



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106573055 B

(45) 授权公告日 2021.03.23

(21) 申请号 201580030942.7

(22) 申请日 2015.06.09

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106573055 A

(43) 申请公布日 2017.04.19

(30) 优先权数据  
62/009,870 2014.06.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.12.09

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2015/001761 2015.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02015/189712 EN 2015.12.17

(73) 专利权人 广东科洛克生物医药集团有限公司  
地址 511458 广东省广州市南沙区珠江街  
南江二路6号自编8栋6层603房(仅限  
办公)

(72) 发明人 R·皮耶尔加利尼 N·卢皮斯

J·亚沃尔斯卡 E·德维米

E·德罗齐埃 A·切尼特

(74) 专利代理机构 北京崇智知识产权代理有限公司 11605

代理人 任小燕 何海英

(51) Int.Cl.  
A61K 41/00 (2020.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 17/10 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 17/02 (2006.01)  
A61K 8/891 (2006.01)  
A61K 8/86 (2006.01)  
A61Q 19/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 5885557 A, 1999.03.23  
CN 102300587 A, 2011.12.28  
CN 102480969 A, 2012.05.30

审查员 郑召磊

权利要求书2页 说明书33页 附图6页

(54) 发明名称

基于硅酮的生物光子组合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了可用于光疗法的基于硅酮的生物光子组合物和方法。具体而言,本发明的基于硅酮的生物光子组合物包含硅酮相和表面活性剂相,其中所述表面活性剂相包含至少一种溶解在表面活性剂中的生色团。本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于促进伤口愈合和疤痕形成,以及各种其它皮肤病。

1. 一种生物光子组合物,其包含硅酮相和可热胶凝的表面活性剂相,其中所述表面活性剂相包含至少一个选自由以下组成的组的序列:

聚乙二醇-丙二醇((PEG)-(PPG)),聚乙二醇-聚乳酸((PEG)-(PLA)),聚乙二醇-聚(乳酸-c-乙醇酸)((PEG)-(PLGA)),和聚乙二醇-聚己内酯((PEG)-(PCL)),并且包含至少一种溶解在表面活性剂中的阴离子生色团;其中所述阴离子生色团是咕吨染料,所述咕吨染料选自曙红Y和荧光素的组合,并且其中所述生物光子组合物包含60重量%至95重量%的硅酮相和5重量%至40重量%的表面活性剂相并且为具有0.5mm至20mm的厚度的基于硅酮的膜的形式;并且其中所述生物光子组合物当暴露于具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光化光时发射荧光;并且其中所述生物光子组合物具有90%至100%的透光率。

2. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述表面活性剂相在所述硅酮相中乳化。

3. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述表面活性剂相包含嵌段共聚物,其中所述嵌段共聚物包含至少一个疏水性嵌段和至少一个亲水性嵌段。

4. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述表面活性剂是泊洛沙姆。

5. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述表面活性剂相进一步包含选自十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和十二烷基硫酸钠(SDS)的表面活性剂。

6. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述表面活性剂相进一步包含稳定剂,所述稳定剂选自明胶、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素(CMC)。

7. 权利要求1的生物光子组合物,其中所述硅酮相包括聚二甲基硅氧烷聚合物(PDMS)。

8. 权利要求7的生物光子组合物,其中所述聚二甲基硅氧烷聚合物是Sylgard 184。

9. 权利要求8的生物光子组合物,其中所述硅酮相中Sylgard 184的含量是5重量%至100重量%。

10. 权利要求7的生物光子组合物,其中所述硅酮相进一步包含Sylgard 527。

11. 权利要求1-10中任一项的生物光子组合物在制备用于治疗目标皮肤组织的药物中的用途,包括:

将生物光子组合物放置在目标皮肤组织上,其中所述生物光子组合物包含硅酮相和表面活性剂相,且其中所述表面活性剂相包含至少一种溶解在表面活性剂中的生色团;所述生物光子组合物包含60重量%至95重量%的硅酮相和5重量%至40重量%的表面活性剂相并且为具有0.5mm至20mm的厚度的基于硅酮的膜的形式;并且其中所述生物光子组合物当暴露于具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光化光时发射荧光;并且其中所述生物光子组合物具有90%至100%的透光率;以及

用具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物。

12. 权利要求11的用途,其中所述用途包括治疗选自痤疮、湿疹、牛皮癣和皮炎的皮肤病。

13. 权利要求1-10中任一项的生物光子组合物在制备用于治疗伤口的药物中的用途,包括:

将所述生物光子组合物放置在伤口上,其中所述生物光子组合物包含硅酮相和表面活性剂相,且其中所述表面活性剂相包含至少一种溶解在表面活性剂中的生色团;所述生物光子组合物包含60重量%至95重量%的硅酮相和5重量%至40重量%的表面活性剂相并且

为具有0.5mm至20mm的厚度的基于硅酮的膜的形式；并且其中所述生物光子组合物当暴露于具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光化光时发射荧光；并且其中所述生物光子组合物具有90%至100%的透光率；以及

用具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述组合物。

14. 权利要求13的用途，其中所述用途包括治疗或预防疤痕形成。

15. 权利要求11的用途，其中所述用途包括促进皮肤更新。

16. 权利要求11的用途，其中所述组合物被照射，直到所述至少一种生色团被至少部分地光漂白。

## 基于硅酮的生物光子组合物及其用途

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求2014年6月9日提交的美国临时申请第62/009,870号的权益,通过引用的方式将其公开内容整体并入本发明。

### 背景技术

[0003] 最近,光疗法(phototherapy)被认为在医疗和美容领域应用广泛,包括用于手术、治疗和诊断。例如,光疗已经发展用于治疗侵袭力减弱的癌症和肿瘤,作为抗微生物处理对目标部位进行消毒,促进伤口愈合,及用于面部皮肤更新(rejuvenation)。

[0004] 光动力疗法(photodynamic therapy)是一种光疗法,涉及向目标组织施用光敏剂,然后在规定时间段(在此期间光敏剂被目标组织吸收)后,将目标组织暴露于光源。然而,这种疗法通常伴随不期望的副作用,包括对患者的全身或局部毒性或损害非目标组织。此外,例如,由于施用到目标组织内的光敏剂选择性较差,这种现有疗法的疗效通常较低。

[0005] 硅酮(Silicone)是基于烷基硅氧烷或有机硅氧烷的化合物,并且包括聚二甲基硅氧烷(PDMS),其已被认为是生物相容的,并且在过去六十年中已经成功地用于医疗应用(Curtis等人,在Biomaterials Science 2<sup>nd</sup> Edition,2004中)。由于基于PDMS的组合物无刺激性、无致敏性且符合美国和欧洲管理机构所提出的严格标准,所以它们被广泛用于个人护理和皮肤局部应用中。

[0006] 因此,本发明的目的是提供可用于光疗法的新的和改善的基于硅酮的组合物及其使用方法。

### 发明内容

[0007] 本发明提供了可用于光疗法的基于硅酮的生物光子组合物和方法。具体而言,本发明的生物光子组合物包括硅酮基质和至少一种生色团,其中所述至少一种生色团可从生物光子组合物内吸收和发射光,并且其可用于人或动物组织的美容或医学治疗。

[0008] 一方面,本发明提供了一种包含硅酮相和表面活性剂相的基于硅酮的生物光子组合物,其中所述表面活性剂相包含至少一种溶解在表面活性剂中的生色团。在一些实施方案中,表面活性剂相在硅酮相中乳化。在某些实施方案中,硅酮相是连续相。在一些实施方案中,表面活性剂是嵌段共聚物。嵌段共聚物可包含至少一个疏水性嵌段和至少一个亲水性嵌段。在一些实施方案中,表面活性剂是可热胶凝的。

[0009] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,表面活性剂包含至少一个聚乙二醇-聚丙二醇((PEG)-(PPG))的序列。在另一个实施方案中,表面活性剂是式(PEG)-(PPG)-(PEG)的三嵌段共聚物或泊洛沙姆(poloxomer)。在又一个实施方案中,表面活性剂是普朗尼克(Pluronic)F127。

[0010] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,表面活性剂包含至少一个聚乙二醇-聚乳酸((PEG)-(PLA))的序列。在一些实施方案中,表面活性剂包含至少一个聚乙二醇-聚(乳酸-c-乙醇酸)((PEG)-(PLGA))的序列。在一些实施方案中,表面活性剂包含至少一个聚

乙二醇-聚己内酯((PEG)-(PCL))的序列。在另一个实施方案中,表面活性剂是式A-B-A或B-A-B的三嵌段共聚物或泊洛沙姆,其中A是PEG,且B是PLA或PLGA或PCL。

[0011] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,硅酮相包含硅酮。在某些实施方案中,硅酮可为硅酮弹性体。在某些实施方案中,硅酮包含聚二甲基硅氧烷。在某些实施方案中,硅酮包含Sylgard<sup>®</sup> 184。在某些实施方案中,硅酮包含Sylgard<sup>®</sup> 184和Sylgard<sup>®</sup> 527的混合物。在另一个实施方案中,硅酮包含约15% Sylgard<sup>®</sup> 184和约85% Sylgard<sup>®</sup> 527的混合物。在某些实施方案中,Sylgard<sup>®</sup> 184和Sylgard<sup>®</sup> 527的混合物实现了具有弹性和粘性的膜形式的基于硅酮的生物光子组合物,其可非常适合皮肤应用。具体而言,弹性可允许更容易操作基于硅酮的生物光子膜,并且粘性(粘着性)可允许膜如可在本发明中实现的那样在治疗过程期间停留在其放置的位置。

[0012] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物包含80重量%的硅酮相和约20重量%的表面活性剂相。在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物包含约60/40重量%、或约65/55重量%、或约70/30重量%、或约75/25重量%、或约80/20重量%、或约85/15重量%或约90/10重量%的硅酮相/表面活性剂相重量%的组合物。

[0013] 在上述或下述中任一项的某些实施方案中,至少一种生色团是水溶性的并且溶解在表面活性剂相中。至少一种生色团可为荧光团。在一些实施方案中,生色团可吸收和/或发射光。在一些实施方案中,由生色团吸收和/或发射的光处于电磁光谱的可见光范围内。在一些实施方案中,由生色团吸收和/或发射的光处于约400nm至约750nm的范围内。在某些实施方案中,生色团可发射约500nm至约700nm的光。在一些实施方案中,生色团或荧光团是咕吨染料。咕吨染料可选自曙红(Eosin) Y、曙红B、赤藓红(Erythrosine) B、荧光素(Fluorescein)、玫瑰红(Rose Bengal)和宝云母(Phloxin) B。

[0014] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的表面活性剂相进一步包含稳定剂。在另外的实施方案中,稳定剂包含明胶、羟乙基纤维素醚(HEC)、羧甲基纤维素(CMC)或任何其它增稠剂。

[0015] 在上述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物至少基本上半透明的。基于硅酮的生物光子组合物可为透明的。在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物具有在可见光范围内的至少约40%、约50%、约60%、约70%或约80%的半透明度。优选地,在不存在所述至少一种生色团的情况下测量穿过组合物的光透射。

[0016] 在某些实施方案中,组合物是膜的形式。在其它实施方案中,组合物为可涂抹凝胶的形式。

[0017] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,表面活性剂相进一步包含氧化剂。氧化剂可包括过氧化物,诸如过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰,或可调节至少一种生色团的光吸收和/或发射性质或可氧化或降解生色团的任何其它氧化剂。例如,在需要单一使用组合物的某些实施方案中,表面活性剂相可包括过氧化物,以确保在单一治疗时间内所述至少一种生色团的降解。

[0018] 在上述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物(例如呈基于硅酮的生物光子膜的形式)具有约0.1mm至约50mm、约0.5mm至约20mm、或约1mm至约10mm、或约1mm至约5mm的厚度。在一些实施方案中,生物光子组合物为凝胶的形式,其以约

0.1mm至约50mm、约0.5mm至约20mm、或约1mm至约10mm、或约1mm到约5mm的厚度施加。

[0019] 在上述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的组合物(例如呈基于硅酮的生物光子膜形式)具有用于覆盖膜的一侧或两侧的可移除的包覆层。可移除的包覆层可为可剥离的。可移除的包覆层可包括片材或薄膜材料,诸如纸或箔。在某些实施方案中,可移除的包覆层是不透明的,并且可保护膜免于照射,直到治疗时间。包覆层可为部分可移除的。在某些实施方案中,诸如在治疗时间之后,包覆层可重新施加于膜表面,以便保护膜免受治疗之间的进一步照射。

[0020] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,表面活性剂相均匀分布在硅酮相内并且是纳米和/或微米尺寸的。它可被认为是微乳化的。表面活性剂相不能通过眼睛可见地检测到。换句话说,膜通过眼睛看呈现为一个相。

[0021] 本发明任何方面或实施方案的基于硅酮的生物光子组合物可用于组织的美容或医学治疗。在一些实施方案中,美容治疗是皮肤更新和调理,而医学治疗是伤口愈合、牙周治疗或痤疮治疗或其它皮肤病(包括湿疹、牛皮癣或皮炎)的治疗。在一些方面,基于硅酮的生物光子膜用于调节炎症,用于调节胶原蛋白合成或用于促进血管生成。

[0022] 本发明还提供用于生物光子治疗的方法,其包括将本发明的基于硅酮的生物光子组合物施用于目标组织并用光照射所述组合物。

[0023] 一方面,本发明提供了一种用于皮肤病的生物光子治疗的方法,其中该方法包括将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在目标皮肤组织上或上方,并且用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述基于硅酮的生物光子组合物。在一些实施方案中,生物光子组合物以促进所述的皮肤病的愈合的波长和强度发射荧光。皮肤病可选自湿疹、牛皮癣或皮炎。

[0024] 另一方面,本发明提供了一种用于痤疮的生物光子治疗的方法,包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在目标皮肤组织上或上方;以及用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述组合物。在一些实施方案中,生物光子组合物以治疗痤疮的波长和强度发射荧光。

[0025] 另一方面,本发明提供了一种用于促进伤口愈合的方法,其包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在伤口上或伤口上方,并用具有与所述至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述基于硅酮的生物光子组合物。在一些实施方案中,生物光子组合物以促进伤口愈合的波长和强度发射荧光。

[0026] 另一方面,本发明提供了一种用于生物光子组织修复的方法,包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在目标组织上或上方;以及用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述基于硅酮的生物光子组合物。在一些实施方案中,生物光子组合物以促进组织修复的波长和强度发射荧光。

[0027] 另一方面,本发明提供了一种促进皮肤更新的方法,其包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在目标皮肤组织上或上方;以及用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述基于硅酮的生物光子组合物。在一些实施方案中,生物光子组合物以促进皮肤更新的波长和强度发射荧光。促进皮肤更新可包括促进胶原蛋白合成。

[0028] 另一方面,本发明提供了一种用于预防或治疗疤痕形成的方法,其包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物放置在组织疤痕上或上方;以及用具有与至少一种生色团的

吸收光谱重叠的波长的光照射所述基于硅酮的生物光子组合物。在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物以减少或防止疤痕形成的波长和强度发射荧光。

[0029] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物在照射后保留在原处。在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物被再次照射。在一些实施方案中,生色团在照射期间或之后至少部分地光漂白。在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物被照射,直到生色团至少部分地光漂白。

[0030] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,光具有在约400nm和约750nm之间的峰值波长。光可具有在约400nm和约500nm之间的峰值波长。

[0031] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,光来自诸如灯的直射光源。灯可为LED灯。在某些实施方案中,光来自环境光源。

[0032] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,所述基于硅酮的生物光子组合物用直射光源照射约1分钟至大于75分钟、约1分钟至约75分钟、约1分钟至约60分钟、约1分钟至约55分钟、约1分钟至约50分钟、约1分钟至约45分钟、约1分钟至约40分钟、约1分钟至约35分钟、约1分钟至约30分钟、约1分钟至约25分钟、约1分钟至约20分钟、约1分钟至约15分钟、约1分钟至约10分钟、或约1分钟至约5分钟。

[0033] 另一方面,本发明提供了上述组合物的用途:用于组织修复;用于伤口愈合;用于预防或治疗疤痕;用于皮肤更新;用于治疗皮肤病,诸如痤疮、湿疹、牛皮癣或皮炎;用于调节炎症;或用于调节胶原蛋白合成。

## 附图说明

[0034] 参考与以下相关的描述,将更好地了解本发明的其它方面和优点,其中:

[0035] 图1示出了包括膜形式的基于硅酮的生物光子组合物的本发明的一个实施方案的在0-5分钟照射期间的光发射光谱。

[0036] 图2示出了图1的膜在5-10分钟照射期间的光发射光谱。

[0037] 图3示出了图1的膜在10-15分钟照射期间的光发射光谱。

[0038] 图4、嵌板A和B示出了图1的膜在指定的时段内的光漂白。

[0039] 图5示出了指示在用本说明书的基于硅酮的生物光子组合物治疗之后,皮肤纤维化小鼠-人皮肤移植模型中疤痕的真皮厚度减小的曲线图。

[0040] 图6示出了在用基于硅酮的生物光子组合物治疗之后,在皮肤纤维化小鼠-人皮肤移植模型中用胶原蛋白取向指数(COI)测量的改善的胶原蛋白重塑的曲线图。

## 具体实施方式

[0041] (1) 概述

[0042] 本发明提供基于硅酮的生物光子组合物及其用途。使用这些组合物的生物光子疗法将把局部硅酮组合物与在照射组合物时由生色团产生的荧光引起的光生物刺激的有益效果结合起来。此外,在某些实施方案中,使用本发明的基于硅酮的生物光子膜的光疗法将,例如,通过例如促进胶原蛋白合成更新皮肤,促进伤口愈合,预防或治疗疤痕或治疗皮肤病(诸如痤疮、湿疹、牛皮癣)以及治疗牙周炎。

[0043] (2) 定义

[0044] 在继续进一步详细描述本发明之前,应该理解的是,本发明并不限于具体的组合物或工艺步骤,因为这些都可能变化。必须指出的是,正如本说明书和所附权利要求书中使用的那样,除非上下文清楚显示,否则,单数形式“一”、“一个”及“该”包括复数指示对象。

[0045] 本发明中给出数值或范围时使用的术语“约”是指数值或范围与给出的数值或范围的差别在20%以内,优选在10%以内及更优选在5%以内。

[0046] 本发明中使用的“和/或”是指具体公开了两种指定特征或组分的每一种特征或组分,两者可同时兼具或者单独具有。例如,“A和/或B”是指公开了(i) A、(ii) B和(iii) A和B三种情形,每种情形在本发明中都是独立的。

[0047] “生物光子性”是指在生物学相关背景中产生、操作、检测和应用光子。换句话说,生物光子组合物主要是由于光子的产生和操作而施加其生理效应。

[0048] “局部施用”或“局部使用”是指应用于身体表面,诸如皮肤、粘膜、阴道、口腔、内部手术伤口部位等。

[0049] “乳液”应理解为指一种液相在第二液相内的暂时或永久分散体。通常,所述相中的一者是水溶液,而另一者是水不混溶性液体。水不混溶性液体通常称为连续相。在本发明中,连续相包含硅酮并且被称为硅酮相。此外,在本发明中,水相包含表面活性剂并被称为表面活性剂相。

[0050] 在本发明中,术语“生色团”和“光活化剂”可互换使用。生色团是指在受到光照射时能够吸收光的化合物。生色团容易光致激发,然后,将其能量传递给其它分子或以光(荧光)的形式发射。

[0051] “光漂白(photobleaching)”是指生色团的光化学破坏。生色团可完全或部分光漂白。

[0052] 术语“光化光(actinic light)”是指特定光源(例如灯、LED或激光器)发出的且能够被物质(例如,生色团或光活化剂)吸收的光能。术语“光化光”和“光”在本文中可互换使用。在优选的实施方案中,光化光是可见光。

[0053] “皮肤更新”是指减少、消除、延缓或逆转一种或多种皮肤老化的征象或通常改善皮肤状态的过程。例如,皮肤更新可包括增加皮肤的亮度,减小毛孔尺寸,减少细纹或皱纹,改善皮肤变薄和透明,改善紧致度、改善皮肤松弛(诸如由骨质流失引起的松弛),改善皮肤干燥(可能发痒),减少或逆转雀斑,减少或防止出现老年斑、蜘蛛网状静脉、粗糙和革质皮肤、当拉伸时消失的细皱纹,减少松弛的皮肤或改善斑点肤质。根据本发明所述,可改善上文所述的一种或多种情况或者可通过本发明的组合物、方法和用途的某些实施方案减少、消除、延缓或甚至逆转一种或多种老化的征象。

[0054] “伤口”是指任何组织的损伤,包括,例如,急性、亚急性、延缓愈合或难以愈合的伤口以及慢性伤口。伤口的实例可包括开放性伤口和闭合性伤口。伤口包括,例如,截肢、烧伤、切口、切除、损伤、撕裂、擦伤、刺伤或穿透伤、手术伤口、截肢、挫伤、血肿、压伤、溃疡(诸如压力性溃疡、糖尿病溃疡、静脉或动脉溃疡)、疤痕形成,以及由牙周炎造成的伤口(牙周发炎)。

[0055] 参考以下对选定实施方案的详细说明(伴有附图说明),本发明主题内容的特征和优点将更为明显。正如将认识到的那样,本发明公开的和要求保护的主体内容可在各个方面作出改动,所有改动都不背离权利要求的范围。因此,附图和说明本质上将被视为阐述性

的,而非限制性的,主题内容的完整范围在权利要求书中给出。

[0056] (3) 基于硅酮的生物光子组合物

[0057] 本发明在广义上提供了基于硅酮的生物光子组合物和使用基于硅酮的生物光子组合物的方法。基于硅酮的生物光子组合物在广义上可通过特定波长的光(例如光子)活化。根据本发明的各种实施方案的一种基于硅酮的生物光子组合物包含硅酮相和表面活性剂相,其中至少一种生色团溶解在表面活性剂相中。在一些实施方案中,表面活性剂相在硅酮相中乳化。基于硅酮的生物光子组合物中的生色团可通过光活化。这种活化加速光能的分散,导致光本身具有治疗效果和/或对组合物中包含的其它试剂具有光化学活化作用(例如,当过氧化物(氧化剂或氧化试剂)存在于组合物中或与组合物接触时加速过氧化物的分解过程,这导致形成氧自由基,诸如单线态氧)。这可导致生色团的分解,并且在一些实施方案中,确保基于硅酮的生物光子组合物(例如膜形式的组合物)用于一次性使用。

[0058] 当生色团吸收某一波长的光子时,生色团被激发。这是一种不稳定的状态,并且分子将试图返回到基态,释放出多余的能量。对一些生色团来说,当其返回到基态时,最好是以光的形式放出多余的能量。该过程被称为发射荧光。由于转化过程失去能量,与吸收波长相比,所发射的荧光的峰值波长朝更长的波长移动。这种现象被称为斯托克斯频移(Stokes' shift)。在合适的环境中(例如,在生物光子组合物中),许多这种能量被转移给生物光子组合物的其它组分或直接转移到治疗部位。

[0059] 不受理论的约束,人们认为,由于光活化生色团放射的荧光具有被生物细胞和组织认可的飞秒、皮秒或纳秒发射特性,导致有益的生物调节,因此,这种荧光具有治疗特性。此外,通常,发射的荧光具有更长的波长,并且因此比活化光更深地穿透到组织内。采用范围如此宽的波长(某些实施方案中包括穿过组合物的活化光)照射组织,对细胞和组织具有不同的和互补的效果。换句话说,在本发明的基于硅酮的生物光子组合物中使用生色团以便对组织产生治疗效果。这是这些光活化剂完全不同的应用,与生色团作为简单的染色剂或作为光-聚合的催化剂的用途不同。

[0060] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物可具有局部用途,诸如面罩或伤口敷料。在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物是粘性的。这些基于硅酮的生物光子组合物的粘性性质可为从治疗部位移除提供便利并因此提供便于使用的便利。另外地或可替代地,本发明的基于硅酮的生物光子组合物具有功能和结构性质,并且这些性质也可用于定义和描述组合物。下面将对本发明的基于硅酮的生物光子组合物的各个组分,包括生色团、表面活性剂、硅酮和其它任意的成分进行详细说明。

[0061] (a) 生色团

[0062] 合适的生色团可为荧光化合物(或染色剂)(也称为“荧光染料”或“荧光团”)。也可使用其它染料组或染料(生物学和组织学染料、食品着色剂、类胡萝卜素和其它染料)。合适的光活化剂可为那些通常被视为安全(GRAS)的光活化剂。有利地,皮肤或其它组织不能良好耐受的光活化剂可包括在本发明的生物光子组合物,如在某些实施方案中,光活化剂被包封在硅酮连续相中的乳液的表面活性剂相中。

[0063] 在某些实施方案中,生色团是在施加光时经历部分或完全光漂白的生色团。在一些实施方案中,生色团在可见光谱范围内的波长处吸收,诸如在波长约为380-800nm、380-700nm、400-800nm或380-600nm处吸收。在其它实施方案中,生色团在波长约为200-800nm、

200-700nm、200-600nm或200-500nm处吸收。在一个实施方案中,生色团在波长约为200-600nm处吸收。在一些实施方案中,生色团吸收波长约为200-300nm、250-350nm、300-400nm、350-450nm、400-500nm、450-650nm、600-700nm、650-750nm或700-800nm的光。

[0064] 本领域的技术人员应该理解的是,具体生色团的光学特性可取决于生色团的周围介质而变化。因此,如本发明所使用的,具体生色团的吸收和/或发射波长(或光谱)对应于本发明的生物光子组合物中测量的波长(或光谱)。

[0065] 本发明所公开的基于硅酮的生物光子组合物可包含至少一种额外的生色团或第二生色团。组合生色团可通过组合染料分子而增加光吸收,并增强吸收和光-生物调节的选择性。这就创造了产生新的光敏性和/或选择性生色团混合物的多种可能性。因此,在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物包含一种以上的生色团,并且当用光照射时,生色团之间可发生能量转移。该过程被称为共振能量转移,是一种广泛流行的光物理过程,通过该过程,被激发的“供体”生色团(本发明也称为第一生色团)将其激发能转移给“受体”生色团(本发明也称为第二生色团)。共振能量转移的效率和导向性取决于供体和受体生色团的光谱特征。具体而言,生色团之间的能量流动取决于反映吸收光谱和发射光谱相对位置和形状的光谱重叠。更具体而言,要使发生能量转移,供体生色团的发射光谱必须与受体生色团的吸收光谱重叠。

[0066] 能量转移通过供体发射的减少或淬灭和激发态寿命的减少(也伴随着受体发射强度的增加)而表现出来。为了增强能量转移效率,供体生色团应当具有良好的吸收光子和发射光子的能力。此外,供体生色团的发射光谱与受体生色团的吸收光谱之间重叠越多,供体生色团就越能更好地将能量转移给受体生色团。

[0067] 因此,在包含生色团混合物的实施方案中,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%或10%的发射光谱。在一个实施方案中,第一生色团的发射光谱与第二生色团的吸收光谱至少重叠大约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%、60-70%或70-80%的发射光谱。

[0068] 本发明使用的%光谱重叠是指在光谱四分之一最大全宽(FWQM)时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百分比。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。在一些实施方案中,第二生色团具有比第一生色团的吸收波长相对来说更长的吸收波长,波长在约50-250nm、25-150nm或10-100nm的范围内。

[0069] 生色团可以每重量组合物或表面活性剂相约0.001-40%的量存在。在某些实施方案中,至少一种生色团以每重量基于硅酮的生物光子组合物或表面活性剂相约0.001-3%、0.001-0.01%、0.005-0.1%、0.1-0.5%、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%的量存在。

[0070] 当存在时,第二生色团可以每重量基于硅酮的生物光子组合物或表面活性剂相约0.001-40%的量存在。在某些实施方案中,第二生色团以每重量基于硅酮的生物光子组合物或表面活性剂相约0.001-3%、0.001-0.01%、0.005-0.1%、0.1-0.5%、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%的量存在。在某些实施方案中,生色团或生色团组合的总重量/重量可为每重量基于硅酮的生物光子组合物或表面活性剂相约0.005-1%、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35-40.001%的量。

[0071] 所使用的生色团的浓度可基于来自基于硅酮的生物光子组合物的生物光子活性的期望强度和持续时间,及基于期望的医学或美容效果来选择。例如,一些染料,诸如咕吨染料达到“饱和浓度”,此后,进一步增加浓度并不能提供显著更高的发射荧光。在饱和浓度之上进一步增加生色团的浓度可减少穿过基质的活化光的量。因此,如果对于某一应用需要比活化光更多的荧光,则可使用高浓度的生色团。然而,如果在发射荧光和活化光之间要求平衡,则可选择接近或低于饱和浓度的浓度。

[0072] 可用于本发明的基于硅酮的生物光子组合物中的合适生色团包括但不限于以下:

[0073] 叶绿素染料

[0074] 示例性叶绿素染料包括但不限于叶绿素a;叶绿素b;叶绿酸;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;两亲叶绿素衍生物1;及两亲叶绿素衍生物2。

[0075] 咕吨衍生物

[0076] 示例性咕吨染料包括但不限于曙红B;曙红B(4',5'-二溴-2',7'-二硝基-荧光素二价阴离子);曙红Y;曙红Y(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子)甲酯;曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素单价阴离子)p-异丙基苄酯;曙红衍生物(2',7'-二溴-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二溴-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',7'-二氯-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二氯-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',7'-二碘-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二碘-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(三溴荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',4',5',7'-四氯-荧光素二价阴离子);曙红;曙红联十六烷基吡啶鎓氯离子对;赤藓红B(2',4',5',7'-四碘-荧光素二价阴离子);赤藓红;赤藓红二价阴离子;赤藓红B;荧光素;荧光素二价阴离子;荧光桃红B(2',4',5',7'-四溴-3,4,5,6-四氯-荧光素二价阴离子);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'-四碘荧光素二价阴离子);派洛宁G,派洛宁J,派洛宁Y;罗丹明染料,诸如罗丹明包括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;及四甲基-罗丹明乙酯。

[0077] 亚甲基蓝染料

[0078] 示例性亚甲基蓝衍生物包括但不限于1-甲基亚甲基蓝;1,9-二甲基亚甲基蓝;亚甲基蓝;亚甲基紫;溴亚甲基紫;4-碘亚甲基紫;1,9-二甲基-3-二甲基-氨基-7-二乙基-氨基-吩噻嗪;及1,9-二甲基-3-二乙基氨基-7-二丁基-氨基-吩噻嗪。

[0079] 偶氮染料

[0080] 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)、酸性红(偶氮玉红、食品红3、酸性红14)、诱惑红AC(FD&C 40)、酒石黄(FD&C黄5)、橙黄G(酸性橙10)、丽春红4R(食品红7)、甲基红(酸性红2)及紫脲酸铵-红紫酸

铵。

[0081] 在本发明的一些方面,基于硅酮的生物光子组合物的一个或多个生色团可独立地选自以下任一生色团:酸性黑1、酸性蓝22、酸性蓝93、酸性品红(Acid fuchsin)、酸性绿、酸性绿1、酸性绿5、酸性洋红、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)、酸性品红(Acid rubin)、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、阿尔新蓝、阿尔新黄、醇溶曙红、茜素、茜素蓝2RC、茜素卡红、茜素花青BBS、茜素花青R、茜素红S、茜素红紫、试铝灵、酰胺黑10B、氨基黑(Amidoschwarz)、苯胺蓝WS、蒽蓝SWR、金胺O、Azocannine B、偶氮卡红G、偶氮重氮(Azoic diazo)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、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、俾斯麦棕Y、亮结晶猩红6R、钙红、胭脂红、胭脂红酸、天青石蓝B、中国蓝、虫红、Coelestine蓝、铬紫CG、铬变素2R、Chromoxane花青R、刚果corinth、刚果红、棉染蓝、棉红、Croceine猩红、藏花素、结晶丽春红6R、结晶紫、大丽紫、金刚绿B、直接靛兰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、蓝色曙红、曙红、曙红Y、黄色曙红、Eosinol、伊利石榴红B、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、荧光黄、食品绿3、焦酚酞、加拉明蓝、倍花青、龙胆紫、氧化苏木精、苏木精、苏木紫、日光坚牢品红BBL、甲蓝、苏木因、苏木精、苏木紫、霍夫曼紫、皇家红、吡啶菁绿、阿利新蓝、阿利新蓝1、阿利新黄1、INT、洋红、胭脂酮酸、日光宝石红、紫胶、紫胶酸、劳思氏紫、淡绿、丽丝胺绿SF、Luxol1坚牢蓝、品红0、品红I、品红II、品红III、孔雀绿、曼彻斯特棕、马休黄、汞溴红、红汞、酸性间胺黄、亚甲基天蓝A、亚甲基天蓝B、亚甲基天蓝C、亚甲基蓝、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、天然黑1、天然绿3(叶绿素)、天然红、天然红3、天然红4、天然红8、天然红16、天然红25、天然红28、天然黄6、NBT、天然红、新品红、尼亚加拉蓝3B、夜蓝、硝基BT、硝基蓝四唑、核坚牢红、橙G、地衣红、副品红、荧光桃红B、苦味酸、丽春红2R、丽春红6R、丽春红B、二甲苯胺丽春红、丽春红S、报春花、红紫素、派洛宁B、藻青素、藻蓝蛋白、藻红蛋白、藻红蓝蛋白(PEC)、酞菁、派洛宁G、派洛宁Y、奎宁、罗丹明B、玫瑰苯胺、玫瑰红、藏红、番红精O、猩红R、猩红、猩红R、紫胶、天狼猩红F3B、砂罗铬花青R、可溶蓝、精灵可溶曙红、硫黄S、瑞士蓝、酒石黄、硫磺素S、硫磺素T、硫素、甲苯胺蓝、甲苯胺红、金莲橙G、吡啶黄、锥虫蓝、荧光素钠、维多利亚蓝4R、维多利亚蓝B、维多利亚绿B、维生素B、水溶蓝I、水溶曙红、二甲苯胺丽春红或黄色曙红。

[0082] 在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物包括上文列出的任何生色团或其组合,从而在施用部位提供协同生物光子效应。

[0083] 不限于任一具体的理论,生色团组合的协同效应是指生物光子效应大于其各自效应的总和。有利地,这可转化为生物光子组合物的反应性增加,速度更快或改进的治疗时间。此外,要达到相同的或更好的治疗结果,不需要更改治疗条件,诸如暴露于光的时间、所用光源的功率及所用光的波长。换句话说,使用协同的生色团组合可实现相同的或更好的治疗,而并不一定需要延长暴露于光源的时间、提高光源功率或采用不同波长的光源。

[0084] 在一些实施方案中,组合物包括曙红Y作为第一生色团及玫瑰红、荧光素、赤藓红、荧光桃红B、叶绿素中的一种或多种作为第二生色团。人们相信,这些组合具有协同效应,因为,当它们部分地因为与它们的吸收光谱和发射光谱重叠或接近而得到活化时,它们可将能量从一个生色团转移到另一个生色团。然后,这种转移的能量作为荧光被发射和/或导致活性氧簇(reactive oxygen species)的产生。这种吸收和再发射的光被认为在整个组合物中传输,还传输到治疗部位内。

[0085] 在其它实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可包括例如以下协同组合:曙红Y与荧光素;荧光素与玫瑰红;赤藓红与曙红Y、玫瑰红或荧光素;荧光桃红B与曙红Y、玫瑰红、荧光素和赤藓红中的一种或多种。

[0086] 通过基于硅酮的生物光子组合物中生色团组合的协同效应,通常不能被活化光(诸如来自LED的蓝光)活化的生色团可通过由活化光活化的生色团的能量转移而活化。这样,可根据要求的美容或医学治疗而利用和定制不同性质的光活化生色团。

[0087] 例如,当玫瑰红在分子氧存在的情况下被活化时,它可产生较高的单线态氧。然而,从发射荧光方面来讲,玫瑰红的量子产率低。玫瑰红的峰值吸收在540nm附近,并且因此它可用绿光进行活化。曙红Y的量子产率高,并且可采用蓝光活化。将玫瑰红和曙红Y相组合,得到的组合物由蓝光活化时可发射具有治疗作用的荧光和产生单线态氧。在这种情况下,蓝光将曙红Y光活化,曙红Y将其一些能量转移给玫瑰红,并以荧光形式发射一些能量。

[0088] 在一些实施方案中,选择一种或多种生色团,使得光活化时其发射荧光是电磁谱中绿光、黄光、橙光、红光及红外光部分内的一种或多种,例如,峰值波长在约490nm至约800nm范围内。在一些实施方案中,发射荧光具有0.005至约10mW/cm<sup>2</sup>、约0.5至约5mW/cm<sup>2</sup>的功率密度。

#### [0089] (b) 表面活性剂相

[0090] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物包含表面活性剂相。表面活性剂可以总组合物的至少5%、10%、15%、20%、25%或30%的量存在。在某些实施方案中,表面活性剂相包含嵌段共聚物。本发明所用的术语“嵌段共聚物”是指由不同均聚物的2个或更多个嵌段(或链段)组成的共聚物。术语均聚物是指由单一单体组成的聚合物。嵌段共聚物的许多变体是可能的,包括具有A-B结构的简单二嵌段聚合物和具有A-B-A、B-A-B或A-B-C结构的三嵌段聚合物,并且更复杂的嵌段共聚物是已知的。另外,除非本文另有说明,否则构成嵌段共聚物的单体或重复单元的重复数和类型没有特别限制。例如,当单体重复单元表示为“a”和“b”时,在本发明中其是指该共聚物不仅包括具有(a)<sub>m</sub>(b)<sub>n</sub>的平均组合物的无规共聚物,而且包括组合物(a)<sub>m</sub>(b)<sub>n</sub>的二嵌段共聚物,以及组合物(a)<sub>1</sub>(b)<sub>m</sub>(a)<sub>n</sub>的三嵌段共聚物等。在上式中,1、m和n表示重复单元的数量并且为正数。

[0091] 在前述或下述中任一项的某些实施方案中,嵌段共聚物是生物相容的。聚合物是“生物相容的”,因为聚合物及其降解产物对细胞或生物体基本上无毒,包括非致癌和非免疫原性的,并且在生物系统诸如生物体(患者)被清除或以其它方式降解,而无实质性毒性作用。

[0092] 在某些实施方案中,表面活性剂相的嵌段共聚物来自一组称为泊洛沙姆的三嵌段共聚物。泊洛沙姆是A-B-A嵌段共聚物,其中A链段是亲水性聚乙二醇(PEG)均聚物,而B链段是疏水性聚丙二醇(PPG)均聚物。PEG也称为聚环氧乙烷(PEO)或聚氧乙烯(POE),这取决于

其分子量。另外,PPG也称为聚环氧丙烷(PPG),这取决于其分子量。泊洛沙姆可从BASF公司商购获得。泊洛沙姆产生反相热明胶组合物,即具有以下特性:其粘度随着温度增加而增加直到粘度再次降低的点。取决于嵌段的相对尺寸,共聚物可为固体、液体或糊剂。在本发明的某些实施方案中,泊洛沙姆是普朗尼克<sup>®</sup>F127(也称为泊洛沙姆407)。在基于硅酮的生物光子组合物的一些实施方案中,可包含总组合物的1-40重量%的量的普朗尼克<sup>®</sup>F127。在基于硅酮的生物光子组合物的一些实施方案中,可包含1-5重量%、2.5-7.5重量%、5-10重量%、7.5-12.5重量%、10-15重量%、12.5-17.5重量%、15-20重量%、20-25重量%、25-30重量%、30-35重量%、35-40重量%的普朗尼克。在某些实施方案中,普朗尼克<sup>®</sup>F127以基于硅酮的生物光子组合物的总组合物的2-8重量%的量存在。

[0093] 在本发明的某些实施方案中,表面活性剂相包含至少包含A-B单元的嵌段共聚物,其中A是PEG,B是聚乳酸(PLA)或聚乙醇酸(PGA)或聚(乳酸-共-乙醇酸)PLGA)或聚己内酯(PCL)或聚二噁烷酮(PDO)。

[0094] 由于PEG嵌段对聚合物提供亲水性,因此增加PEG嵌段的长度或聚合物中PEG的总量将倾向于使聚合物更具亲水性。根据聚合物的其它组分的量和比例、期望的总体亲水性,以及可包括在聚合物制剂中的任何生色团的性质和化学官能团,本领域技术人员可容易地调节PEG嵌段的长度(或MW)和/或掺入聚合物中的PEG的总量,以便获得具有期望物理和化学特性的聚合物。

[0095] 聚合物中PEG的总量可为约80重量%或更少,75重量%或更少,70重量%或更少,65重量%或更少,约60重量%或更少,约55重量%或更少,或约50重量%或更少。在具体的实施方案中,PEG的总量为约55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%或约70重量%。除非另有说明,否则聚合物的具体组分的重量百分比是指聚合物的总重量由该组分的指定百分比的单体构成。例如,65重量%的PEG是指聚合物的65重量%由PEG单体构成,所述单体被连接成不同长度的嵌段,所述嵌段沿着聚合物的长度分布,包括呈随机分布。

[0096] 存在于嵌段共聚物中的PPG或PLA或PLGA或PCL或PDO的总量可为约50重量%或更少,约45重量%或更少,约40重量%或更少,约35重量%或更少,约30重量%或更少,约25重量%或更少,或约20重量%或更少。

[0097] 表面活性剂相也可包括增稠剂或稳定剂,诸如明胶和/或改性纤维素(诸如羟乙基纤维素(HEC)和羧甲基纤维素(CMD)),和/或多糖(诸如黄原胶、瓜尔胶)和/或淀粉和/或任何其它增稠剂。在本发明的某些实施方案中,稳定剂或增稠剂可包含明胶。例如,表面活性剂相可包含约0-5重量%、约5-25重量%、约0-15重量%或约10-20重量%的明胶。

[0098] 表面活性剂和/或稳定剂可根据它们对生物光子膜的光学透明度的影响来选择。基于硅酮的生物光子组合物应当能够传输(transmit)足够的光以活化至少一种生色团,并且在由活化的生色团发射荧光的实施方案中,表面活性剂相也应当能够向组织传输发射的荧光。

[0099] (c) 硅酮相

[0100] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物包含硅酮的连续相。硅酮是含有由(-Si-O-)

重复单元组成的链的合成聚合物,其中两个有机基团直接附接到Si原子。在某些实施方案中,硅酮是聚二甲基硅氧烷(PDMS)流体( $\text{Me}_2\text{SiO}$ )<sub>n</sub>或基于PDMS的凝胶或基于PDMS的弹性体。

[0101] PDMS聚合物的非限制性实例包括以商标Sylgard售卖的聚合物,并且具体为Sylgard 182、Sylgard 184、Sylgard 186和Sylgard 527。

[0102] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的硅酮相可通过使用市售试剂盒诸如Sylgard<sup>®</sup> 184硅酮弹性体试剂盒来制备。该试剂盒由两部分液体组分组成,即基料(A部分)和固化剂或催化剂(B部分),两部分均基于聚二甲基硅氧烷。当以10(A)/1(B)的比率混合时,混合物固化成柔性且透明的弹性体。

[0103] Sylgard 184是包含聚二甲基硅氧烷和有机改性硅胶的硅酮弹性体。Sylgard 184通过组合基料(A部分)和固化剂(B部分)来制备。基料含有约>60重量%二甲基乙烯基封端的二甲基硅烷,约30至60重量%二甲基乙烯基化和三甲基化硅胶及约1至5重量%四(三甲基硅氧基)硅烷。固化剂含有约40至70重量%二甲基、甲基氢硅氧烷,约15至40重量%二甲基乙烯基封端的二甲基硅氧烷,约10至30重量%二甲基乙烯基化和三甲基化硅胶及约1至5重量%四甲基四乙烯基环四硅氧烷。

[0104] 在另一个实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的硅酮相可通过使用Sylgard<sup>®</sup> 527硅酮凝胶试剂盒制备,当两部分A和B以1(A)/1(B)混合时,其允许制备柔软和粘性的凝胶。Sylgard的A和B部分含有约85至100重量%二甲基乙烯基封端的二甲基硅氧烷和约1至5重量%二甲基、甲基氢硅氧烷。

[0105] 在其它实施方案中,可以提供期望的可调节柔性的方式制备基于硅酮的生物光子组合物,例如具有可调谐柔性的基于硅酮的生物光子膜。产生本发明的可调谐基于硅酮的生物光子膜的一种方法是通过组合不同比例的市售PDMS诸如Sylgard<sup>®</sup> 184和Sylgard<sup>®</sup> 527。在一些实施方案中,硅酮相包含硅酮相的5-100重量%的量的Sylgard<sup>®</sup> 184。在本发明的某些实施方案中,Sylgard<sup>®</sup> 184以硅酮相的约5-10重量%、10-15重量%、15-20重量%、20-25重量%、25-30重量%、重量%30-35重量%、35-40重量%、40-45重量%、45-50重量%、50-55重量%、55-60重量%、60-65重量%、65-70重量%、70-75重量%、75-80重量%、80-85重量%、85-90重量%、90-95重量%或95-100重量%的量存在。在本发明的某些实施方案中,硅酮相包含Sylgard<sup>®</sup> 527。在本发明的某些其它实施方案中,Sylgard<sup>®</sup> 527以硅酮相的约5-10重量%、10-15重量%、15-20重量%、20-25重量%、25-30重量%、30-35重量%、35-40重量%、40-45重量%、45-50重量%、50-55重量%、55-60重量%、60-65重量%、65-70重量%、70-75重量%、75-80重量%、80-85重量%、85-90重量%、90-95重量%或95-100重量%的量存在。

[0106] 在一个实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的硅酮相是使用15% Sylgard 184和85% Sylgard 527的混合物。

[0107] (d) 氧化剂和抗微生物剂

[0108] 根据某些实施方案,本发明的基于硅酮的生物光子组合物或这些基于硅酮的生物光子组合物的表面活性剂相可任选地包含一种或多种额外的组分,诸如作为氧自由基来源

的富氧化合物。富氧化合物包括但不限于过氧化物,诸如过氧化氢、过氧化苯甲酰和过氧化脲。过氧化物化合物是含有过氧基(R-O-O-R)的氧化剂,其为含有两个氧原子的链状结构,每个氧原子与另一个氧原子和基团或某一元素连接。当本发明的基于硅酮的生物光子组合物用光照射时,生色团被激发至更高的能态。当生色团的电子返回到更低的能态时,它们发射出能级更低的光子,从而引起波长更长的光的发射(斯托克斯频移)。该能量中的一些可转移到氧化剂并且可导致诸如单线态氧的氧自由基的形成。这些氧自由基可有助于生色团的降解。

[0109] 过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)是一种强效的氧化剂,并且分解为水和氧,且不会形成任何持久性的有毒残余化合物。基于硅酮的生物光子组合物中可使用的过氧化氢的合适浓度范围为约0.1%至约3%、约0.1至1.5%、约0.1%至约1%、约1%、小于约1%。

[0110] 过氧化脲(也称为过氧化尿素、过氧化碳酰胺、过碳酰胺)可溶于水,并含有大约35%过氧化氢。在本发明的基于硅酮的生物光子组合物中可使用的过氧化脲的合适浓度范围小于约0.25%、或小于约0.3%、0.001至0.25%、或约0.3%至约5%。过氧化脲以缓-释方式分解为脲和过氧化氢,该过程可通过加热或光化学反应加速。

[0111] 过氧化苯甲酰由两个与过氧化基团连接的苯甲酰基(苯甲酸中的羧酸H被脱除)组成。在基于硅酮的生物光子组合物中可使用的过氧化苯甲酰的合适浓度范围为约2.5%至约5%。

[0112] 抗微生物剂杀死微生物或抑制它们的生长或积累,并且可任选地包括在本发明的基于硅酮的生物光子组合物中。本发明方法和组合物中使用的合适的抗微生物剂包括但不限于过氧化氢、过氧化脲、过氧化苯甲酰、酚类和氯化酚类化合物、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、聚合物类抗微生物剂、噻唑啉、三氯甲基硫代酰亚胺、天然抗微生物剂(也称为“天然精油”)、金属盐和广谱抗生素。

[0113] 本发明中可使用的具体的酚类和氯代酚类抗微生物剂包括但不限于: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-和多-烷基和芳族卤代苯酚;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-苯甲基对-氯苯酚;邻-苯甲基-间-甲基对-氯苯酚;邻-苯甲基-m,m-二甲基对-氯苯酚;邻-苯基乙基对-氯苯酚;邻-苯基乙基-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-m,m-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-间二甲苯酚(PCMX);氯百里酚;苯氧乙醇;苯氧异丙醇;及5-氯-2-羟基二苯甲烷。

[0114] 间苯二酚及其衍生物也可用作抗微生物剂。具体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;苯甲基间苯二酚;苯乙基间苯二酚;苯丙基间苯二酚;对-氯苯甲基间苯二酚;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;及4'-溴-2,4-二羟基二苯甲烷。

[0115] 本发明中可使用的具体的双酚抗微生物剂包括但不限于:2,2'-亚甲基双-(4-氯苯酚);2,4,4'-三氯-2'-羟基-二苯醚,Ciba Geigy,Florham Park,N.J.以商品名 **Triclosan®**销售的产品;2,2'-亚甲基双-(3,4,6-三氯苯酚);2,2'-亚甲基双-(4-氯-6-溴苯酚);双-(2-羟基-3,5-二氯对-己基)硫化物;及双-(2-羟基-5-氯苯甲基)硫化物。

[0116] 本发明中可使用的具体的苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯)包括但不限于:对羟基苯甲酸甲酯;对羟基苯甲酸丙酯;对羟基苯甲酸丁酯;对羟基苯甲酸乙酯;对羟基苯甲酸异丙酯;对羟基苯甲酸异丁酯;对羟基苯甲酸苄酯;对羟基苯甲酸甲酯钠;及对羟基苯甲酸丙酯钠。

[0117] 本发明中可使用的具体的卤代碳酰苯胺包括但不限于:3,4,4'-三氯碳酰苯胺,诸如3-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基)脲,Ciba-Geigy,Florham Park,N.J.以商品名 **Triclocarban®**销售的产品;3-三氟甲基-4,4'-二氯碳酰苯胺;及3,3',4-三氯碳酰苯胺。

[0118] 本发明中可使用的具体的聚合物抗微生物剂包括但不限于:聚六亚甲基双胍盐酸盐;及聚(亚胺基酰亚胺羰基亚胺基酰亚胺羰基亚胺基六亚甲基盐酸盐),以商品名 **Vantocil®**销售。

[0119] 本发明中可使用的具体的噻唑啉包括但不限于:以商品名 **Micro-Check®**销售的产品;及2-正-辛基-4-异噻唑啉-3-酮,以商品名 **Vinyzene®** IT-3000DIDP销售。

[0120] 本发明中可使用的具体的三氯甲基硫代酰亚胺包括但不限于:N-(三氯甲基硫代)邻苯二甲酰亚胺,以商品名 **Fungitrol®**销售;及N-三氯甲基硫代-4-环己烯-1,2-二甲酰亚胺,以商品名 **Vancide®**销售。

[0121] 本发明中可使用的具体的天然抗微生物剂包括但不限于下述物质的油:大茴香;柠檬;柑桔;迷迭香;鹿蹄草;百里香;薰衣草;丁香;酒花;茶树;枫茅;小麦;大麦;芸香草;雪松叶;杉木;肉桂;旋复花草(fleagrass);老鹳草;檀香;紫罗兰;越橘;桉树;马鞭草;薄荷;安息香胶;罗勒;茴香;枞树;凤仙花;薄荷醇;牛至(ocmea origanuin);黄连碱;角叉菜(carradensis);小檗科(Berberidaceae);拉坦尼根(Ratanhia longa);及姜黄。归入天然抗微生物剂一类的还可包括人们发现的植物油中能够提供抗微生物益处的关键化学组分。这些化学物质包括但不限于:茴香脑;儿茶酚;茨烯;百里酚;丁香酚;桉叶醇;阿魏酸;法尼醇;扁柏酚;草酚酮;柠檬烯;薄荷醇;水杨酸甲酯;香芹酚;松油醇;马鞭草烯酮;小檗碱;拉坦尼根(ratanhia)提取物;丁香烯氧化物;香茅酸;姜黄;橙花叔醇;及香叶醇。

[0122] 本发明中可使用的具体的金属盐包括但不限于元素周期表第3a-5a、3b-7b和8族金属的盐。金属盐的具体实例包括但不限于以下金属的盐:铝;镉;锌;银;金;铜;镧;锡;汞;



[0132] 本发明的基于硅酮的生物光子膜可为可变形的。它们可为弹性的或非弹性的(即挠性或刚性)。例如基于硅酮的生物光子膜可为可剥离的形式(“可剥离”),令其使用简单、迅速。在某些实施方案中,剥离形式的撕裂强度与/或拉伸强度大于其粘合强度。这可有助于基于硅酮的生物光子膜的可操作性。本领域技术人员将认识到,可通过本领域已知的方法测定和/或调节剥离的基于硅酮的生物光子膜的性质,诸如粘性、柔性、弹性、拉伸强度和撕裂强度,诸如通过选择合适的基于PDMS的组合物并调整它们的相对比率。

[0133] 基于硅酮的生物光子组合物可以预成型的形状提供。在某些实施方案中,预成型形状是(包括但不限于)膜、面膜、贴片、敷料或绷带。在某些实施方案中,针对个人用户,预成型形状可通过修改尺寸进行定制。在一些实施方案中,在预成型形状的周边设有孔,以方便修剪。在一些实施方案中,预成型可通过手动或通过机械手段(诸如3-D打印)来实现。若采用3-D打印,待治疗区域尺寸可成像,诸如伤口或面部,然后,对3-D打印机进行配置,构造或形成与成像治疗区尺寸和形状匹配的粘性基于硅酮的生物光子组合物。

[0134] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物可配置为具有适用于受试者身体的期望部位的形状和/或尺寸。例如,基于硅酮的生物光子组合物可进行成型和调整尺寸以与接受生物光子治疗的身体的期望部位相对应。这种期望部位的皮肤可选自(包括但不限于)皮肤、头部、前额、头皮、鼻子、脸颊、嘴唇、耳朵、脸、颈、肩、腋窝、臂、肘、手、手指、腹部、胸、肚子、背、臀部、骶骨、生殖器、腿、膝、脚、脚趾、指甲、头发、任何骨性隆起,及它们的组合等。因此,本发明的基于硅酮的生物光子组合物可进行成型和调整尺寸以适用于受试者身体上任何部位的皮肤。例如,基于硅酮的生物光子组合物可为袜子、帽子、手套或连指手套形状的形式。在基于硅酮的生物光子组合物为弹性、半刚性或刚性形式的实施方案中,其可剥离而不在组织上留下任何残留物。

[0135] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物是可预成型的弹性可剥离面罩形式。在其它实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物是也可预成型的非弹性(刚性)面罩的形式。面罩可具有适用于一只或两只眼睛、鼻子和嘴的开孔。在另一个实施方案中,开孔用遮盖物保护;鼻子、嘴唇或眼睛的暴露的皮肤采用例如可可油来保护。在某些实施方案中,预成型面罩是由几部分组成,例如,上部脸部分和下部脸部分。在某些实施方案中,面部对光源的不均匀接近性通过下列方式进行补偿:例如通过调节面罩的厚度,或通过调节面罩不同部位的生色团的量,或通过离光最近的地方遮蔽皮肤。在某些实施方案中,预成型形状只有一个适合所有形式的尺码。

[0136] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物为伤口敷料或绷带的形式。其可用于伤口上以防止或限制疤痕形成,或用于现有的伤口上以使疤痕的外观减小。

[0137] 在某些方面,面罩(或贴片)不是预成型的,并且例如,通过将构成面罩(或贴片)的基于硅酮的生物光子组合物铺展在皮肤或目标组织上,或者通过在目标组织上涂抹、涂布或滚动该组合物来施用。然后可在施用后通过诸如但不限于干燥或在施用于皮肤或组织时诱导温度变化的方式将其转化为剥离形式。在使用之后,面罩(或贴片)然后可剥离下来而不在皮肤或组织上残留任何薄片,优选不进行擦除或清洗。

[0138] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物可例如当以基于硅酮的生物光子膜、面罩或敷料的形式提供时具有约0.1mm至约50mm、约0.5mm至约20mm或约1mm至约10mm的厚度。应该认识到的是,厚度将基于预期用途而变化。在一些实施方案中,厚度范围是约0.1-1mm。在一

些实施方案中,厚度范围是约0.5-1.5mm、约1-2mm、约1.5-2.5mm、约2-3mm、约2.5-3.5mm、约3-4mm、约3.5-4.5mm、约4-5mm、约4.5-5.5mm、约5-6mm、约5.5-6.5mm、约6-7mm、约6.5-7.5mm、约7-8mm、约7.5-8.5mm、约8-9mm、约8.5-9.5mm、约9-10mm、约10-11mm、约11-12mm、约12-13mm、约13-14mm、约14-15mm、约15-16mm、约16-17mm、约17-18mm、约18-19mm、约19-20mm、约20-22mm、约22-24mm、约24-26mm、约26-28mm、约28-30mm、约30-35mm、约35-40mm、约40-45mm、约45-50mm。

[0139] 基于硅酮的生物光子组合物的拉伸强度将基于预期用途而变化。拉伸强度可通过开展拉伸测试并记录力度和位移而确定。然后,这些可转化为应力(利用截面面积)和应变;应力-应变曲线的最高点是“极限拉伸强度”。在一些实施方案中,例如当为基于硅酮的生物光子膜的形式时,拉伸强度使用500N台式机械测试系统(#5942R4910, Instron®)以5N最大静态负载传感器(#102608, Instron)进行表征。可采用气动边作用夹来固定样品(#2712-019, Instron)。在一些实施方案中,可施加恒定的拉伸率(例如,约2mm/min),直到失败,根据应力对应变数据图来计算拉伸强度。在一些实施方案中,拉伸强度可使用美国材料试验学会拉伸试验方法,诸如ASTM D638、ASTM D882和ASTM D412中描述的方法或与这些方法相当的方法进行测定。

[0140] 在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的拉伸强度为至少约50kPa,至少约100kPa,至少约200kPa,至少约300kPa,至少约400kPa,在至少约500kPa,至少约600kPa,至少约700kPa,至少约800kPa,至少约900kPa,至少约1MPa,至少约2MPa或至少约3MPa,或至少约5MPa,或至少约6MPa。在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的拉伸强度高达约10MPa。

[0141] 基于硅酮的生物光子组合物的撕裂强度将根据预期用途而变化。例如当以基于硅酮的生物光子膜形式提供时,可使用500N容量的台式机械测试系统(#5942R4910, Instron)以5N最大静态负载传感器(#102608, Instron)测试基于硅酮的生物光子组合物的撕裂强度性能。可采用气动边作用夹来固定样品(#2712-019, Instron)。样品可采用恒定拉伸率(例如,约2mm/min)进行测试,直到失败。根据本发明,撕裂强度可计算为失败时的力度除以平均厚度(N/mm)。

[0142] 在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物具有约0.1N/mm至约5N/mm的撕裂强度。在一些实施方案中,撕裂强度为约0.1N/mm至约0.5N/mm,约0.25N/mm至约0.75N/mm,约0.5N/mm至约1.0N/mm,约0.75N/mm至约1.25N/mm,约1.0N/mm至约1.5N/mm,约1.5N/mm至约2.0N/mm,约2.0N/mm至约2.5N/mm,约2.5N/mm至约3.0N/mm,约3.0N/mm至约3.5N/mm,约3.5N/mm至约4.0N/mm,约4.0N/mm至约4.5N/mm,约4.5N/mm至约5.0N/mm。

[0143] 基于硅酮的生物光子组合物的粘合强度将根据预期用途而变化。粘合强度可根据ASTM D-3330-78, PSTC-101确定,并且是在特定角度和除去速率下从测试板上除去基于硅酮的生物光子组合物所需的力的量度。在一些实施方案中,将预定尺寸的基于硅酮的生物光子组合物,例如基于硅酮的生物光子膜施用于干净玻璃测试板的水平表面。硬的橡胶辊用于牢固地施加一片基于硅酮的生物光子膜并除去所有不连续和夹带的空气。然后,该片基于硅酮的生物光子膜的自由端几乎与其自身接合,使得该片从玻璃板的移除角度为180度。将基于硅酮的生物光子膜片的自由端连接到粘合力测试仪刻度尺(例如Instron拉伸测试仪或Harvey拉伸测试仪)。然后,将试板夹在拉伸测试仪的夹子内,将该测试机能够按预

定恒定速率从刻度尺拉开。当将基于硅酮的生物光子膜从玻璃表面上剥离时,记录以kg计的刻度读数。

[0144] 在一些实施方案中,粘合强度可通过考虑生物光子组合物的静摩擦来进行测量。对于本发明的基于硅酮的生物光子组合物的一些实施方案,粘合剂性质与其静态摩擦或静摩擦的水平相关。在这些情况下,粘合强度可通过将基于硅酮的生物光子组合物样品诸如基于硅酮的生物光子膜放置于测试表面上,并将样品的一端以大约 $0^\circ$  (基本上平行于表面)拉动,同时在样品上施加已知的向下力(例如重量),并测量样品从表面滑落的重量。法向力 $F_n$ 是每个表面施加在与所述表面垂直(法向)的另一个表面上的力,并且通过样品和砝码的总重量乘以重力常数( $g$ ) ( $9.8\text{m/s}^2$ )进行计算。然后将具有顶部重量的样品从天平中拉出,直到样品从表面滑落并且将重量记录在刻度尺上。刻度尺上记录的重量与克服摩擦所需的力相等。然后,将刻度尺上记录的重量乘以 $g$ ,计算出摩擦力( $F_f$ )。由于 $F_f \leq \mu F_n$  (库仑摩擦定律),将 $F_f$ 除以 $F_n$ 可得到摩擦系数 $\mu$ 。然后,通过将材料重量乘以摩擦系数,可由摩擦系数 $\mu$ 计算出从表面剪切材料所需的应力(粘合强度)。

[0145] 在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物具有小于其拉伸强度或其撕裂强度的粘合强度。

[0146] 在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物的粘合强度是约 $0.01\text{N/mm}$ 至约 $0.60\text{N/mm}$ 。在一些实施方案中,粘合强度是约 $0.20\text{N/mm}$ 至约 $0.40\text{N/mm}$ ,或约 $0.25\text{N/mm}$ 至约 $0.35\text{N/mm}$ 。在一些实施方案中,粘合强度小于约 $0.10\text{N/mm}$ ,小于约 $0.15\text{N/mm}$ ,小于约 $0.20\text{N/mm}$ ,小于约 $0.25\text{N/mm}$ ,小于约 $0.30\text{N/mm}$ ,小于约 $0.35\text{N/mm}$ ,小于约 $0.40\text{N/mm}$ ,小于约 $0.45\text{N/mm}$ ,小于约 $0.55\text{N/mm}$ 或小于约 $0.60\text{N/mm}$ 。

[0147] (6) 使用方法

[0148] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物可具有美容和/或医疗益处。它们可用于促进皮肤更新和皮肤调理,或用于促进皮肤病诸如痤疮、湿疹、皮炎或牛皮癣的治疗,或用于促进组织修复,调节炎症,调节胶原蛋白合成,减少或避免疤痕形成,或促进伤口愈合,包括减少牙周袋的深度。在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物可用于治疗急性炎症,其本身可表现为疼痛、发热、发红、肿胀和丧失功能,并且其包括在变态反应中所见的那些,诸如昆虫叮咬,例如蚊子、蜜蜂、黄蜂叮咬,毒藤刺伤,或消融治疗术后。

[0149] 因此,在某些实施方案中,本发明提供一种治疗急性炎症的方法。

[0150] 在某些实施方案中,本发明提供一种用于提供皮肤更新或用于改善皮肤状况、治疗皮肤病、预防或治疗疤痕形成,和/或加速伤口愈合和/或组织修复的方法,所述方法包括:将本发明的基于硅酮的生物光子组合物施用于需要治疗的皮肤或组织的区域,以及用具有与存在于组合物中的生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射基于硅酮的生物光子组合物。

[0151] 在本发明方法中,可使用任何光化光的光源。任何类型的卤素灯、LED灯或等离子弧灯或激光器都是合适的。合适的光化光的光源的主要特点是其发射一个(或多个)波长适合活化存在于组合物中的一种或多种光活化剂的光。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,光化光的光源是LED灯,诸如光固化装置。在又一个实施方案中,光化光的光源是波长约 $200$ 至 $800\text{nm}$ 的光源。在另一个实施方案中,光化光的光源是波长约 $400$ 至 $600\text{nm}$ 的可

见光光源。在另一个实施方案中,光化光的光源是波长约400至700nm的可见光光源。在又一个实施方案中,光化光的光源是蓝光。在又一个实施方案中,光化光的光源是红光。在又一个实施方案中,光化光的光源是绿光。此外,光化光的光源应具有合适的功率密度。非准直光源(LED灯、卤素灯或等离子灯)合适的功率密度是约0.1mW/cm<sup>2</sup>至约200mW/cm<sup>2</sup>。激光器光源合适的功率密度是约0.5mW/cm<sup>2</sup>至0.8mW/cm<sup>2</sup>。

[0152] 在本发明方法的一些实施方案中,光在受试者皮肤表面处具有约0.1mW/cm<sup>2</sup>至约500mW/cm<sup>2</sup>,或0.1-300mW/cm<sup>2</sup>,或0.1-200mW/cm<sup>2</sup>的能量,其中施用的能量至少取决于待处理的状况、光的波长、皮肤与光源之间的距离及生物光子材料的厚度。在某些实施方案中,受试者皮肤处的光是约1-40mW/cm<sup>2</sup>,或20-60mW/cm<sup>2</sup>,或40-80mW/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30-180mW/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110-240mW/cm<sup>2</sup>,或110-150mW/cm<sup>2</sup>,或190-240mW/cm<sup>2</sup>。

[0153] 基于硅酮的生物光子组合物内的生色团的活化可在照射(飞秒或皮秒)时几乎立即发生。延长的暴露时段可有益于开发利用本发明的基于硅酮的生物光子组合物的吸收、反射和重新发射的光的协同效应及其与正在治疗的组织的相互作用。在一个实施方案中,组织或皮肤或基于硅酮的生物光子组合物暴露于光化光的时间为0.01分钟至90分钟之间的时段。在另一个实施方案中,组织或皮肤或基于硅酮的生物光子组合物暴露于光化光的时间为1分钟至5分钟之间的时段。在一些其它实施方案中,将基于硅酮的生物光子组合物照射1分钟至3分钟的时段。在某些实施方案中,光施用的时段是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分钟或20-30分钟。处理时间范围可为不超过约90分钟、约80分钟、约70分钟、约60分钟、约50分钟、约40分钟或约30分钟。应该理解的是,可通过调节递送给治疗部位的能量密度(fluence)的速率来调节治疗时间,以保持剂量。例如,递送的能量密度可为约4至约60J/cm<sup>2</sup>、约10至约60J/cm<sup>2</sup>、约10至约50J/cm<sup>2</sup>、约10至约40J/cm<sup>2</sup>、约10至约30J/cm<sup>2</sup>、约20至约40J/cm<sup>2</sup>、约15J/cm<sup>2</sup>至25J/cm<sup>2</sup>,或约10至约20J/cm<sup>2</sup>。

[0154] 在一些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可按某一间隔重新照射。在另一个实施方案中,光化光的光源是在处理部位上方连续移动适当的暴露时间。在另一个实施方案中,照射基于硅酮的生物光子组合物,直到生物光子组合物至少部分地光漂白或完全光漂白。

[0155] 在某些实施方案中,生色团可被包括来自太阳和顶置照明的环境光进行光激发。在某些实施方案中,生色团可由电磁光谱的可见光范围内的光进行光活化。这种光可由任何光源发射,诸如日光、灯泡、LED装置、诸如在电视机、计算机、电话、移动装置上的电子显示屏、移动装置上的手电筒的。在本发明方法中,可使用任何光源。例如,可组合使用环境光和直射光或人工直射光。环境光可包括顶置照明,诸如LED灯泡、荧光灯等,及非直射日光。

[0156] 在本发明的方法中,可在施加光之后将基于硅酮的生物光子组合物从皮肤处清除。在其它实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物在组织上保留延长的时间段,并且在适当时间用直射或环境光重新活化以治疗病症。

[0157] 在上述或下述中任一项的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物(诸如基于硅酮的生物光子膜)具有用于覆盖膜的一侧或两侧的可移除的包覆层。可移除的包覆层

可为可剥离的。可移除的包覆层可包括片材或薄膜材料,诸如纸或箔。在某些实施方案中,可移除的包覆层是不透明的,并且可保护膜免于照射,直到治疗时间。包覆层可为部分可移除的。在某些实施方案中,诸如在治疗时间之后,包覆层可重新施加于膜表面,以便保护膜免受治疗之间的进一步照射。

[0158] 在本发明方法的某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可按每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次或每周六次、每天或以任何其它频率施用于组织,诸如施用于面部。总的治疗时间可为一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或认为合适的任何其它时间长度。在某些实施方案中,待处理的总组织区域可分为独立的区域(面颊、前额),并且每个区域分别处理。例如,基于硅酮的生物光子组合物可局部施用于第一部分,并且用光照射该部分,然后清除组合物。然后将基于硅酮的生物光子组合物施用于第二部分,进行照射和清除。最后,将基于硅酮的生物光子组合物施用于第三部分,照射并移除。

[0159] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可在伤口闭合后使用,以优化疤痕修复。在这种情况下,基于硅酮的生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。

[0160] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可在烧蚀性皮肤更新治疗后使用,以保持经治疗的皮肤的状况。在这种情况下,基于硅酮的生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。

[0161] 在本发明的方法中,额外的组分可任选地包括在基于硅酮的生物光子组合物中或与基于硅酮的生物光子组合物组合使用。这种额外的组分可包括但不限于愈合因子、抗微生物剂、富氧剂、皱纹填充剂诸如肉毒杆菌毒素、透明质酸和聚乳酸、抗真菌剂、抗细菌剂、抗病毒剂和/或促进胶原蛋白合成的试剂。这些额外的组分可在局部施用本发明的生物光子组合物之前、同时和/或之后以局部方式施用于皮肤。合适的愈合因子包含促进或增强施用部位上组织的愈合或更新过程的化合物。在本发明的基于硅酮的生物光子组合物的光活化期间,它们可通过皮肤或粘膜增加这种额外的组分的分子在治疗部位处的吸收。愈合因子还可调节基于硅酮的生物光子组合物产生的生物光子效应。合适的愈合因子包括但不限于葡糖胺、尿囊素、藏红花、促进胶原蛋白合成的试剂、抗真菌剂、抗细菌剂、抗病毒剂和伤口愈合因子,诸如生长因子。

[0162] (i) 皮肤更新

[0163] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物可用于促进皮肤更新或改善皮肤状况和外观。真皮是皮肤的第二层,含有皮肤的结构元素结缔组织。存在具有不同功能的各种类型的结缔组织。弹性纤维赋予皮肤弹性,胶原蛋白赋予皮肤强度。

[0164] 真皮和表皮之间的接合处(junction)是一个非常重要的结构。真皮-表皮接合处互锁形成手指样表皮嵴。表皮的细胞从真皮内的血管接收其营养物质。表皮嵴增加表皮暴露于这些血管和所需营养物质的表面积。

[0165] 皮肤的老化伴随皮肤的显著生理学变化。新皮细胞的产生减缓,真皮-表皮接合处的表皮嵴变平。虽然弹性纤维的数量增加,但是,其结构和凝聚性(coherence)下降。此外,胶原蛋白的数量和真皮的厚度随着皮肤老化而降低。

[0166] 胶原蛋白是皮肤细胞外基质的主要组分,提供结构性框架。在老化过程期间,胶原

蛋白合成下降及胶原蛋白纤维不溶解,导致真皮变薄并丧失皮肤的生物力学性质。

[0167] 皮肤的生理变化导致出现显著的老化症状,通常被称为时序老化、内在老化和光老化。皮肤变得更干燥、粗糙和脱屑增加,外表变得更暗淡无光,最明显的是出现细纹和皱纹。皮肤老化的其它症状包括但不限于:皮肤变薄和透明,底层脂肪流失(导致双颊凹陷和眼窝深陷,以及手部和颈部明显丧失紧致度),骨质流失(由于骨质流失,骨收缩远离皮肤,导致皮肤松弛),皮肤干燥(可能发痒),无法充分排汗以冷却皮肤,不需要的面部毛发,雀斑,老年斑,蜘蛛网状静脉,粗糙和革质皮肤,当拉伸时消失的细皱纹,皮肤松弛或斑点肤质。

[0168] 真皮-表皮接合处是基底膜,将表皮中的角化细胞与位于表皮下面的细胞外基质分离。该膜由两层组成:与角化细胞接触的基底层(lamina)及与细胞外基质接触的下层网状层。基底层富含IV型胶原蛋白和层粘连蛋白(laminin),这些分子在为细胞连接而提供结构性网络和生物粘合特征方面发挥作用。

[0169] 层粘连蛋白是糖蛋白,仅存在于基底膜内。它由三种多肽链( $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )组成,以不对称交叉形状排列,通过二硫键保持在一起。这三种链以不同的亚型存在,导致层粘连蛋白有十二种不同的同分异构体,包括层粘连蛋白-1和层粘连蛋白-5。

[0170] 真皮通过VII型胶原蛋白纤维被锚定在基底膜角化细胞的半桥粒处,半桥粒是位于角化细胞上的特异性接合点,由 $\alpha$ -整联蛋白和其它蛋白组成。层粘连蛋白,特别是层粘连蛋白-5,在基底角化细胞中的半桥粒跨膜蛋白及VII型胶原蛋白之间构成实际的锚定点。

[0171] 已经证明,在老化皮肤中,层粘连蛋白-5合成和VII型胶原蛋白表达减少。这导致真皮和表皮之间的接触丧失,导致皮肤失去弹性并变得松弛。

[0172] 最近,通常称为表情纹的另一种类型的皱纹得到了普遍认可。表情纹起因于弹性丧失,尤其是在真皮中,因此当面部肌肉产生面部表情时,皮肤不再能够恢复其原始状态。

[0173] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物促进皮肤更新。在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可促进皮肤调理,诸如皮肤亮度、缩小毛孔、减少斑点、均匀肤色、减少干燥和紧致皮肤。在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可促进胶原合成。在某些其它实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可减少、消除、延缓或甚至逆转一种或多种皮肤老化的征象,包括但不限于出现细纹或皱纹,皮肤变薄和透明,底层脂肪流失(导致双颊凹陷和眼窝深陷,以及手部和颈部明显丧失紧致度),由于骨质流失引起的皮肤老化(其中由于骨质流失,骨收缩远离皮肤,导致皮肤松弛),皮肤干燥(可能发痒),无法充分排汗以冷却皮肤,不需要的面部毛发,雀斑,老年斑,蜘蛛网状静脉,粗糙和革质皮肤,当拉伸时消失的细皱纹,皮肤松弛或斑点肤质。在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可诱导毛孔缩小,增强皮肤亚段的雕塑性(sculpturing),和/或增强皮肤半透明性。

[0174] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物可与胶原蛋白促进剂联合使用。促进胶原蛋白合成的试剂(即原胶原蛋白合成剂)包括氨基酸、肽、蛋白质、脂质、小化学分子、天然产物及来自天然产物的提取物。

[0175] 例如,已经发现摄入维生素C、铁和胶原可有效地增加皮肤或骨中的胶原蛋白的量。参见,例如,美国专利申请公开20090069217。维生素C的实例包括抗坏血酸的衍生物,诸如L-抗坏血酸或L-抗坏血酸钠,利用乳化剂等涂敷抗坏血酸获得的抗坏血酸制剂,及含有

任意比例的两种或更多种维生素C的混合物。此外,也可使用含有维生素C的天然产物,诸如金虎尾(acerola)或柠檬。铁制剂的实例包括:无机铁,诸如硫酸亚铁、柠檬酸亚铁钠,或焦磷酸铁;有机铁,诸如血红素铁、铁蛋白铁,或乳铁蛋白铁;含有任意比例的两种或更多种这些铁制剂的混合物。此外,还可使用含铁天然产物,诸如菠菜或肝脏。此外,胶原蛋白的实例包括:用酸或碱处理哺乳动物(诸如牛或猪)的骨、皮肤等获得的提取物;用蛋白酶,诸如胃蛋白酶、胰蛋白酶或糜蛋白酶水解获得的肽;及含有任意比例的两种或更多种这些胶原的混合物。还可使用从植物来源提取的胶原蛋白。

#### [0176] (ii) 皮肤病

[0177] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗皮肤病,其可包括但不限于红斑、毛细管扩张、光化性毛细血管扩张、基底细胞癌、接触性皮炎、皮肤纤维肉瘤、生殖器疣、化脓性汗腺炎、黑素瘤、美克尔细胞癌、钱币状皮炎、传染性传染病、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、酒渣鼻、疥疮、头皮牛皮癣、皮脂腺癌、鳞状细胞癌、脂溢性皮炎、脂溢性角化病、带状疱疹、花斑、皮肤癌、天疱疮、晒伤、皮炎、湿疹、皮疹、脓疱病、单纯性疱疹、鼻咽炎、口周皮炎、假性毛囊炎、多发性红斑、结节性红斑、环状肉芽肿、光化性角化病、紫癜、秃头症、口疮性口腔炎、药疹、干性皮肤、皲裂、干燥病、寻常性鱼鳞病、真菌感染、单纯疱疹、白内障、瘢痕疙瘩、角化病、粟粒疹、传染性腮腺炎、玫瑰糠疹、瘙痒、荨麻疹及血管肿瘤和畸形。皮炎包括接触性皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、全身剥落性皮炎和淤滞性皮炎(stasis dermatitis)。皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

#### [0178] (iii) 痤疮和痤疮疤痕

[0179] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗痤疮。本发明所使用的“痤疮”是指皮肤腺或毛囊的炎症引起的皮肤病。本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于在早期出现前阶段治疗痤疮,也可用于在来自痤疮的病灶已可见的后期阶段治疗痤疮。生物光子组合物和方法的实施方案可用于治疗轻度、中度和重度痤疮。痤疮早期出现前阶段通常开始于由位于毛囊皮脂腺器内的皮脂腺的过度分泌皮脂或皮肤油。皮脂通过毛囊管到达皮肤表面。管道中和皮肤上存在的过多皮脂会阻塞或淤塞毛囊管的皮脂的正常流动,从而使皮脂增厚和固化,形成称为粉刺的固体塞。在发展痤疮的正常次序中,刺激毛囊开口的过度角质化,从而完全堵住管道。通常的结果是丘疹、脓疱或囊肿,通常被细菌污染,导致继发性感染。痤疮的特征尤其在于存在粉刺、炎性丘疹或囊肿。痤疮的外观可能是轻微的皮肤刺激性至坑点,甚至可能发展成影响容貌的疤痕。因此,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗一种或多种与痤疮相关的皮肤刺激、坑点、疤痕形成、粉刺、炎性丘疹、囊肿、过度角质化以及皮脂的增厚和硬化。

[0180] 一些皮肤病存在不同的症状,包括发红、变红、灼痛、脱屑、疙瘩、丘疹、脓疱、粉刺、斑点、结节、囊、水泡、毛细管扩张、蜘蛛网状静脉、疮、表面刺激或疼痛、痒、炎症、红、紫或蓝斑或变色、痣和/或肿瘤。

[0181] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗各种类型的痤疮。例如,痤疮的一些类型,包括寻常痤疮、囊性痤疮、萎缩性痤疮、溴痤疮、氯痤疮、聚合性痤疮、美容性痤疮、去污剂痤疮、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、发蜡痤疮、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、

类固醇痤疮及结节囊性痤疮。

[0182] 在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物与全身或局部抗生素治疗一起使用。例如,用于治疗痤疮的抗生素包括四环素、红霉素、米诺环素、强力霉素,它们也可与本发明的组合物和方法一起使用。使用基于硅酮的生物光子组合物可缩短抗生素治疗所需的时间或减少剂量。

[0183] (iv) 伤口愈合

[0184] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗伤口、促进伤口愈合和促进组织。本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可治疗的伤口包括,例如,以不同方式诱发的且具有不同特点的皮肤和皮下组织的损伤(例如来自延长的卧床休息的压力性溃疡,由创伤或手术诱发的伤口,烧伤,与糖尿病或静脉功能不全相关的溃疡,由诸如牙周炎的病症诱发的伤口)。在某些实施方案中,本发明提供治疗以下伤口和/或促进这些伤口的愈合的基于硅酮的生物光子组合物和方法,例如烧伤、切口、切除、损伤、撕裂、磨损、刺伤或穿透伤、手术伤口、挫伤、血肿、压伤、截肢、疮和溃疡。

[0185] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可用于治疗慢性皮肤溃疡或伤口和/或促进这些伤口的愈合,其为无法通过一系列有序、及时的事件而实现持久的结构性、功能性及美观性闭合的伤口。绝大多数慢性伤口可根据其病原学分为三类:压力性溃疡、神经病变性(糖尿病足部)溃疡及血管性(静脉或动脉)溃疡。

[0186] 例如,本发明提供用于治疗糖尿病溃疡和/或促进糖尿病溃疡的愈合的基于硅酮的生物光子组合物和方法。由于神经和血管并发症,糖尿病患者容易患足部溃疡和其它溃疡。周围神经病变可导致足部和/或腿部感觉改变或完全丧失。晚期神经病变的糖尿病患者完全丧失了剧痛-钝痛(sharp-dull)辨别力。在具有神经病变的患者中,足部的任何划伤或创伤可能数天或数周都完全没注意到。具有晚期神经病变的患者丧失了感觉持续压力性损伤的能力,结果是可能出现组织缺血和坏疽,其导致例如足底溃疡。微血管疾病是糖尿病显著的并发症之一,也可导致溃疡。在某些实施方案中,本发明提供了治疗慢性伤口的基于硅酮的生物光子组合物和方法,其中慢性伤口的特征在于因糖尿病的神经过性和/或血管性并发症而引起的糖尿病足部溃疡和/或溃疡。

[0187] 在其它实例中,本发明提供用于治疗压力性溃疡和/或促进压力性溃疡的愈合的基于硅酮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,这些溃疡会给患者带来巨大的痛苦和不适。压力性溃疡是由长期施加到皮肤上的压力引起的。因此,由于个人的重量或质量,压力可施加到患者的皮肤上。当皮肤一个区域供血阻塞或中断两小时或三小时以上时,可形成压力性溃疡。受影响的皮肤区域会变红、疼痛及坏死。如果不进行治疗,皮肤可破开并受到感染。因此,压力性溃疡是因长期卧床、坐轮椅和/或戴管型(cast)造成的压力下皮肤某一区域发生的皮肤溃疡。当一个人卧床不起、失去意识、无法感觉疼痛或不能动时,可发生压力性溃疡。压力性溃疡通常发生在身体的骨头突出部分,诸如臀部区(在骶骨或髂嵴上)或在足跟上。

[0188] 伤口愈合过程有三个明显的阶段。首先,在炎症阶段,通常从伤口出现到前两天至五天,血小板聚集从而沉积肉芽,促进纤维蛋白的沉积及刺激生长因子的释放。白细胞迁移到伤口部位,开始消解伤口处的碎片并从伤口处运走碎片。在此炎症阶段,单核细胞还转化为巨噬细胞,后者释放出生长因子,刺激血管的形成和成纤维细胞的产生。

[0189] 其次,在增殖阶段,通常发生在两天至三周,肉芽组织形成,并开始进行上皮形成和收缩。成纤维细胞是该阶段的关键细胞类型,它们通过增殖和合成胶原蛋白来填充伤口,提供强大的基质供上皮细胞生长。当成纤维细胞产生胶原蛋白时,从附近血管延伸形成血管,导致形成肉芽组织。肉芽组织通常从伤口的基底部长。上皮形成涉及上皮细胞从伤口表面迁移,从而封住伤口。上皮细胞被接触类似类型细胞的需求推动,并受到充当网格作用的纤维蛋白链网络的引导,这些细胞在网格上迁移。在伤口处出现称为肌成纤维细胞的收缩细胞,并且帮助伤口闭合。这些细胞显示出胶原蛋白合成和收缩性,并且在肉芽性伤口内比较常见。

[0190] 再次,在重塑阶段,即伤口愈合的最后阶段,从三周到几年,疤痕中的胶原蛋白经历反复降解和重新合成。在此阶段,新形成的皮肤的拉伸强度提高。

[0191] 然而,当伤口愈合速度增加时,通常疤痕形成相应增加。结疤是大多数成年动物和人类组织中愈合过程的结果。疤痕组织与其代替的组织不同,其通常具有低劣的功能质量。疤痕的类型包括但不限于萎缩性疤痕、增生性疤痕和癩痕瘤性疤痕,以及疤痕挛缩。萎缩性疤痕呈扁平,其表面低于周围皮肤下,形成谷或洞。增生性疤痕是留在原损伤边界内的隆起疤痕,通常含有以异常方式排列的过多的胶原蛋白。癩痕瘤性疤痕是在原伤口边缘外扩散的隆起疤痕,以位点特异性方式侵入到正常皮肤附近,通常含有以异常方式排列的胶原蛋白螺旋。

[0192] 与此相反的是,正常皮肤由以网织篮式(basket-weave)方式排列的胶原蛋白纤维组成,这有助于真皮的强度和弹性。因此,为了使伤口愈合过程更顺利,需要一种方法,不仅刺激胶原蛋白的产生,而且还以减少疤痕形成的方式刺激胶原蛋白的生产。

[0193] 本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法通过促进基本上均匀的上皮形成、促进胶原蛋白合成、促进受控性收缩,和/或减少疤痕组织形成而可促进伤口愈合。在某些实施方案中,本发明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而促进伤口愈合。在一些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可调节或促进胶原蛋白合成。在一些其它实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法可促进受控性收缩。在某些实施方案中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物和方法,例如,通过减少疤痕组织的形成而可促进伤口愈合。

[0194] 在本发明的方法中,本发明的基于硅酮的生物光子组合物还可与负压辅助的伤口闭合装置和系统一起使用。

[0195] 在某些实施方案中,基于硅酮的生物光子组合物保持在原位多达一周、两周或三周,并以不同的间隔用光(其可包括环境光)进行照射。在这种情况下,基于硅酮的生物光子组合物在暴露于光的间隔期间可用不透明材料盖起来或使其在光下暴露。

[0196] (6) 试剂盒

[0197] 本发明还提供了用于制备本发明的基于硅酮的生物光子组合物和/或提供形成本发明的基于硅酮的生物光子组合物所需的任何组分的试剂盒。

[0198] 在一些实施方案中,试剂盒包括含有可用于制备本发明的基于硅酮的生物光子组合物的组分或组合物的容器。在一些实施方案中,试剂盒包括本发明的基于硅酮的生物光子组合物。构成本发明的基于硅酮的生物光子组合物的不同组分可在单独的容器中提供。例如,表面活性剂相可在与硅酮相分离的容器中提供。这种容器的实例为双室注射器、配可

移动分隔的双室容器、带小袋的袋子和多隔室泡罩包装。另一个实例是一种组分在注射器中提供,其可被直接注射到另一种组分的容器内。

[0199] 在其它实施方案中,试剂盒包含用于增强本发明的基于硅酮的生物光子组合物的治疗的全身性药物。例如,试剂盒可包括全身性或局部性抗生素,激素治疗药物(例如,用于痤疮治疗或伤口愈合),或负压装置。

[0200] 在其它实施方案中,试剂盒包含用于混合或施用基于硅酮的生物光子组合物的组分的装置。

[0201] 在试剂盒的某些实施方案中,试剂盒可进一步包含光源,诸如具有适于活化基于硅酮的生物光子组合物的生色团的波长的便携式灯。便携式灯可用电池操作或可充电。

[0202] 关于如何使用根据本发明的基于硅酮的生物光子组合物的书面说明可包括在试剂盒中,或者可包括在包含基于硅酮的生物光子组合物或构成本发明的基于硅酮的生物光子组合物的组分的容器上或与容器相关联。

[0203] 根据本发明的教导,鉴定等效的基于硅酮的生物光子组合物、方法和试剂盒在普通技术人员的技术范围内,并且将仅需要常规实验。

[0204] 对于本领域的技术人员来说,阅读本发明后能够对本发明做出各种改变和改造。所公开的特征可以具有本文描述的一个或多个其它特征的任何组合和子组合(包括多个从属组合和子组合)实施。上面所描述或说明的各种特征,包括它们的任何组分,可组合或整合到其它系统中。此外,某些特征可省略或不实施。本领域的技术人员可对这些实例进行变化、替换和更改,而不背离本发明所公开的信息的范围。本发明引用的所有参考文献通过引用的方式整体并入到本申请中并构成本申请的一部分。

[0205] 根据下述实例,将更全面地理解本发明,这些实例仅作说明之用并且无论如何都不应视为限制本发明。

[0206] 实例

[0207] 实例1:基于硅酮的生物光子组合物(25%普朗尼克-F127)

[0208] 25%重量%普朗尼克-F127溶液(表面活性剂相)

[0209] 普朗尼克的热凝胶溶液的典型制备包括将测量质量的普朗尼克F-127溶解在测量体积的冷的去离子水(约4°C)中。普朗尼克的浓度以每体积H<sub>2</sub>O的重量表示。

[0210] 因此,为了制备热凝胶普朗尼克储备溶液(25%w/v),在磁力搅拌下将一批25.00g普朗尼克F-127加入到在250mL锥形瓶中的100mLH<sub>2</sub>O中。然后将锥形瓶与溶液在冰浴(在2至4°C)中冷却,同时继续搅拌约1小时,直到普朗尼克F-127完全溶解。然后将所得溶液在约4°C储存在冰箱中。

[0211] 进行凝胶化测试,表明在室温(约22°C)约5分钟后该溶液形成水凝胶。

[0212] 硅酮-15/85(硅酮相)的制备

[0213] 通过混合15%的Sylgard-184弹性体试剂盒和85%的Sylgard-527凝胶试剂盒来制备用于基于硅酮的生物光子学的硅酮-15/85组分。因此,通过充分混合2.667g Sylgard-184(由2.423g Sylgard-184试剂盒的A部分和0.244g Sibgard-184试剂盒的B部分组成)与15.151g Sylgard-527(由7.574g Sylgard-527试剂盒的A部分和7.577g Sibgard-527试剂盒的B部分组成)制备硅酮-15/85的混合物。将硅酮-15/85混合物冷却至约4°C,以保持其为液体形式。

[0214] 基于硅酮的生物光子组合物的制备

[0215] 为了形成基于硅酮的生物光子组合物,在剧烈搅拌下,将2.0mL含有0.327mg曙红Y和0.327g荧光素的冷普朗尼克-F127凝胶溶液添加到9.221g新鲜制备的硅酮-15/85混合物中,以便产生极细的乳液。此后,为了形成基于硅酮的生物光子膜,将所得混合物浇注到培养皿上。控制浇注量以使膜厚度为2mm。然后将浇注的基于硅酮的生物光子膜混合物在40℃和潮湿气氛下在培养箱中固化5小时。

[0216] 在表面活性剂相和硅酮相混合完成时形成的乳液是非常精细和高度稳定的微乳液或凝胶。不受特定理论的束缚,认为微乳液的这些性质可能是由于硅酮的疏水性质和普朗尼克-F127的表面活性剂性质导致的。当浇注在培养皿(Pertri dish)中并且在固化后,所得的基于硅酮的生物光子膜是均匀和柔性的。然后测试膜以评价生色团(曙红Y和荧光素)是否可能从基于硅酮的生物光子膜中浸出(leaching),因为将膜的样品浸入磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中24小时并且没有观察到生色团的浸出。

[0217] 在第二个实验中,在剧烈搅拌下,将0.75mL含有0.123mg曙红Y和0.123mg荧光素的普朗尼克-F127热凝胶溶液添加到6.744g硅酮-15/85(如上所述制备)中。所得的均匀微乳液非常精细并显示出高的稳定性。将微乳液的等分试样浇注到培养皿上以获得2mm的厚度,然后在40℃和在潮湿气氛下在培养箱中固化5小时。

[0218] 通过使用SP-100分光辐射计(SP-100,ORB Optronix)测量从该第二实验制备的基于硅酮的生物光子膜发射的光,同时用峰值发射波长为450nm的光(峰值波长范围为400-470nm,功率密度为约30-150mW/cm<sup>2</sup>)照射5分钟。如在图1-4中可见,在以5分钟间隔照射15分钟后,生色团没有完全光漂白。

[0219] 实例2—DHF中的细胞因子和生长因子

[0220] 为了获得由实例1(第二实验)的基于硅酮的生物光子膜介导的生物学效应的更详细的图片,进行了人细胞因子抗体阵列(RayBio C系列,RayBiotech,Inc.)。宽泛定义为分泌细胞-细胞信号传导蛋白的细胞因子在炎症、先天免疫、细胞凋亡、血管生成、细胞生长和分化中发挥重要作用。同时检测多种细胞因子提供了研究细胞活性的有力工具。细胞因子对细胞过程的调节是一个复杂的、动态的过程,通常涉及多种蛋白质。正反馈环和负反馈环、多效作用和冗余功能、多种细胞因子之间的空间和时间表达或协同相互作用,甚至通过释放可溶形式的膜结合受体的调节,都是调节细胞因子信号传导的作用的常见机制。

[0221] 使用DHF(Derman人成纤维细胞)和THP1(人急性单核细胞白血病细胞)作为体外模型,研究蓝光与由基于硅酮的生物光子膜对炎症细胞因子、趋化因子和生长因子的分泌所发射的光组合的作用。过度的、不受控制的炎症对宿主是有害的,并且可损害伤口愈合过程等。这项研究的目的是证明蓝光与由基于硅酮的生物光子膜发射的荧光组合能够下调促炎细胞因子和趋化因子的产生,并改善/加速愈合过程。

[0222] 简而言之,使用无毒浓度的TGFβ-1刺激DHF细胞,并使用IFNγ和LPS刺激PMA处理的THP-1细胞。然后将实例1(第二实验)的膜放置于细胞培养物上方5cm处,并用蓝光(450nm)照射。

[0223] 在照射后24小时收集细胞培养基,并根据制造商说明书(人细胞因子抗体阵列,来自RayBiotech的RayBio C系列)与阵列抗体膜温育。用Image J<sup>®</sup>软件对信号进行定量。对于每个实验,进行XTT测定(细胞活力测定)以使分泌至细胞活力的细胞因子的量归一化(在

所有情况下,活力超过90%显示治疗的无毒作用)。所有样品以四联体 (quadruplet) 进行。

[0224] 在下面的表1和表2中总结了照射的膜对DHF和THP-1细胞中细胞因子和生长因子分泌的影响。

[0225] 表1. 与对照未处理的细胞相比,用蓝光+基于硅酮的生物光子膜处理后24小时, TGFβ1活化的真皮人成纤维细胞中蛋白质表达的调节。

[0226]

细胞因子	基于硅酮的生物光子膜
IL2	-
IL3	↓↓↓
IL4	↑
IL6	-
IL8	↓↓↓
IL10	↑↑↑
IL12 p40/70	-
IL13	↓
IL15	↑
TNF-α	↓
TNF-β	↓↓↓
IL1-α	↓↓↓
IL1-β	↓↓
IFN-γ	↓↓↓
MCP1	↓↓↓
MCP2	↓↓↓
MCP3	↑
M-CSF	↓↓↓
MDC	-
MIG	↑↑↑
MIP-1-δ	↓↓↓
RANTES	↓↓↓
TARC	↑
<b>生长因子</b>	
EGF	-
IGF-1	↑↑↑
ANG	↑↑↑
VEGF	↑↑↑
PDGF-BB	↓↓↓
ENA-78	↓↓↓
G-CSF	↑↑↑
GM-CSF	↓↓↓
GRO	↓↓↓
GRO-α	↓↓↓
TGFβ1	↓↓↓
瘦蛋白(Leptin)	-





sclerosis.Rheumatology,2008,volume 47:v2-v4)。TGF $\beta$ 1负责过度的胶原蛋白分泌和基质金属蛋白酶 (MMP) 诸如胶原酶 (Cutroneo KR.TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling:oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring.,Wound Rep Regen 2007,volume 15:S54-60;Chen ZC, Raghunath M.Focus on collagen:In vitro systems to study fibrogenesis and antifibrosis-state of the art.Fibrogenesis Tissue Repair,2009,volume 2:7)。PDGF是成纤维细胞的强效化学吸引剂,并且构成了用于治疗纤维化的良好靶标 (Beyer C, Distler JHW.Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders.Translation of basic research to human disease.Biochem Biophys Acta,2013,volume 1832:897-904)。HTS具有高表达的MMP-2和低表达的MMP-9 (Gauglitz GG et al.Hypertrophic scarring and keloids:pathomechanisms and current and emerging treatment strategies.Mol Med,2011;volume 17:113-125)。

[0246] 实验设计

[0247] a) 蛋白质分泌-炎症介导体,细胞因子,生长因子

[0248] 使用真皮人成纤维细胞 (DHF) 细胞培养模型作为体外模型,以研究治疗可对各种蛋白质的分泌产生的效果,所述治疗包括用发射非相干蓝光的光化光源照射在含有生色团曙红Y和荧光素的基于硅酮的生物光子膜上,各种蛋白质起炎症介质或生长因子的作用,或者它们参与组织重塑 (诸如基质金属蛋白酶 (MMP) 和基质金属蛋白酶的抑制因子 (TIMP))。

[0249] 对于该实验模型,使用上述基于硅酮的生物光子膜与在5cm距离处的可见蓝光 (KLOX多LED灯) 一起照射5分钟的时间。在照射时间期间由细胞接收的蓝光和荧光剂量在表3中示出。

[0250] 表3:在5分钟照射期间由细胞接收的蓝光和荧光的剂量 (J/cm<sup>2</sup>)

[0251]	紫色	10.95
	蓝色	6.33
	绿色	0.53
	黄色	0.25
	橙色	0.15
	红色	0.16
	总共 J/cm <sup>2</sup>	18.37

[0252] 在玻璃底培养皿 (约2mm厚) 上培养DHF细胞。在照射前1小时,用无毒浓度的TGF $\beta$ 1 (5ng/ml) 处理细胞以诱导在增生性疤痕形成过程中通常观察到的过度增殖状态。在照射后维持TGF $\beta$ 1在培养基中并在进行测定的整个时间内模拟疤痕形成条件。将如上所述的基于硅酮的生物光子膜施加在玻璃皿的另一侧 (即在皿的外表面上),并使用蓝色可见光 (KLOX Thera<sup>TM</sup>灯) 以5cm的距离照射。细胞也单独用光处理,其用作内部对照以确保光与含有曙红Y和荧光素生色团的基于硅酮的生物光子膜的组合与单独的光相比发挥生物学效应。在处理24小时后,收集上清液并进行阵列以评价由治疗产生的炎症细胞因子、趋化因子和生长因子产生特性 (profile)。针对每个抗体阵列测定的蛋白质列表表示于下面的表4和表5中。

[0253] 抗体阵列特性

[0254] 表4. 人细胞因子抗体阵列C3

[0255]	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
1	POS	POS	NEG	NEG	ENA-78	G-CSF	GM-CSF	GRO	GRO $\alpha$	I-309	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	
2	POS	POS	NEG	NEG	ENA-78	G-CSF	GM-CSF	GRO	GRO $\alpha$	I-309	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	
3	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	IL-12 p40/70	IL-13	IL-15	IFN $\gamma$	
[0256]	4	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	IL-12 p40/70	IL-13	IL-15	IFN $\gamma$
5	MCP-1	MCP-2	MCP-3	M-CSF	MDC	MIG	MIP-1 $\delta$	RANTES	SCF	SDF-1	TARC	TGF $\beta$ 1	
6	MCP-1	MCP-2	MCP-3	M-CSF	MDC	MIG	MIP-1 $\delta$	RANTES	SCF	SDF-1	TARC	TGF $\beta$ 1	
7	TNF $\alpha$	TNF $\beta$	EGF	IGF-1	ANG	OSM	THPO	VEGF	PDGF BB	瘦蛋白	NEG	POS	
8	TNF $\alpha$	TNF $\beta$	EGF	IGF-1	ANG	OSM	THPO	VEGF	PDGF BB	瘦蛋白	NEG	POS	

[0257] POS=阳性对照点

[0258] NEG=阴性对照点

[0259] BLANK=空白点

[0260] 表5. 人类生长因子抗体阵列C1

[0261]	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	POS	POS	NEG	NEG	AREG	bFGF	b-NGF	EGF	EGFR	FGF-4	FGF-6	FGF-7
2	POS	POS	NEG	NEG	AREG	bFGF	b-NGF	EGF	EGFR	FGF-4	FGF-6	FGF-7
3	G-CSF	GDNF	GM CSF	HB EGF	HGF	IGFBP 1	IGFBP 2	IGFBP 3	IGFBP 4	IGFBP 6	IGF-1	IGF-1 sR
4	G-CSF	GDNF	GM CSF	HB EGF	HGF	IGFBP 1	IGFBP 2	IGFBP 3	IGFBP 4	IGFBP 6	IGF-1	IGF-1 sR
5	ICF-2	M-CSF	M-CSF R	NT-3	NT-4	PDGF R $\alpha$	PDGF R $\beta$	PDGF AA	PDGF AB	PDGF BB	PLGF	SCF
6	ICF-2	M-CSF	M-CSF R	NT-3	NT-4	PDGF R $\alpha$	PDGF R $\beta$	PDGF AA	PDGF AB	PDGF BB	PLGF	SCF
7	SCF R	TGF $\alpha$	TGF $\beta$	TGF $\beta$ 2	TGF $\beta$ 3	VEGF	VEGF R2	VEGF R3	VEGF D	空白	空白	POS
8	SCF R	TGF $\alpha$	TGF $\beta$	TGF $\beta$ 2	TGF $\beta$ 3	VEGF	VEGF R2	VEGF R3	VEGF D	空白	空白	POS

[0262] POS=阳性对照点

[0263] NEG=阴性对照点

[0264] BLANK=空白点

[0265] 为了评估处理的潜在细胞毒性,还对来自经处理的细胞培养物的上清液筛选乳酸脱氢酶(LDH)活性。LDH是当细胞损伤时在培养基中释放的细胞内酶。它是细胞毒性的标志物。该测定对将NAD还原成NADH的LDH活性进行定量。通过比色法特异性地检测NADH。

[0266] b) 细胞增殖(DHF细胞培养物)

[0267] 在处理之前,使细胞经历饥饿条件(缺乏血清和激素的培养基)以便在G1期中同步。在同步之后,对DHF进行包括基于硅酮的生物光子热凝胶和蓝光照射(在5cm距离处具有14.4J/cm<sup>2</sup>的强度)的处理。使用CyQUANT直接细胞增殖测定法在处理24小时、48小时和72小时监测细胞的增殖。

[0268] c) 使用皮肤纤维化小鼠-人皮肤移植模型系统的体内研究

[0269] 为了评价本发明的基于硅酮的生物光子组合物处理促进伤口愈合和防止疤痕形成的潜力,使用体内小鼠模型系统,更具体而言,利用真皮纤维化小鼠模型,其中分裂厚度的人皮肤移植到裸鼠背部的全厚度切除伤口发展出类似于人类HTS的增厚的、隆起的、收缩的疤痕(参见Montazi M等人.A nude mouse model of hypertrophic scar shows morphologic and histologic characteristics of human hypertrophic scar.Wound Rep Reg,2013,volume 21:77-87)。

[0270] 为了评价包含基于硅酮的生物光子组合物(含有曙红Y和荧光素)(根据上述实例1,实验号2制备)和可见蓝光(KLOX多LED灯)照射的处理,使用如本实例4的体外实验所述的

照射时间和距离施用生物光子组合物-光照射处理(以未聚合凝胶的形式或作为聚合膜),然而在该体内系统中,生物光子组合物被施用于局部(物理)接触)移植伤口的皮肤。用光-生物光子组合物的处理在移植后第7天开始,其中小鼠通过氟烷鼻施用在轻的全身麻醉下。每周进行处理两次,持续3周。在最后一次处理后一周处死动物。对照动物没有接受处理,并且另一组只接受蓝光。通过数字摄影每周监测伤口,然后在处理后4周对动物实施安乐死,并检查切除的异种移植物。

[0271] 在苏木精和曙红(H&E)染色的切片图像上进行疤痕厚度和血管分布的定量。使用Image J,在高倍图像中进行真皮厚度的测量,其中真皮厚度是表皮-真皮连接处和真皮-脂肪层连接处之间的距离。每个样品进行三次测量。通过对真皮的五个高倍视野(HPF)中的血管数目进行计数来评估血管分布的程度。

[0272] 使用马森(Masson)三色染色(如本领域已知的)检测真皮中的胶原纤维。使用偏振光显微镜检查染色的标本,胶原蛋白纤维可观察为绿色的颜色,而核则以黑色显现并且细胞质和角蛋白以红色显现。

[0273] 结果

[0274] a) 用蓝光照射处理的基于硅酮的生物光子膜对DHF细胞中炎症介质(mediator)产生的影响

[0275] 在处理后24小时,收集上清液并进行炎症细胞因子排列以评价基于硅酮的生物光子膜(含有曙红Y和荧光素)处理与KLOX多LED灯组合时的炎症细胞因子产生特性。阵列的结果总结在表6中。

[0276] LDH活性的分析显示在所有基于硅酮的生物光子膜照射样品中未观察到处理的显著细胞毒性效应。

[0277] 表6:在炎症介质生成(细胞因子以红色显示、趋化因子以蓝色显示)以及与未经处理的对照相比的生长因子(以黑色显示)中观察到显著上调(↑)和下调(↓)的总结。

	减少	增加
[0278]	IL-3、IL-8、TNF $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、MCP1、MCP2、M-CSF、MIP1 $\delta$ 、RANTES、GRO、GRO $\alpha$ PDGF-BB、ENA-78、GM-CSF、TGF $\beta$ 1	IL-10、MIG、IGF1、ANG、VEGF、G-CSF

[0279] PDGF-BB和TGF $\beta$ 1和重要的生长因子参与疤痕形成的发病机制。处理显著降低这些因素的能力是有益的。此外,与对照细胞相比,还观察到在经受处理的细胞中减少了许多促炎介质,而观察到在经处理的细胞例如IL-10中增加了某些抗炎细胞因子。

[0280] b) 细胞增殖(DHF细胞培养物)

[0281] 参考关于在本发明公开内容的基于硅酮的生物光子膜上诱导的生长因子的数据,如在表6(上文)中可以看出的,诱导的生长因子主要涉及血管形成,而不是生长因子参与细胞增殖。此外,在该实例4中进行的细胞增殖测定的结果也显示基于硅酮的生物光子膜不诱导细胞增殖。由于增生性疤痕形成特征为过度增殖性疾病,所以对成纤维细胞增殖的这种作用的缺乏可被认为对增生性疤痕形成是有益的。

[0282] c) 使用皮肤纤维化小鼠-人皮肤移植模型系统的体内研究

[0283] 在形态学上,在各组之间大体没有可见的显著差异或通过平面测量法测量的伤口收缩组中没有可见的显著差异。然而,在移植后4周,与对照组和仅进行光照的组相比,在基

于硅酮的生物光子组合物(作为未聚合的凝胶施用)加光和基于硅酮的生物光子膜加光处理组中在组织学上测量疤痕厚度的显著减少( $1.35 \pm 0.07$ 、 $1.35 \pm 0.08$ 相对于 $1.69 \pm 0.13$ 、 $2.07 \pm 0.08\text{mm}$ ,  $P < 0.05$ ),具有上皮再形成的改善。这些结果也以图形格式示于图5。

[0284] 关于使用基于硅酮的生物光子组合物的处理的效果,与对照组和仅进行光照的组相比,胶原纤维束和取向(基于Masson三色染色)的形态学改善与凝胶加光和膜加光处理组中加速的胶原蛋白重塑有关(胶原蛋白定向指数, $0.18 \pm 0.04$ 、 $0.21 \pm 0.06$ 相对于 $0.50 \pm 0.08$ 、 $0.52 \pm 0.08$ ,  $P < 0.05$ )。这些结果也以图形格式示于图6。

[0285] 基于体内皮肤纤维化小鼠-人皮肤移植模型的上述发现,这些数据表明本发明的基于硅酮的生物光子组合物用于加速伤口愈合和减少在人类纤维增殖性疾病(诸如肥厚性疤痕形成)中的纤维化的潜能。

[0286] 应该理解的是,本发明并不限于此处描述和阐明的具体实施方案,而是包括所附权利要求书中定义的本发明范围之内内的所有改造和改变。

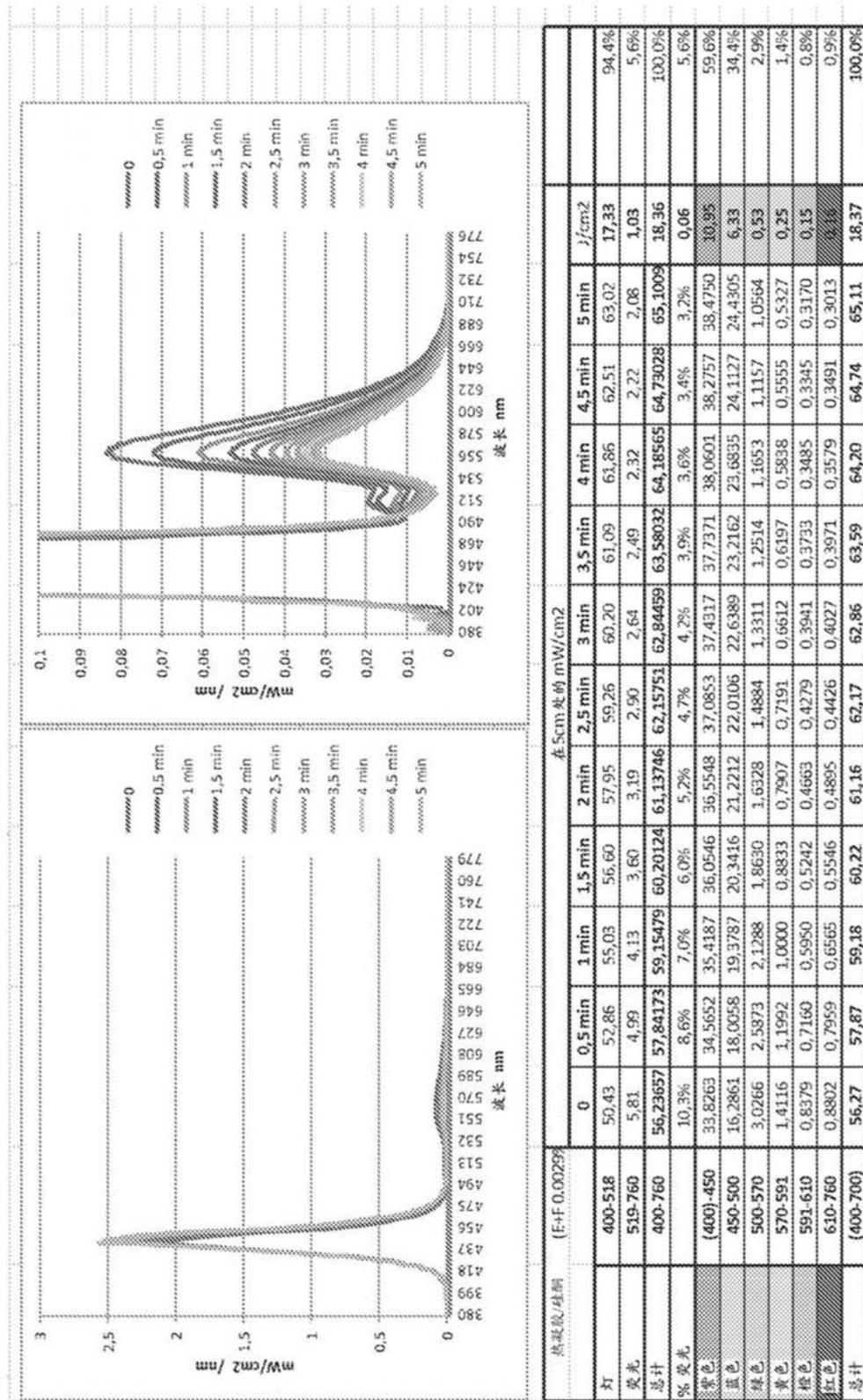


图1. 在0-5分钟照射期间生物光子硅酮-热凝胶的光发射光谱



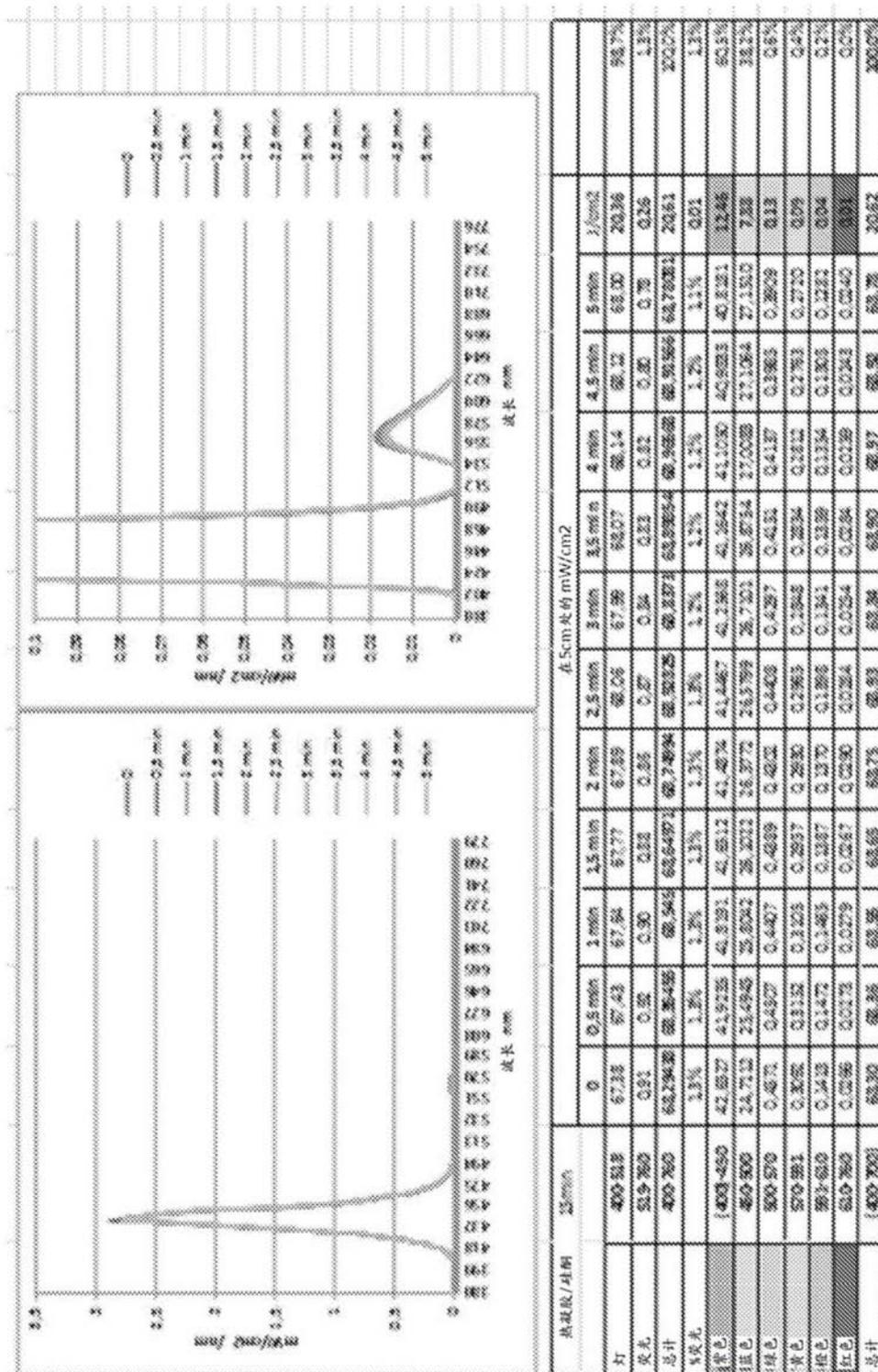


图3. 在10-15分钟照射期间生物光子硅酮-热凝胶的光发射光谱

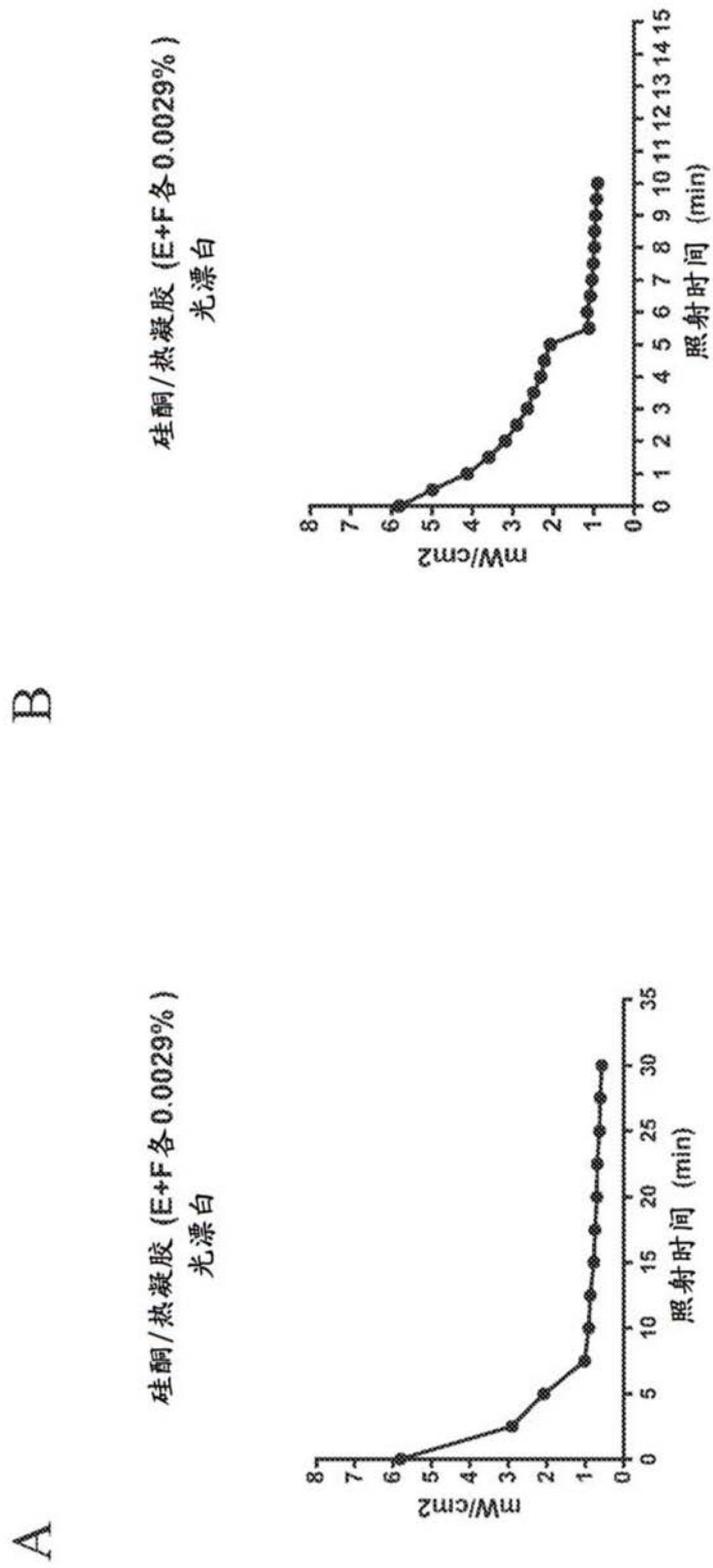


图4. 在指定时段内生物光子硅酮-热凝胶的光漂白

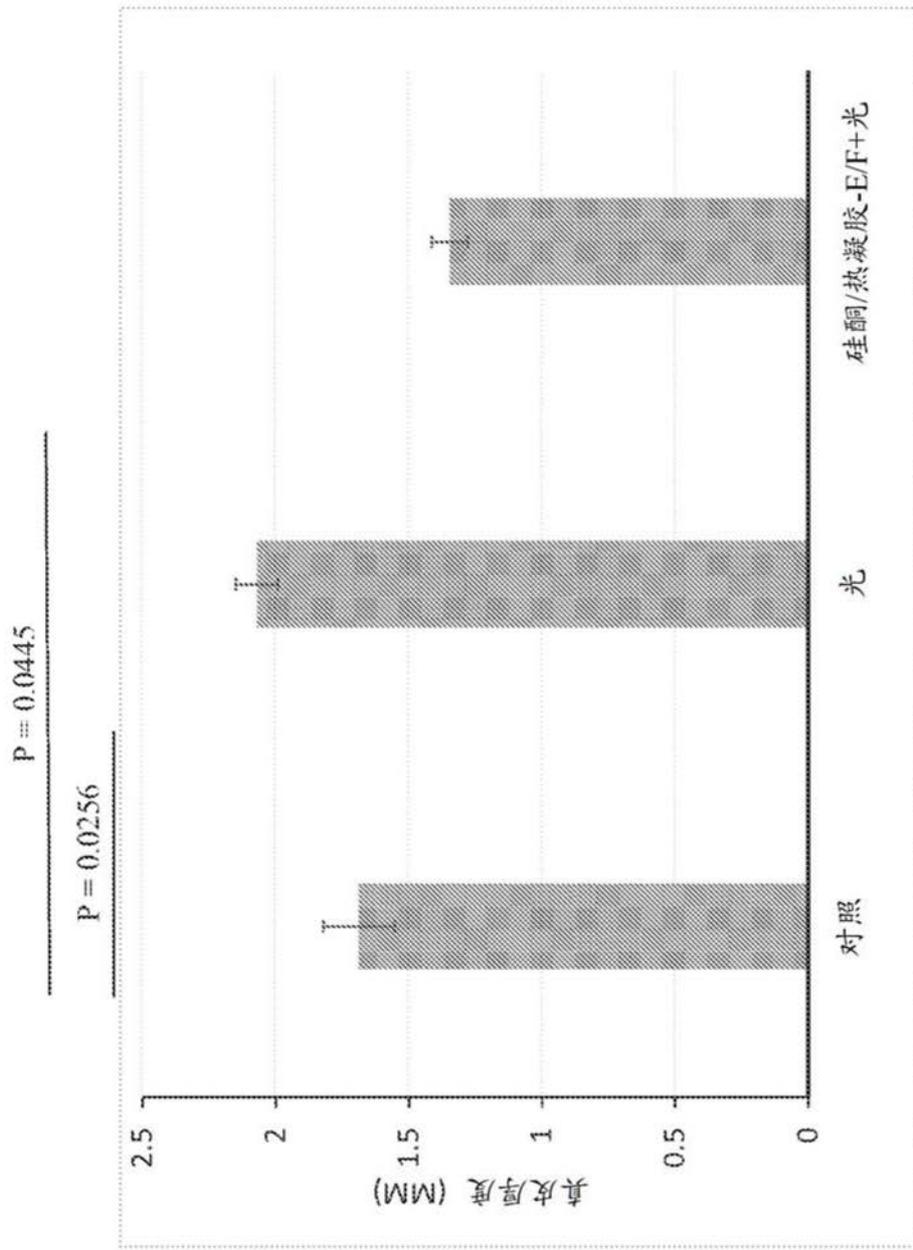


图5

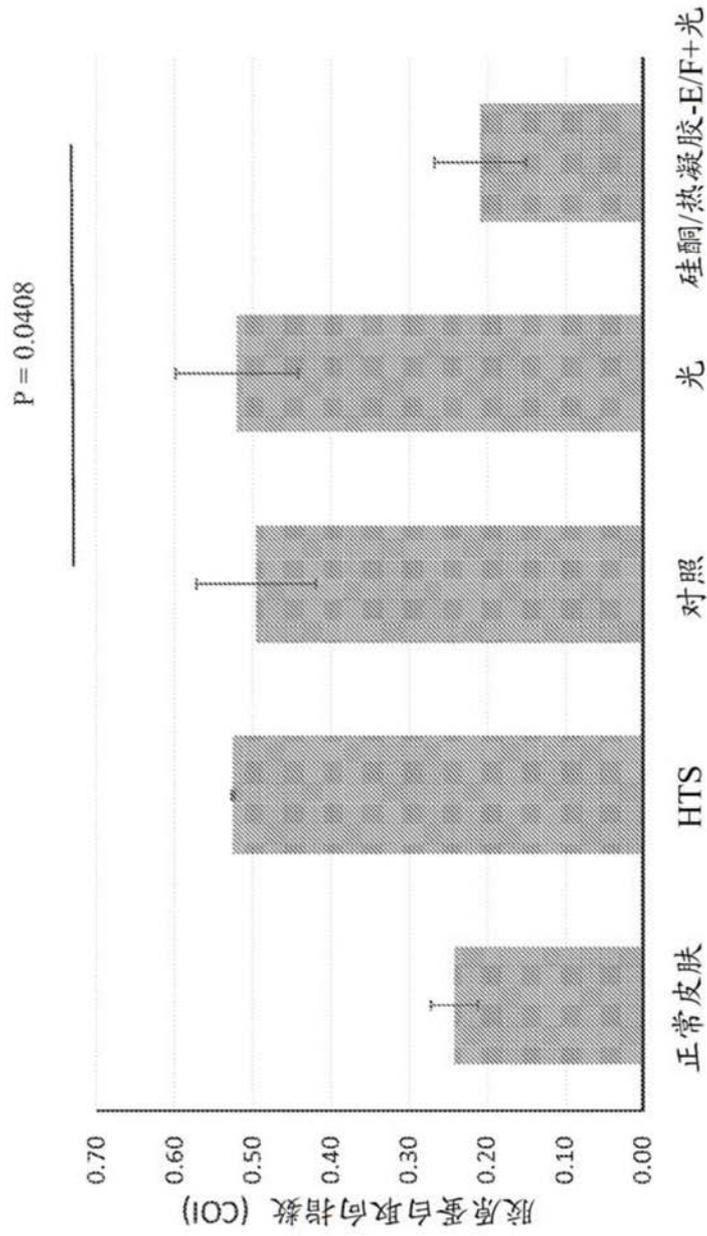


图6