地的能力 |
|----|-----------|---------------|---------------|---------------|---------|
| 1  | 0.2       | 0             | 0             | 太多液体          | 太多液体    |
| 2  | 0.5       | 800           | 828           | 太多液体          | 太多液体    |
| 3  | 1.0       | 11920         | 11737         | 良好            | 良好      |
| 4  | 1.7       | 33840         | 38110         | 良好            | 良好      |
| 5  | 2.0       | 71520         | 74563         | 不容易使凝胶符合伤口地形  | 良好      |
| 6  | 2.5       | 74080         | 74770         | 非常难以使凝胶符合伤口地形 | 良好      |
| 7  | 1.1       | 15840         | 15948         | 良好            | 良好      |
| 8  | 1.3       | 21280         | 22783         | 良好            | 良好      |
| 9  | 1.5       | 31360         | 33346         | 良好            | 良好      |
| 10 | 1.85      | 44320         | 49295         | 良好            | 良好      |

[0354] 当垂直放置时不流动的凝胶用超过0.5%和更高的卡波普重量%获得。具有超过0.5%和小于2重量%的卡波普重量%的凝胶可涂抹为2mm厚的层。这些凝胶可以是用于本发明的生物光子组合物的合适胶凝剂。其他卡波普浓度还可与增稠剂或稀释剂结合用于本公开内容的生物光子组合物中。另外,其他卡波普级别、聚合物和其他胶凝剂还可具有适合于用作本组合物中的胶凝剂的特性。

[0355] 应当理解本发明并不限于本文所述和示出的具体实施方案,但包括落入如所附权利要求中限定的本发明范围内的所有修饰和变化。

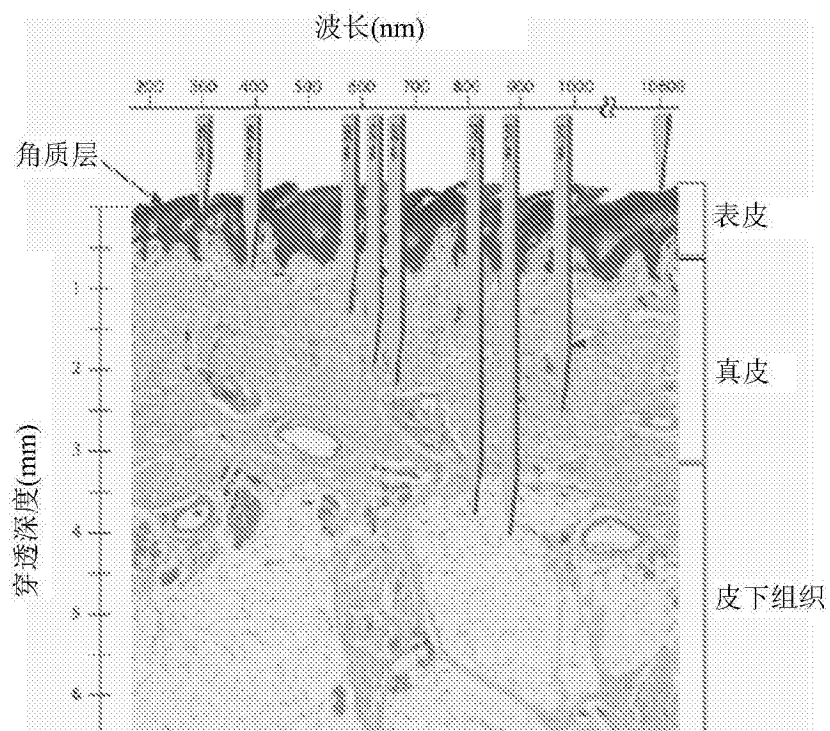


图1

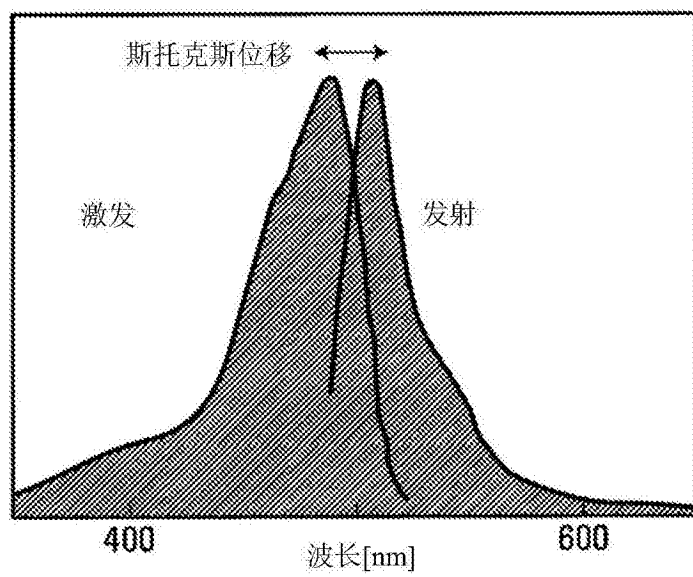


图2

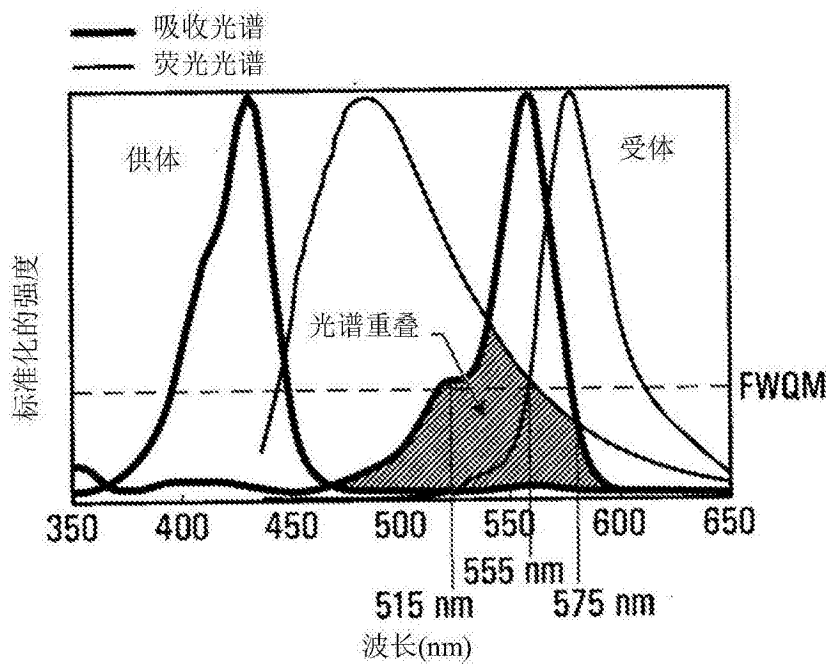


图3

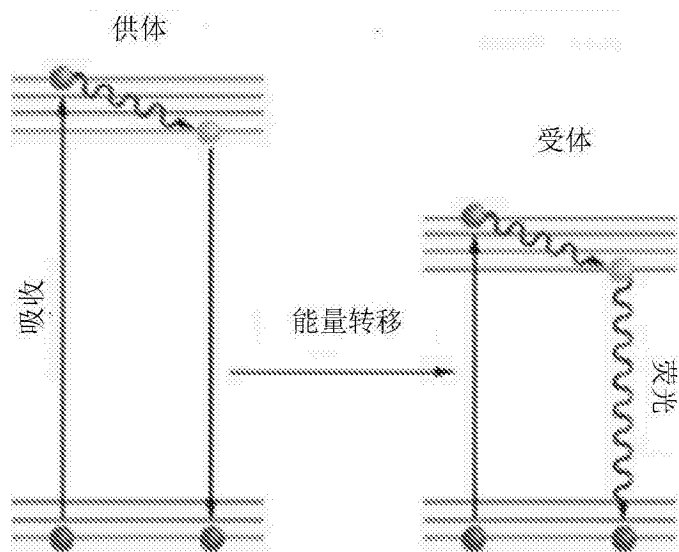


图4

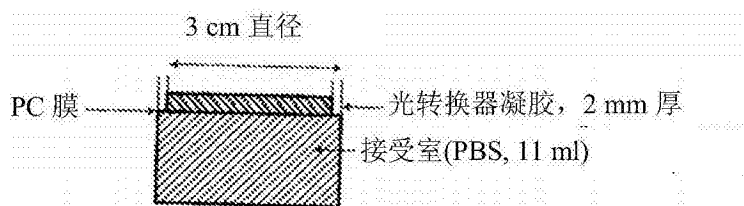


图5

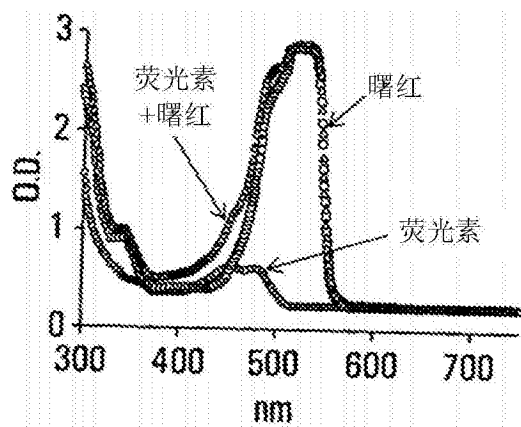


图6a

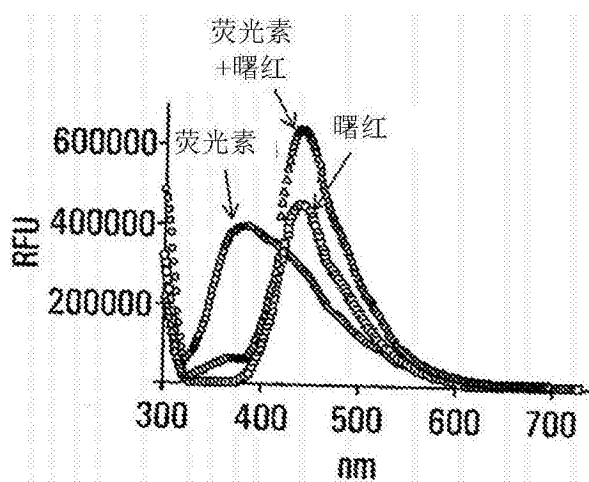


图6b

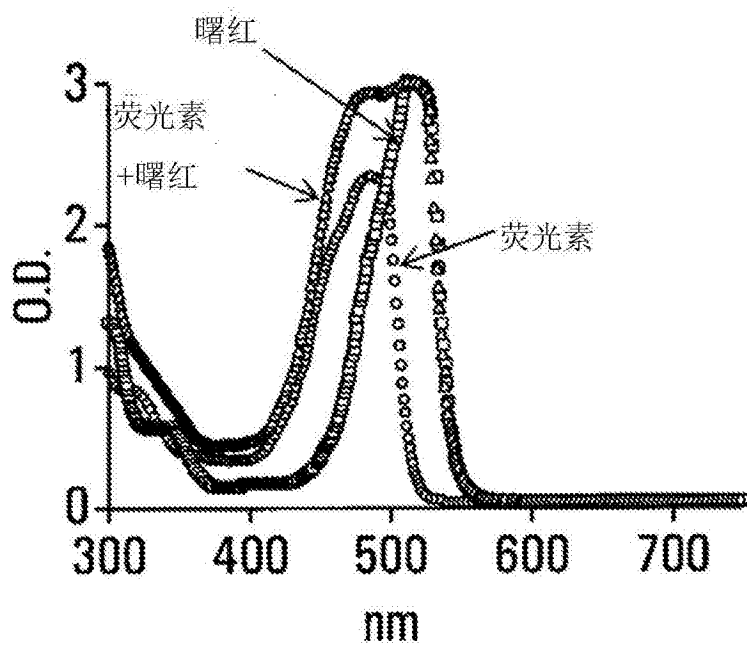


图7a

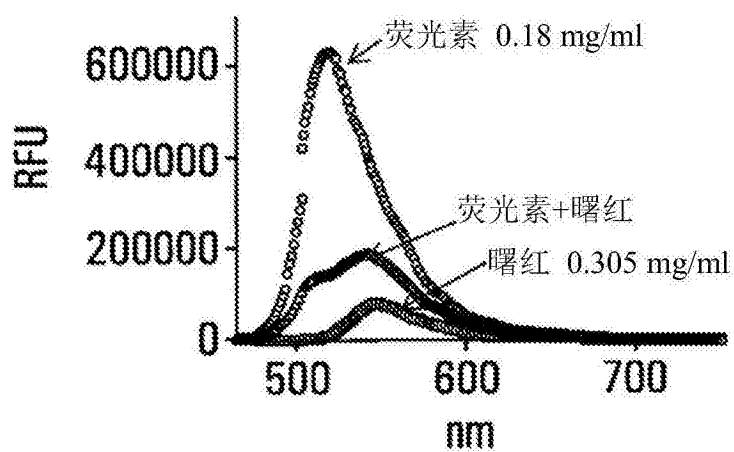


图7b

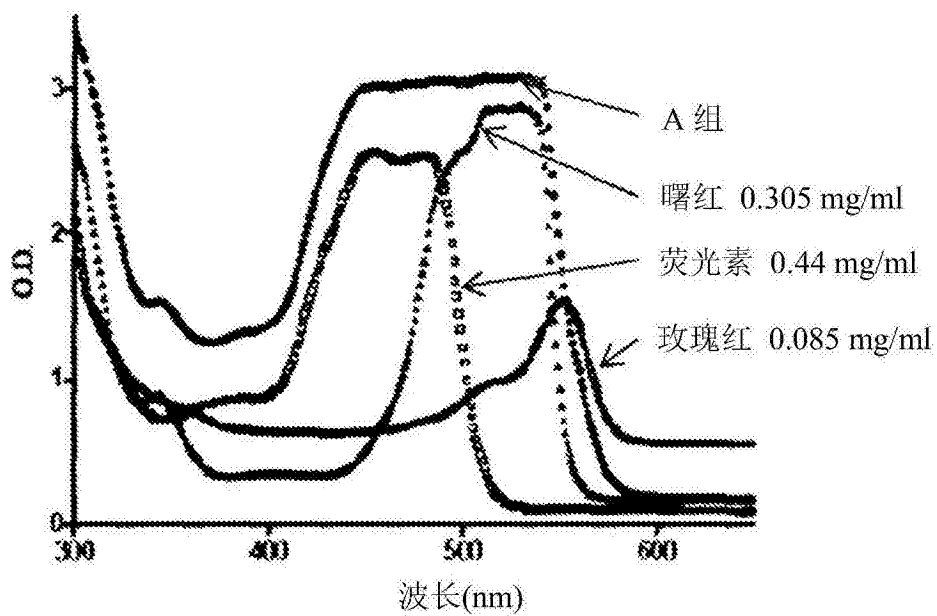


图8a

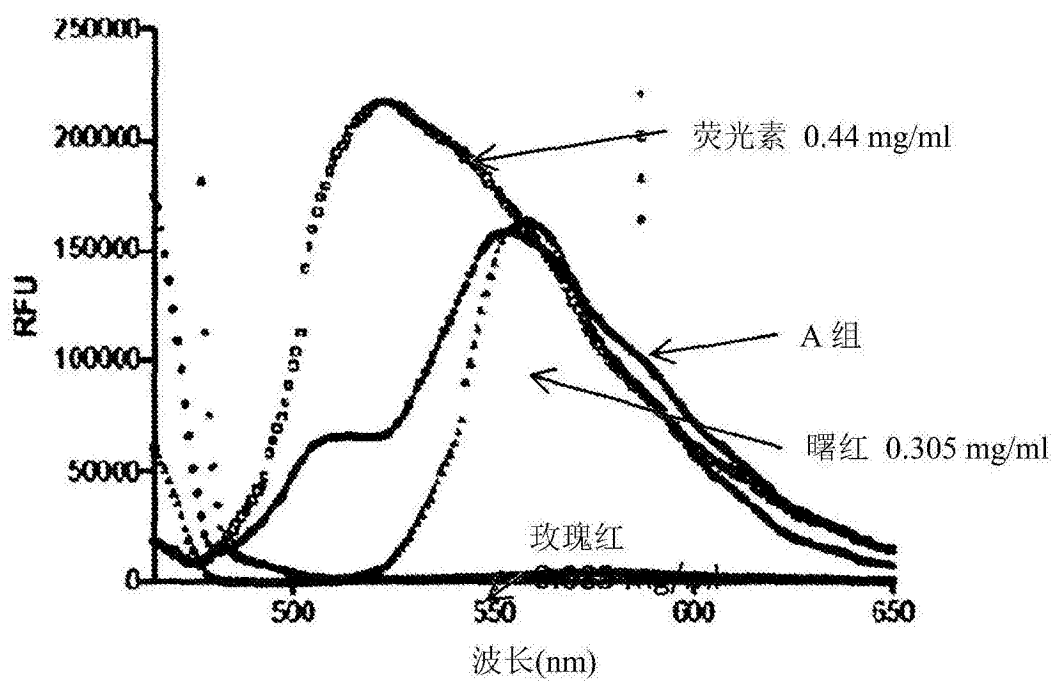


图8b

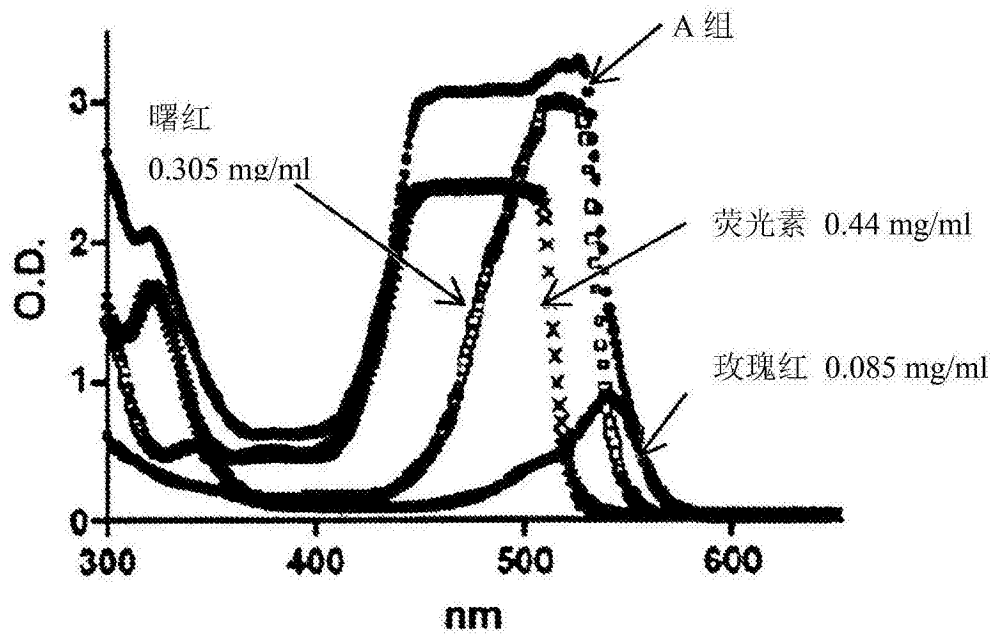


图9a

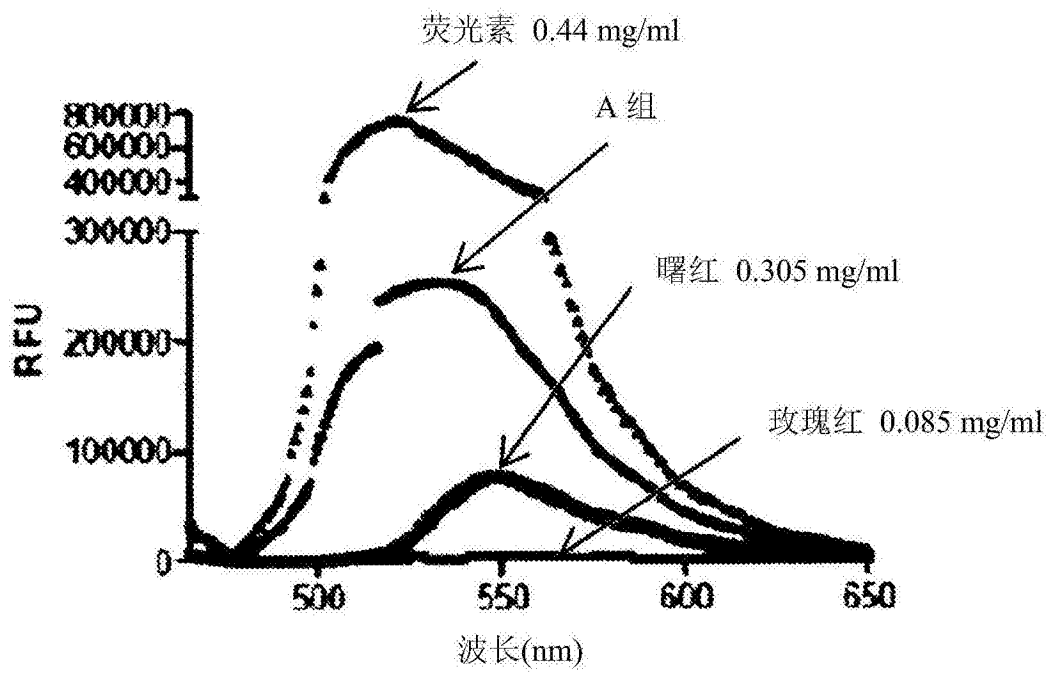


图9b

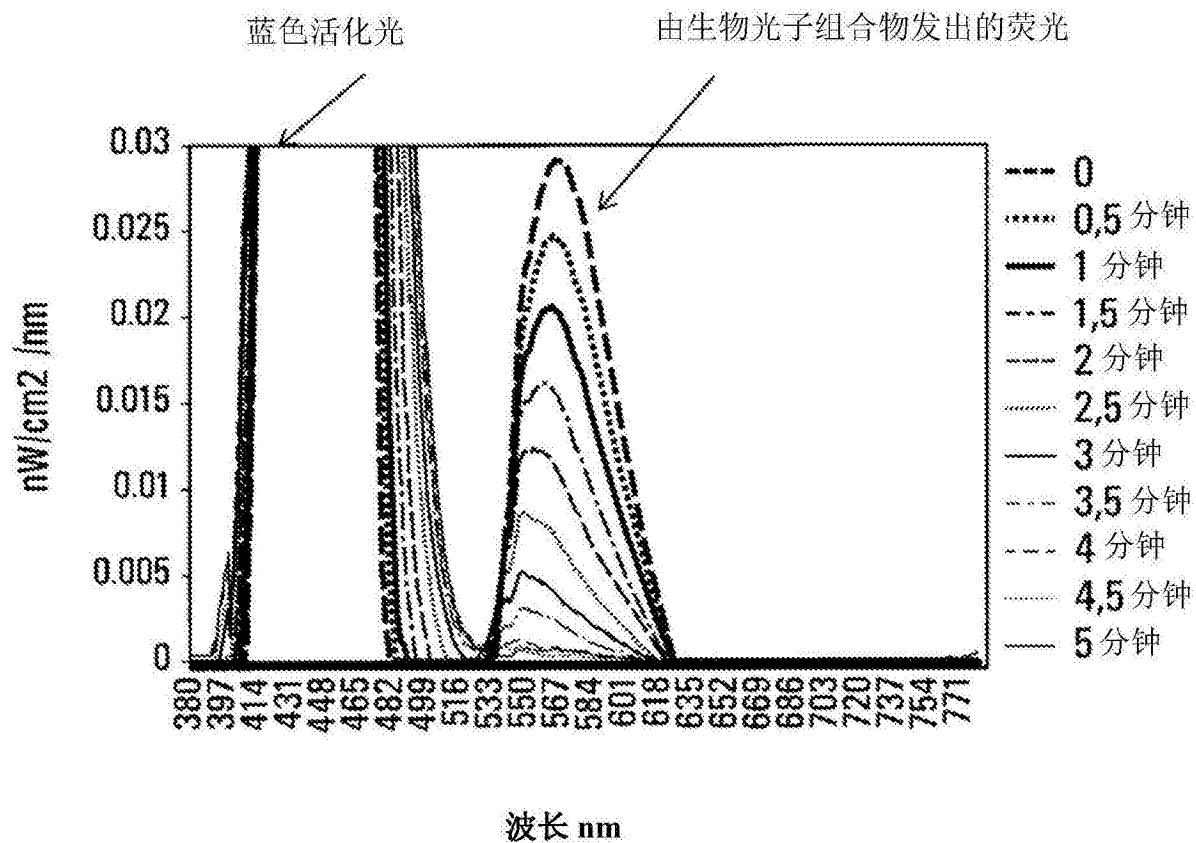


图10

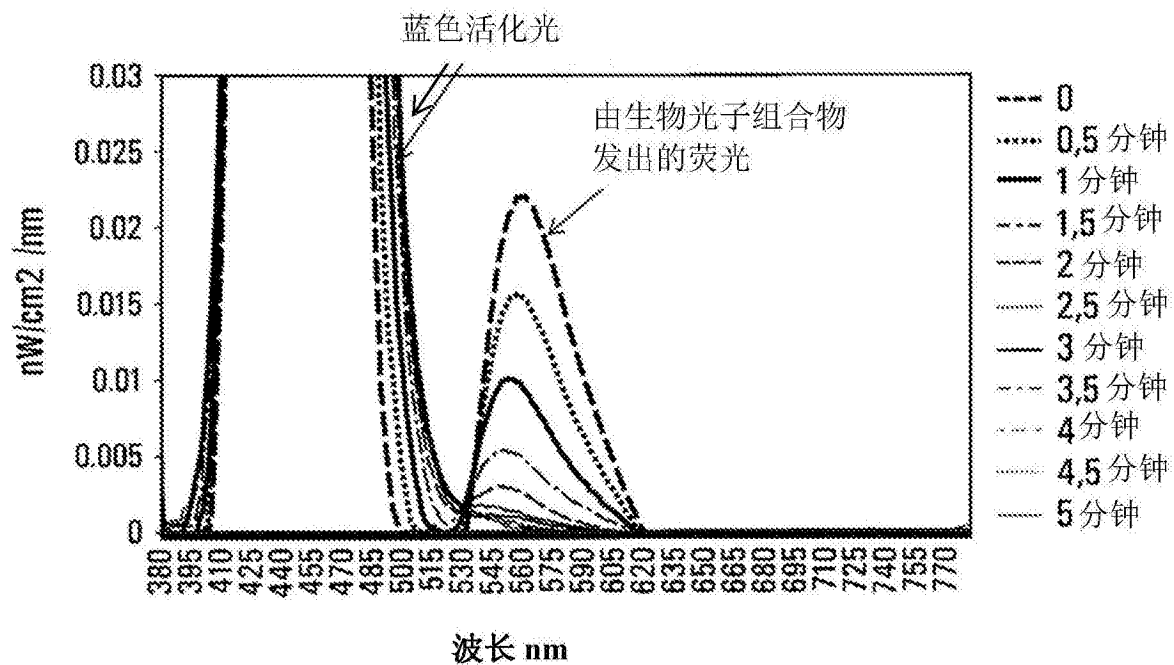


图11

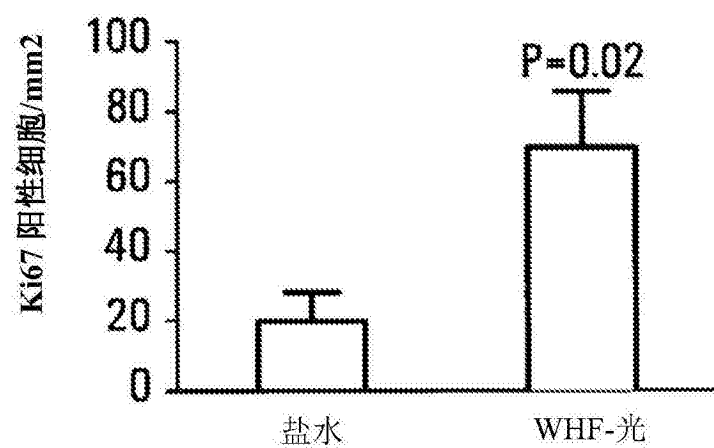
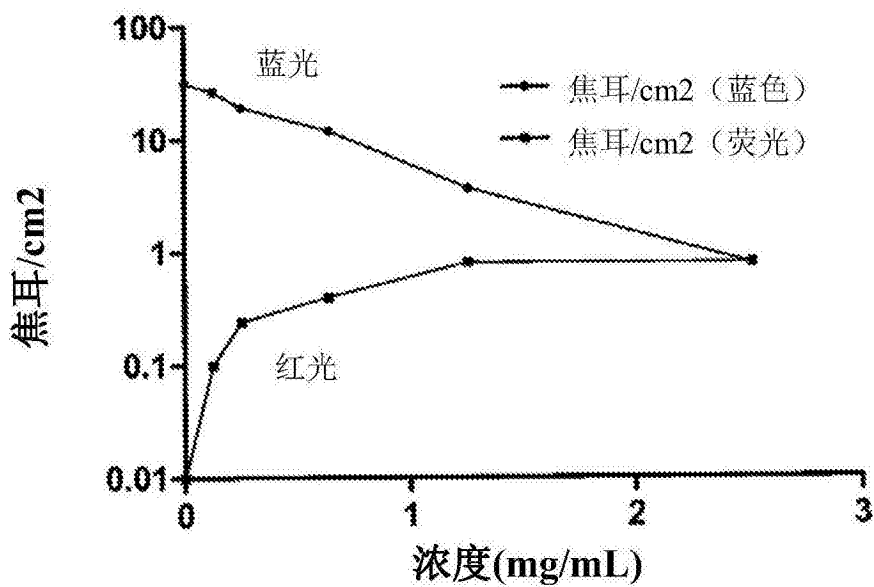


图12

## 凝胶中的曙红浓度



## 在照射 5 分钟的凝胶中的荧光素浓度

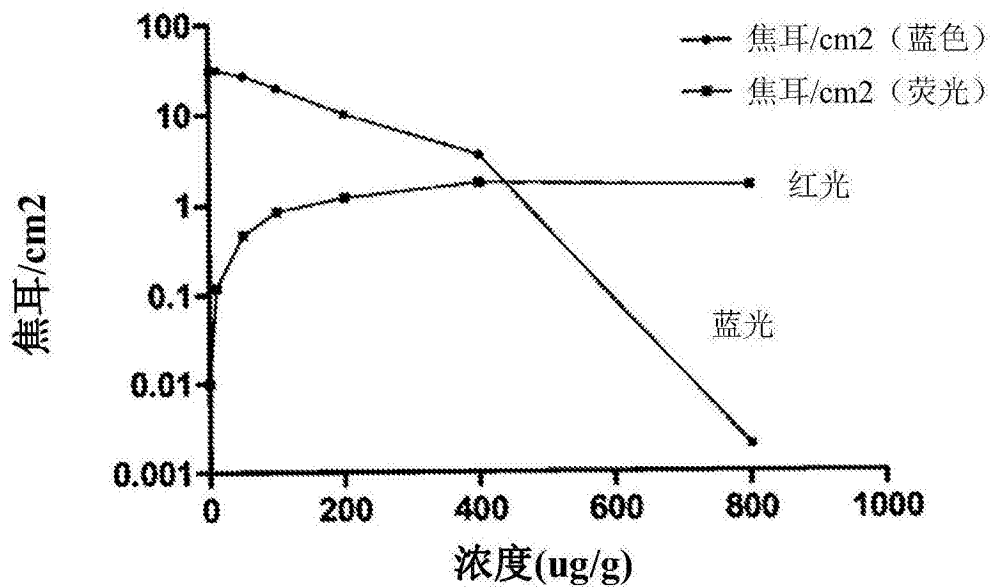
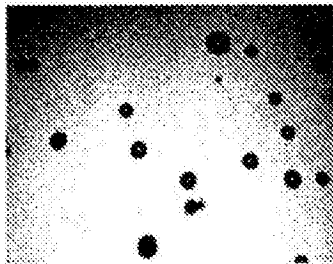
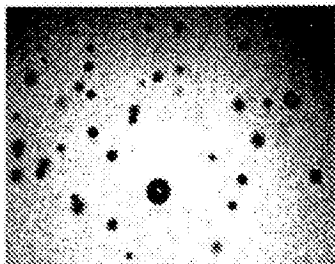


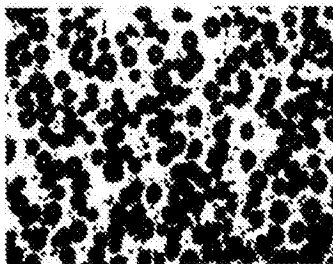
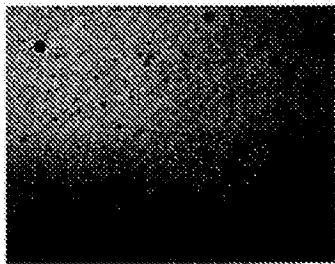
图13

无光

蓝光



玫瑰红+  
过氧化脲



玫瑰红+ 曙红 Y  
+过氧化脲

图14