



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0110240
(43) 공개일자 2018년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 41/00 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 41/0057 (2013.01)
A61K 8/498 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7028357(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년09월13일
심사청구일자 2018년10월01일
(62) 원출원 특허 10-2015-7006411
원출원일자(국제) 2013년09월13일
심사청구일자 2018년09월12일
(85) 번역문제출일자 2018년10월01일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2013/000786
(87) 국제공개번호 WO 2014/040176
국제공개일자 2014년03월20일
(30) 우선권주장
61/701,502 2012년09월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
클록스 테크놀로지스 인크.
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 보울 아르
만 프라피에 275
(72) 발명자
루피스 니콜라스
그리스 지알-145 62 아테네 키피시아스 228 애비
뉴
피에르갈리니 레미지오
이탈리아 아이-63038 그로타마레 비아 볼로냐 11
(74) 대리인
방해철, 김용인

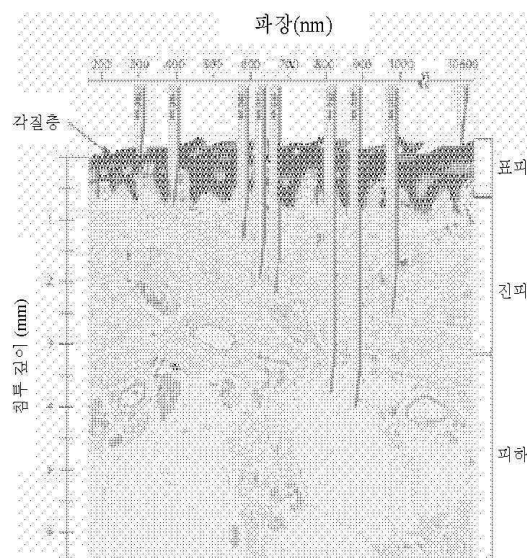
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 생체 광자성 용도를 위한 발색단 조합

(57) 요약

본 발명은 광선요법에서 유용한 생체 광자성 조성물 및 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 생체 광자성 조성물은 적어도 2개의 크산텐 염료를 포함한다. 본 발명의 생체 광자성 조성물 및 방법은 상처 치유 및 피부 재생을 촉진할 뿐만 아니라 여드름 치료 및 기타 피부 질환 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61N 5/06 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
A61K 2800/434 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/701,510 2012년09월14일 미국(US)
 61/701,513 2012년09월14일 미국(US)
 61/766,611 2013년02월19일 미국(US)
 13/830,488 2013년03월14일 미국(US)
 1307157.6 2013년04월19일 영국(GB)
 PCT/CA2013/000395 2013년04월19일 캐나다(CA)
 61/873,791 2013년09월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

타겟 조직에 국소 적용하기 위한 에오신 및 플루오레세인을 포함하는 생체 광자성 조성물로서, 에오신 및 플루오레세인이 조성물의 중량 당 0.001-0.5%의 농도로 조성물 내에 존재하는 생체 광자성 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
로즈 벵갈을 추가로 포함하는 생체 광자성 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
에리트로신을 추가로 포함하는 생체 광자성 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,
빛에 의한 활성화는 에오신과 플루오레세인 사이의 에너지 전달 폭등을 유도하는 생체 광자성 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,
에오신 및 플루오레세인이 조성물의 중량 당 0.001-0.1% 또는 0.001-0.01%의 농도로 조성물에 존재하는 생체 광자성 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,
산화제를 추가로 포함하는 생체 광자성 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,
산화제는 과산화수소, 과산화요소 및 과산화벤조일로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생체 광자성 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,
히알루론산, 글루코사민 및 알란토인으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료 인자를 추가로 포함하는 생체 광자성 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,
에오신은 에오신 Y인 생체 광자성 조성물.

청구항 10

MMP1, MMP3, MMP8, MMP10, MCP-2, IL-1R4/ST2, ENA78 및 TNF α 중 임의의 하나의 발현을 조절함으로써 조직 복

구를 촉진하기 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

청구항 11

생체 광자성 조성물을 타겟 피부 조직에 국소 적용하고;

에오신, 플루오레세인 또는 둘 다의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 생체 광자성 조성물을 조사함으로써 피부 질환의 치유 또는 피부 재생을 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

청구항 12

생체 광자성 조성물을 여드름을 앓고 있는 타겟 피부 조직에 국소 적용하고;

에오신, 플루오레세인 또는 둘 다의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 생체 광자성 조성물을 조사함으로써 여드름을 치료하기 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

청구항 13

생체 광자성 조성물을 타겟 피부 조직에 국소 적용하고;

에오신, 플루오레세인 또는 둘 다의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 생체 광자성 조성물을 조사함으로써 염증을 감소시키기 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

청구항 14

생체 광자성 조성물을 치주낭에 국소 적용하고;

에오신, 플루오레세인 또는 둘 다의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 생체 광자성 조성물을 조사함으로써 콜라겐 형성을 촉진하거나 혈관 신생을 촉진하기 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

청구항 15

생체 광자성 조성물을 타겟 피부 조직에 국소 적용하고;

에오신, 플루오레세인 또는 둘 다의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 생체 광자성 조성물을 조사함으로써 흉터 형성을 감소시키기 위한 제 1 항에 따른 생체 광자성 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 살아있는 조직의 생체 광자성 치료를 위한 국소 생체 광자성 조성물 및 생체 광자성 조성물의 사용 방법을 제공한다. 생체 광자성 치료는 피부 재생; 상처 치유, 흉터 제거와 흉터의 최소화를 포함하는 조직 복구; 여드름 등의 피부 상태의 치료; 및 치주염의 치료를 포함할 수도 있다.

배경 기술

[0002] 최근 광선요법(phototherapy)은 수술, 치료 및 검사에 사용하기 위해 의료, 화장품 및 치과 분야 모두에서 광범위한 응용 범위를 갖는 것으로 인지되어 왔다. 예를 들어, 광선요법은 암 및 종양을 치료하고, 피부 상태를 치료하고, 항균 치료로서 표적 부위를 소독하고, 상처 치유를 촉진하기 위해 개발되었다.

[0003] 알려진 광선요법 기술은 질환 또는 손상된 조직에 감광제 또는 발색단의 전신 투여 또는 흡수한 후, 활성화 광을 위치 특이적으로 적용하는 것과 연관되는 광 역학 치료를 포함한다. 발광 다이오드 (LED) 또는 형광 램프 또는 레이저를 사용해서 특정 파장에서 광 단독으로 타겟 조직에 사용하는 다른 유형의 광선 요법을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 광선요법에서 유용한 새롭고 개선된 조성물과 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

과제의 해결 수단

- [0005] 본 발명은 살아있는 조직의 생체 광자성 치료를 위한 국소 생체 광자성 조성물 및 생체 광자성 조성물의 사용 방법을 제공한다. 생체 광자성 치료는 피부 재생; 상처 치유, 흉터 제거와 흉터의 최소화를 포함하는 조직 복구; 여드름 등의 피부 상태의 치료; 및 치주염의 치료를 포함할 수도 있다.
- [0006] 본 발명의 생체 광자성 조성물은 겔화제 및 적어도 두 가지 크산텐 염료를 포함하는데, 여기서 제 1 크산텐 염료는 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % 중첩하는 발광 스펙트럼을 가진다. 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는, 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가진다.
- [0007] 크산텐 염료의 특별히 유용한 조합들은 다음을 포함하지만, 이들에만 한정되지 않는다: 플루오레세인 (Fluorescein) + 에오신 Y; 플루오레세인 + 에오신 Y + 로즈 벵갈 (Rose bengal); 플루오레세인 + 에오신 Y + 플록신 B(Phloxine B); 에오신 Y + 로즈 벵갈; 에오신 Y + 플록신 B; 플루오레세인 + 에리트로신 B + 에오신 Y; 에오신 Y + 에리트로신; 에오신 Y + 에리트로신 B + 로즈 벵갈; 에오신 Y + 에리트로신 B + 플록신 B; 플루오레세인 + 에오신 Y + 에리트로신 B + 로즈 벵갈; 및 플루오레세인 + 에오신 Y + 에리트로신 B + 플록신 B.
- [0008] 겔화제는 흡습성 물질을 포함할 수도 있다. 추가적 또는 대안적으로, 겔화제는 또한 친수성 중합체, 수화된 중합체 또는 지질일 수도 있다. 특정 실시예들에서, 겔화제는 하나 이상의 글리세린, 글리콜, 에컨대 프로필렌 글리콜, 폴리아크릴산 중합체, 히알루론산, 황산 글루코사민 또는 젤라틴을 포함한다.
- [0009] 특정 실시예에서, 상기 겔화제는 약 20,000-80,000, 20,000-100,000, 25,000-90,000, 30,000-80,000, 30,000-70,000, 30,000-60,000, 25,000-40,000 cP의 점도를 갖는 고분자량, 가교된 폴리아크릴산 중합체이다. 특정 실시예에서, 상기 가교된 폴리아크릴산 중합체는 카보폴® 71G NF, 971P NF, 974P NF, 980 NF, 981 NF, 5984 EP, ETD 2020NF, Ultrez 10 NF, 934 NF, 934P NF, 940 NF, 941 NF, 또는 1342 NF로 이루어지지만 이들에만 한정되지 않는 그룹으로부터 선택된 카보머이다.
- [0010] 특정 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 실질적으로 투명/반투명하다. 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 460 nm에서 적어도 70% 투명도를 가진다. 기타 실시예들에서, 상기 조성물은 460 nm에서 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 투명도를 갖는다.
- [0011] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 액체, 겔, 반고체, 크림, 폼, 로션, 오일, 연고, 페이스트, 현탁액, 또는 에어로졸 스프레이이다.
- [0012] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 투명한 불투과성 멤브레인, 또는 가스 투과는 허용하고 액체는 그렇지 않은 통기성 멤브레인에 캡슐화된다. 상기 멤브레인은 지질을 포함할 수도 있다.
- [0013] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 산소 방출제를 더 포함한다. 몇몇 실시예에서, 상기 산소 방출제로는 과산화수소, 과산화요소, 과산화벤조일, 분자 산소 또는 물을 포함한다. 상기 산소 방출제가 과산화물일때, 0.5-6중량% H₂O₂ (또는 그 등가물), 0.5-5.5%, 0.5-5.0%, 0.5-4.5%, 0.5-4.0%, 0.5-3.5%, 0.5-3.0%, 0.5-2.5%, 0.5-2%, 0.5-1.5%, 또는 0.5-1.0%로부터 6% H₂O₂ 미만 값으로 존재할 수도 있다.
- [0014] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 광 조사 후 상당량의 열을 생성하지 않는다. 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물에 의해 방출된 에너지는 조직 손상을 야기하지 않는다.
- [0015] 특정 실시예에서, 상기 제 1 및 제 2 크산텐 염료는 상기 조성물 중량 기준 약 0.001-0.5% 양으로 조성물 내에 존재한다.
- [0016] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 패드, 드레싱, 직물 또는 비직조 직물 기타 등등 같은 소재로 적용되거나 함침될 수도 있다. 상기 함침된 소재는 마스크 (예, 얼굴 마스크) 또는 드레싱으로 사용될 수도 있다.
- [0017] 특정 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 상기 조성물 내부 또는 인접해서 적어도 하나의 도파관을 더 포함한다. 상기 도파관은 광을 전송 및/또는 방출할 수 있는 소재로 만들어진 입자, 섬유 또는 미세섬유 망일 수 있다.
- [0018] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 실리카, 태닝제, 또는 비-형광 염료를 포함하지 않는다.

- [0019] 또한 본 발명은 살아 있는 조직의 생체 광자성 치료를 위한 본 발명 조성물의 용도들 및 방법들을 제공한다.
- [0020] 따라서, 몇몇 측면에서, 적어도 제 1 크산텐 염료 및 제 2 크산텐 염료를 포함하는 생체 광자성 조성물을 상처에 적용하는 단계로서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가지는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물을 상기 제 1 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 조사하는 단계를 포함하는, 상처에 생체 광자성 치료를 제공하는 방법이 제공된다.
- [0021] 상처에 생체 광자성 치료를 제공하는 방법의 몇몇 실시예에서, 상기 방법은 상처 치유를 촉진한다. 본 방법의 특정 실시예들에서, 본원에서 설명하듯이 상기 상처는 예컨대 만성 또는 급성 상처들, 예컨대 당뇨병 발 궤양, 압박 궤양, 정맥 궤양 또는 절단을 포함한다. 상처에 생체 광자성 치료를 제공하는 방법의 몇몇 실시예에서, 상기 방법은 흉터 조직의 형성 감소를 촉진한다. 특정 실시예들에서, 치료는 1주, 1일에 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회, 또는 임의의 기타 빈도로 상처 내 또는 그 위에 가해질 수 있다. 총 치료 시간은 1주 2주, 3주 4주, 5주 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 또는 적절하다고 판단되는 임의의 기타 기간일 수 있다.
- [0022] 다른 측면들에서, 적어도 제 1 크산텐 염료 및 제 2 크산텐 염료를 포함하는 생체 광자성 조성물을 피부 조직에 적용하는 단계로서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가지는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물을 상기 제 1 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 조사하는 단계를 포함하는, 여드름의 생체 광자성 치료를 위한 방법이 제공된다. 특정 실시예들에서, 생체 광자성 여드름 치료를 위한 방법은 1주, 1일에 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회, 또는 임의의 기타 빈도로 얼굴 위 등의 피부 조직에 가해질 수 있다. 총 치료 시간은 1주 2주, 3주 4주, 5주 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 또는 적절하다고 판단되는 임의의 기타 기간일 수 있다. 특정 실시예들에서, 얼굴은 분리 영역들(뺨, 이마)로 분할될 수도 있고, 각각의 영역을 별개로 치료할 수도 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 제 1 부분에 국소적으로 적용하고, 그 부분을 광 조사하고 나서, 생체 광자성 조성물은 제거될 수도 있다. 그런 다음 조성물은, 제 2 부분에 적용되고, 조사되고, 제거된다. 마지막으로, 조성물은 제 3 부분에 적용되고, 조사되고, 제거된다.
- [0023] 여드름 또는 상처를 치료하기 위해 개시된 방법들은 생체 광자성 치료 이전, 도중 또는 이후, 예를 들어, 전신 또는 국소용 약물을 투여하는 단계를 더 포함할 수도 있다. 약물은 항생제, 호르몬 치료, 여드름이나 상처를 치료하는 데 도움이 될 수 있는 임의의 기타 약제학적 제제일 수도 있다. 국소적 생체 광자성 치료와 함께 전신 치료의 조합은 전신 치료 시간의 지속 시간을 감소시킬 수 있다.
- [0024] 다른 측면들에서, 적어도 제 1 크산텐 염료 및 제 2 크산텐 염료를 포함하는 생체 광자성 조성물을 타겟 피부 조직에 적용하는 단계로서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가지는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물을 상기 제 1 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 조사하는 단계를 포함하는, 피부 질환의 생체 광자성 치료를 위한 방법이 제공된다.
- [0025] 다른 측면들에서, 적어도 제 1 크산텐 염료 및 제 2 크산텐 염료를 포함하는 생체 광자성 조성물을 타겟 피부 조직에 적용하는 단계로서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가지는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물을 상기 제 1 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 조사하는 단계를 포함하는, 피부 재생을 촉진하기 위한 방법이 제공된다.
- [0026] 다른 측면들에서, 적어도 제 1 크산텐 염료 및 제 2 크산텐 염료를 포함하는 생체 광자성 조성물을 치주낭에 적용하는 단계로서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 50-60%, 55-65% 또는 60-70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 가지는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물을 상기 제 1 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩되는 파장을 갖는 빛으로 조사하는 단계를 포함하는, 치주 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다.
- [0027] 다른 측면들에서, 피부 질환 치료, 상처 치료 또는 피부 재생, 치주염 치료를 위해서 적어도 제 1 및 제 2 형광 발색단 사이에 에너지 전달의 폭등을 이용해서, 전자기 스펙트럼의 가시광 범위 내의 광을 흡수 및/또는 방출하는 방법이 제공된다. 본 발명 방법들 및 본 발명의 조성물들은 또한 진균 및 바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수도 있다.

[0028] 본 발명의 임의의 방법의 특정 실시예들에서, 생체 광자성 조성물은 생체 광자성 조성물이 활성화되는 치료 당 임의의 시간, 예컨대 1 내지 30 분 동안 조사된다. 생체 광자성 조성물로부터 광원의 거리는 생체 광자성 조성물 및/또는 피부 조직에 적합한 광 출력 밀도를 제공할 수 있는 거리, 예컨대, 5, 10, 15 또는 20 cm 일 수 있다. 생체 광자성 조성물은 임의의 적절한 두께로 국소적으로 적용된다. 일반적으로, 생체 광자성 조성물은 적어도 약 2mm, 약 2mm 내지 약 10mm의 두께로 피부 또는 상처에 국소적으로 적용된다.

[0029] 특정 실시예들에서, 본 발명의 방법은 생체 광자성 조성물을 적어도 30 초, 2 분, 3 분, 5 분, 7 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 또는 30 분 동안 조사하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 적어도 3 분 동안 조사된다.

[0030] 본 발명의 방법의 특정 실시예들에서, 상기 생체 광자성 조성물은 광 적용 이후 치료 부위로부터 제거된다. 따라서, 상기 생체 광자성 조성물은 적용 후 적어도 30 초, 2 분, 3 분, 5 분, 7 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 또는 30 분 이내에 치료 부위로부터 제거된다. 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 적어도 3 분 동안 조사된다. 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 치료 부위에 상기 생체 광자성 조성물을 적용한 후 적어도 3 분 동안 후에 제거된다.

[0031] 특정한 기타 실시예들에서, 상기 생체 광자성 조성물은 최대 1, 2 또는 3 주 동안 적소에 보존되고, 다양한 간격으로 주변 광을 포함할 수도 있는 광으로 조사된다. 이 경우에, 상기 조성물은 노광 사이에 덮개로 차단될 수도 있다. 예를 들면, 상기 생체 광자성 조성물은 드레싱에 잠길 수도 있고, 상처 내부나 위에 위치할 수도 있고, 연장된 기간 동안(예, 1일 초과) 그 자리에 남겨질 수도 있다.

발명의 효과

[0032] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 피부의 다양한 층에서의 광의 흡수를 나타낸다(Samson 등, *Evidence Report/Technology Assessment* 2004, 111, pages 1-97).

도 2는 스토크스 이동(Stokes' shift)을 예시한다.

도 3은 공여자 및 수용자 발색단의 흡광 및 발광 스펙트럼을 나타낸다. 수용자 발색단의 흡광 스펙트럼과 공여자 발색단의 발광 스펙트럼 사이의 스펙트럼 중첩이 또한 도시되어 있다.

도 4는 공여자 방출과 수용자 흡수 사이에 연관된 결합 전이를 예시한 야블론스키(Jablonski) 개략도이다.

도 5a 및 5b는 카바마이드 겔(실시예 1) 속의 전부, 각각 (i) 약 0.09 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염, (ii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) 약 0.09 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염과 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 6a 및 6b는 수성 용액(실시예 2) 속의 전부, 각각 (i) 0.18 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, (ii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) 약 0.18 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염과 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 7a 및 7b는 12% 카바마이드 겔(실시예 3) 속의 전부, 각각 (i) 0.25mg/mL 최종농도의 플록신 B, (ii) 약 0.05 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) 플록신 B (0.25mg/mL) 및 에오신 Y (0.05 mg/mL)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 8a 및 8b는 수성 용액(실시예 4) 속의 전부, 각각 (i) 0.25mg/mL 최종농도의 플록신 B, (ii) 약 0.08 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) 플록신 B (0.25mg/mL) 및 에오신 Y (0.08 mg/mL)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 9a 및 9b는 12% 카바마이드 겔(실시예 5) 속의 전부, 각각 (i) 약 100 μ g/g 최종농도의 플루오레세인, (ii) 약 100 μ g/g 농도의 플록신 B, 및 (iii) 플루오레세인 (100 μ g/g) 및 플록신 B (100 μ g/g)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 10a 및 10b는 12% 카바마이드 겔(실시예 6) 속의 전부, 각각 (i) 약 100 μ g/g 최종농도의 플루오레세인, (ii) 약 100 μ g/g 농도의 로즈 벵갈, 및 (iii) 플루오레세인 (100 μ g/g) 및 플록신 B (100 μ g/g)의 혼합물의 흡광 및 발

광 스펙트럼이다.

도 11a 및 11b는 12% 카바마이드 겔 (실시예 7) 속의 전부, 각각 (i) 0.305 mg/mL 최종농도의 에오신 Y, (ii) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, 및 (iii) 에오신 Y (0.305mg/mL) 및 로즈 벵갈 (0.085 mg/mL)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다.

도 12는 시너지 방식으로 에오신 Y과 로즈 벵갈이 작용함을 보여준다(실시예 8).

도 13a 및 13b는 (i) 플루오레세인 + 에오신 Y(도 11a), 및 (ii) 에오신 Y + 로즈 벵갈(도 11b)을 포함하는 조성물들의 시간이 지남에 따른 형광 방출(출력 밀도)을 보여준다(실시예 9).

도 14a 및 14b는 카바마이드 겔 속의, 각각 (i) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, (ii) 약 0.44 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, 및 (iii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) (i), (ii), (iii)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다(실시예 10).

도 15a 및 15b는 수성 용액 속의, 각각 (i) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, (ii) 약 0.44 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, 및 (iii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) (i), (ii), (iii)의 혼합물의 흡광 및 발광 스펙트럼이다(실시예 11).

도 16는 실시예 12 및 13에서 테스트한 조성물로부터 방출되는 광의 시간에 따른 세기를 나타낸 발광 스펙트럼이다.

도 17a 및 17b는 조성물 내 에오신(위) 및 플루오레세인(아래)으로부터 방출된 형광의 에너지 밀도가 발색단 농도가 증가하면서 급격히 증가하지만, 추가 농도 증가에 따라 느려져서 안정기에 이르는 한편, 농도가 증가함에 따라 활성화 광은 감소한다(실시예 15).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

(1) 개요

본 발명은 하나에서 다른 것으로 에너지를 전달할 수 있는 적어도 두 가지 광활성 발색단을 포함하는 조성물 및 예를 들어 상처 치유를 비롯한 조직 복구를 촉진하기 위해 이러한 조성물로 조직을 치료하거나, 피부 재생 등을 위한 화장품 처리, 여드름 등의 피부 질환 치료, 및 치주염 치료에 유용한 방법들을 제공한다.

(2) 정의

계속해서 본 발명의 더욱 상세하게 개시하기 전에, 본 발명은 특정 조성물들 또는 공정 단계들에 제한되지 않으며, 예를 들어 변경될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "한", "일" 및 "그것"은 문맥에서 달리 언급하지 않는 한 복수 인용을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 주어진 값 또는 범위의 문맥에서 "약"이란 용어는 상기 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는 5% 이내의 값 또는 범위를 지칭한다.

본원에서 사용되는 경우 "및/또는"은 기타 특징부 또는 구성성분의 유무에 따라 2개의 명시된 특징부 또는 구성성분 각각의 구체적인 개시내용으로서 받아들여져야 한다는 것을 본원에서 주목하는 것이 편리하다. 예를 들어 "A 및/또는 B"는 각각이 본원에서 개별적으로 개시된 것과 같이 (i) A, (ii) B 및 (iii) A 및 B 각각의 구체적인 개시내용으로서 받아들여져야 한다.

"생체 광자성"은 생물학적으로 연관된 상황에서 광자를 생성, 조작, 검출 및 적용하는 것을 의미한다. 다시 말해, 생체 광자성 조성물들은 주로 광자를 생성하고 조작하는 것으로 인해 이들의 생리학적 효과를 발휘한다. "생체 광자성 조성물"은 생물학적으로 연관된 적용을 위해 광에 의해 활성화되어서 광자(photon)를 생성할 수도 있는 본원에 개시된 바와 같은 조성물이다.

"국소 조성물"이란 조성물이 피부, 점막, 질, 구강, 상처 등과 같은 체표면에 적용된다는 것을 의미한다. 국소 조성물은 크림, 겔, 연고, 로션, 가루(levigate), 용액, 생체 접착제, 고약, 우유를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 형태일 수도 있다. 국소 조성물은 예컨대 패드, 시트, 직물 또는 섬유, 드레싱, 스프레이, 현탁액, 폼 등과 같은 소재를 함침할 수도 있다.

"발색단", "광 활성화제" 및 "광활성제"란 용어는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 발색단은 광 조사에 의해 접촉되는 경우에 광을 흡수할 수 있는 화학적 화합물, 예컨대 크산텐 염료를 의미한다. 상기 발색단은 빠르

게 광여기(photoexcitation)를 겪고, 이어 이의 에너지를 다른 분자로 전달할 수 있거나 이를 광으로서 방출할 수 있다.

[0043] 용어가 여기에서 상호 교환적으로 사용되는 "산화제", "산화 제제" 또는 "산소 방출제"는 산소 원자를 쉽게 전달하고 다른 화합물을 산화시키는 화학적 화합물을 의미한다. 그것은 분자 산소뿐만 아니라, 물, 과산화물 등과 같은 산소 함유 화합물을 포함한다.

[0044] "광 퇴색"은 발색단의 광화학적 파괴를 의미한다.

[0045] "활성 광"이란 용어는 특정 광원(예를 들어, 램프, LED, 또는 레이저)으로부터 방출되고 물질(예를 들어, 상술한 발색단 또는 광활성제)에 의해 흡수될 수 있는 광 에너지를 의미하는 것으로 의도된다. 바람직한 실시예에서, 상기 활성 광은 가시광이다.

[0046] "상처"는, 예를 들어 급성 상처, 아급성 상처, 지연된 상처 또는 치유하기 어려운 상처, 및 만성 상처를 포함하는, 임의의 조직에 대한 상처를 의미한다. 상처의 예는 개방 또는 폐쇄형 상처 둘 모두를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상처로는, 예를 들어, 화상, 절개, 절제, 병소, 열상, 찰과상, 천공 또는 관통창, 외과적 창상, 타박상, 혈종, 압박 손상, 궤양(예를 들어, 압박 궤양, 정맥 궤양, 압박 궤양 또는 당뇨병 궤양), 치주염(치주 조직의 염증), 및 충상에 의해 야기된 상처를 들 수 있다.

[0047] "상처 치유"는 상처의 봉합, 만성 창상 활성화, 또는 흉터 형성 최소화를 포함하여 조직 복구를 촉진하거나 가속하는 것을 의미한다.

[0048] "피부 재생"은 하나 이상의 피부 노화 징후를 감소시키거나, 줄이거나, 지연시키거나 반전시키는 공정을 의미한다. 예를 들어, 일반적인 피부 노화 징후로는 잔주름 또는 주름의 발생, 얇고 투명한 피부, 하부 지방의 손실(손 및 목에 대한 견고함의 현저한 손실뿐만 아니라 움푹 들어간 뺨 및 안와를 초래함), 골 손실(골 손실로 인한 피부에서 뼈가 소실되도록 하며, 이는 피부 처짐을 야기함), 건성 피부(가려울 수 있음), 피부를 식히기에 충분한 땀을 흘리지 못함, 원치 않는 얼굴의 털, 주근깨, 검버섯, 거미 정맥, 거칠고 가죽 같은 피부, 당겼을 때 사라지는 미세 주름, 늘어진 피부, 또는 얼룩진 안색을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명에 따르면, 상기 노화 징후들 중 하나 이상은 본 발명의 조성물들 및 방법들에 의해 감소되거나, 줄어들거나, 지연되거나, 심지어는 반전될 수 있다.

[0049] (3) 생체 광자성 조성물

[0050] 본 발명은 생체 광자성 조성물들을 제공한다. 생체 광자성 조성물들은 넓은 의미에서, 광에 의해 활성화되는 발색단(들)을 포함하고, 광 에너지의 분산을 가속화하여, 광이 그 자신에 대한 치료 효과를 지속하는 것을 초래하고, 및/또는 상기 조성물에 함유된 기타 약제의 광화학적 활성화(예를 들어, 산소 방출제가 상기 조성물 내에 존재하거나 치료부위에 존재하는 경우에 이 같은 화합물의 분해 결과, 일중항 산소와 같은 산소 라디칼의 형성을 초래함)를 초래하는 조성물들이다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은, 발색단으로서 적어도 두 가지 크산텐 염료를 포함한다.

[0051] 발색단이 특정한 파장을 갖는 광자를 흡수하는 경우, 여기된다. 이는 불안정한 상태이며, 상기 분자는 바닥상태로 되돌아가려고 하며, 과량의 에너지를 잃게 된다. 몇몇 발색단에 있어서, 상기 바닥상태로 다시 회귀하는 경우에 과량의 에너지를 광으로써 방출하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 공정은 형광이라 지칭된다. 방출된 형광의 피크 파장은 전환 과정에서 에너지의 손실로 인해 흡수 파장에 비해 긴 파장을 향해 이동한다. 이러한 공정은 '스토크스 이동'이라고 칭하며, 도 2에 도시되어 있다. 적정 환경에서 (예, 생체 광자성 조성물에서) 이러한 에너지의 대부분은 상기 조성물의 기타 구성성분으로 전달되거나, 치료 부위에 직접 전달된다.

[0052] 이론에 결부되지 않는 한, 광 활성화된 발색단에 의해 방출된 형광 광은 펨토초(femtosecond), 피코초(picosecond) 또는 나노초(nanosecond) 방출 특성으로 인해 치료 특성을 가질 수 있는 것으로 여겨지며, 상기 방출 특성은 생물 세포 및 조직에 의해 인지될 수 있어, 바람직한 생체 조절을 초래할 수 있다. 게다가, 방출된 형광 광은 활성화 광보다 더 긴 파장을 가지며, 그 결과 조직 내로 더 깊이 침투한다. 몇몇 실시예에서 상기 조성물을 통과하는 활성화 광을 포함한 이 같이 광범위한 파장에 의한 조직의 조사는 세포 및 조직에 대한 상이하고 상보적인 효과를 가질 수 있다. 게다가, 광 활성화된 발색단에 의한 산소 종(예, 일중항 산소)의 생성은, 예를 들어 생물막의 제거, 피사 조직의 절제, 또는 압력 자극의 제공에 의해 이것이 적용된 조직에 대해 물리적 영향을 미칠 수 있는 조성물 내에서 미세 버블링(micro-bubbling)을 야기하도록 본 발명자들에 의해 관찰되었다. 생물막(biofilm)은 또한 본 발명의 조성물에 의한 처리 이전에 상기 생물막을 약화시키기 위해 산

소 방출제로 전-처리될 수 있다.

[0053] 또한, 형광 빛을 방출하기 위해 조성물의 발색단을 사용하는 것은 LED나 레이저 등의 광원을 사용하는 것보다 훨씬 더 큰 정도로 방출된 빛을 미세 조정할 수 있는 능력을 제공하는 것으로 생각된다. 예를 들어, 필요한 요법 또는 치료에 따라, 발색단은 방출된 광의 출력 밀도를 제어하는 데 사용되는 그들의 방출된 광 파장, 및 적절한 농도에 따라 선택될 수도 있다.

[0054] 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 실질적으로 투명/반투명하고 및/또는 상기 조성물 내로의 광 소실 및 상기 조성물을 통한 광 소실을 허용하기 위해 높은 광투과율을 갖는다. 이러한 방식으로, 상기 조성물 하부의 조직 영역은 상기 조성물에 의해 방출된 형광 광, 및 상기 조성물을 활성화하기 위해 이를 조사하는 광, 두 가지 모두로 처리될 수 있다. 상기 생체 광자성 조성물의 투과율(%)은, 예를 들어 퍼킨-엘머 람다(Perkin-Elmer Lambda) 9500 시리즈인 UV 가시광선 분광 광도계를 이용하여 250nm 내지 800nm의 파장 범위에서 측정될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본원에서 개시한 조성물의 투과율은 460 nm에서 측정된다.

[0055] 투과율은 두께에 의존하기 때문에, 분광 광도계에 탑재하기 전에 각각의 샘플의 두께를 캘리퍼스 측정할 수 있다. 투과율 값은 하기에 따라 100 mm (또는 임의의 두께)의 두께로 정규화될 수 있다 :

$$F_{T,corr}(\lambda, t_2) = [e^{-\tau(\lambda)t_1}]^{t_2/t_1} = [F_{T,corr}(\lambda, t_1)]^{t_2/t_1},$$

[0056]

[0057] 이때, t_1 =실제 시편 두께, t_2 =투과율 측정값들을 정규화할 수 있는 두께.

[0058] 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 460 nm에서 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 또는 85% 초과 투명도 또는 반투명도를 갖는다. 몇몇 실시예에서, 상기 투명도는 460 nm에서 70%, 460 nm에서 86%, 460 nm에서 87%, 460 nm에서 88%, 460 nm에서 89%, 460 nm에서 90%, 460 nm에서 91%, 460 nm에서 92%, 460 nm에서 93%, 460 nm에서 94%, 460 nm에서 95%, 460 nm에서 96%, 460 nm에서 97%, 460 nm에서 98% 또는 460 nm에서 99%를 초과한다.

[0059] 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 국소적 사용을 위한 것이다. 이들 조성물들은 조성물을 구성하는 성분에 기초하여 설명될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 조성물은 기능적 및 구조적 성질을 가지고 있고, 이러한 성질은 조성물을 정의하고 설명하는 데 사용될 수도 있다. 본 발명의 조성물의 개별 구성성분들은 아래와 같이 상세히 설명한다.

[0060] (a) 발색단

[0061] 본 발명의 생체 광자성 국소 조성물들은 적어도 두 가지 크산텐 염료를 발색단으로서 포함한다. 크산텐 염료를 조합하면, 조합된 염료 분자의 광 흡수가 증가할 수 있고, 흡광 및 생체 광조절 선택성이 향상될 수 있다. 이는 새로운 광감제 및/또는 선택적 크산텐 염료 혼합물을 생성하는 많은 가능성을 창출한다.

[0062] 이 같은 복수 크산텐 염료 조성물이 적절한 파장의 광에 의해 조사되어서 크산텐 염료 중 적어도 하나를 활성화하는 경우, 크산텐 염료 사이에서 에너지 전달이 일어날 수 있다. 공명 에너지 전달로 공지된 이러한 공정은 광물리적 공정으로, 이를 통해 여기된 '공여자' 크산텐 염료 (본원에서 제 1 크산텐 염료로도 지칭됨)이 이의 여기 에너지를 '수용자' 크산텐 염료 (본원에서 제 2 크산텐 염료로도 지칭됨)으로 전달한다. 공명 에너지 전달의 효율 및 지향성은 공여자 및 수용자 크산텐 염료의 스펙트럼 특성에 의존한다. 특히, 크산텐 염료 사이의 에너지 흐름은 흡광 및 발광 스펙트럼의 상대적인 위치 및 형태를 반영하는 스펙트럼 중첩에 의존한다. 에너지 전달이 일어나기 위해, 상기 공여자 크산텐 염료의 발광 스펙트럼은 바람직하게는 상기 수용자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩해야 한다(도 3).

[0063] 에너지 전달은 공여자 방출의 감소 또는 켄칭(quenching), 및 또한 수용자 방출 세기의 증가에 의해서 수반된 여기 상태 수명의 감소를 통해 그 자체가 증명된다. 도 4는 공여자 방출과 수용자 흡수 사이에 연관된 결합 전이를 예시한 야블론스키 도면이다.

[0064] 에너지 전달 효율을 향상시키기 위해, 상기 공여자 크산텐 염료는 광자를 흡수하고 광자를 방출하는 양호한 능력을 가질 수 있다. 더욱이, 상기 공여자 크산텐 염료의 발광 스펙트럼과 상기 수용자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼 사이의 중첩이 더욱 증가할수록 공여자 크산텐 염료는 더욱 양호하게 상기 수용자 크산텐 염료로 에너지를 전달할 수 있는 것으로 사료된다.

- [0065] 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 크산텐 염료 발색단의 흡광 스펙트럼과 적어도 약 80%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는다. 하나의 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 약 20% 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는다. 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1% 내지 10%, 5% 내지 15%, 10% 내지 20%, 15% 내지 25%, 20% 내지 30%, 25% 내지 35%, 30% 내지 40%, 35% 내지 45%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65% 또는 60% 내지 70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는다.
- [0066] 본원에서 사용된 바와 같이, 스펙트럼 중첩(%)은 스펙트럼 전장 1/4에서의 최대치(full-width quarter maximum; FWQM)에서 측정된 수용자 크산텐 염료의 흡광 파장 범위와 공여자 크산텐 염료의 발광 파장 범위의 중첩(%)을 의미한다. 예를 들어, 도 3은 공여자 및 수용자 크산텐 염료들의 정규화된 흡광 및 발광 스펙트럼을 나타낸다. 상기 수용자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼의 스펙트럼 FWQM은 약 60nm(515nm 내지 약 575nm)이다. 상기 수용자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼에 대한 상기 공여자 크산텐 염료의 스펙트럼의 중첩은 약 40nm(515nm 내지 약 555nm)이다. 따라서 상기 중첩(%)은 $40\text{nm}/60\text{nm} \times 100 = 66.6\%$ 로서 산정될 수 있다.
- [0067] 몇몇 실시예에서, 상기 제 2 크산텐 염료는 가시 스펙트럼 범위에 있는 파장에서 흡광한다. 특정 실시예들에서, 상기 제 2 크산텐 염료는 약 50nm 내지 250nm, 25nm 내지 150nm 또는 10nm 내지 100nm의 범위 내에서 상기 제 1 크산텐 염료의 파장 범위보다 상대적으로 긴 흡수 파장을 갖는다.
- [0068] 상기에서 토의된 바와 같이, 본 발명의 조성물들에 대한 광의 적용은 상기 크산텐 염료 사이의 에너지 전달 폭등(cascade)을 초래할 수 있다. 특정 실시예들에서, 이 같은 에너지 전달 폭등은, 예를 들어 상처 부위, 또는 여드름 또는 또 다른 피부 질환으로 감염된 조직을 포함한 표적 조직에서 표피, 진피 및/또는 점막을 투과하는 광자를 제공한다. 몇몇 실시예에서, 이 같은 에너지 전달 폭등은 열의 부수적인 생성에 의해 동반되지 않는다. 몇몇 기타 실시예에서, 상기 에너지 전달 폭등은 조직 손상을 초래하지 않는다.
- [0069] 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 380-800 nm, 380-700 또는 380-600 nm의 파장 등, 가시 광선 범위 내의 파장에서 흡수한다. 다른 실시예들에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200-800 nm, 200-700 nm, 200-600 nm 또는 200-500 nm의 파장에서 흡수한다. 일 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200-600 nm의 파장에서 흡수한다. 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200-300 nm, 250-350 nm, 300-400 nm, 350-450 nm, 400-500 nm, 400-600 nm, 450-650 nm, 600-700 nm, 650-750 nm 또는 700-800 nm의 파장에서 빛을 흡수한다.
- [0070] 특정의 크산텐 염료의 광학 특성은 크산텐 염료의 주변 매질에 따라 변할 수도 있음을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이 특정한 크산텐 염료의 흡광 및/또는 발광 파장 (또는 스펙트럼)은 본 발명의 생체 광자성 조성물에서 측정된 파장 (또는 스펙트럼)에 해당한다.
- [0071] 예시적인 크산텐 염료로는 에오신 B(4',5'-디브로모-2',7'-디니트로-플루오레세인, 2음이온); 에오신 Y; 에오신 Y(2',4',5',7'-테트라브로모-플루오레세인, 2음이온); 에오신(2',4',5',7'-테트라브로모-플루오레세인, 2음이온); 에오신(2',4',5',7'-테트라브로모-플루오레세인, 2음이온) 메틸 에스테르; 에오신(2',4',5',7'-테트라브로모-플루오레세인, 단일 음이온) p-이소프로필벤질 에스테르; 에오신 유도체(2',7'-디브로모-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(4',5'-디브로모-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(2',7'-디클로로-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(4',5'-디클로로-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(2',7'-디요오도-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(4',5'-디요오도-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(트리브로모-플루오레세인, 2음이온); 에오신 유도체(2',4',5',7'-테트라클로로-플루오레세인, 2음이온); 에오신; 에오신 디세틸피리디늄 클로라이드 이온쌍; 에리트로신 B(2',4',5',7'-테트라요오도-플루오레세인, 2음이온); 에리트로신; 에리트로신 2음이온; 에리트로신 B; 플루오레세인; 플루오레세인 2음이온; 플록신 B(2',4',5',7'-테트라브로모-3,4,5,6-테트라클로로-플루오레세인, 2음이온); 플록신 B(테트라클로로-테트라브로모-플루오레세인); 플록신 B; 로즈 벵갈(3,4,5,6-테트라클로로-2',4',5',7'-테트라요오도플루오레세인, 2음이온); 피로닌(pyronin) G, 피로닌 J, 피로닌 Y; 로다민과 같은 로다민 염료에는 4,5-디브로모-로다민 메틸 에스테르를 포함함; 4,5-디브로모-로다민 n-부틸 에스테르; 로다민 101 메틸 에스테르; 로다민 123; 로다민 6G; 로다민 6G 헥실 에스테르; 테트라브로모-로다민 123; 및 테트라메틸-로다민 에틸 에스테르를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0072] 특정 실시예들에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 조성물의 중량 당 약 0.01-40% 존재하고, 상기 제 2 크산텐 염료는 조성물의 중량 당 약 0.001-40% 존재한다. 특정 실시예들에서, 크산텐 염료 중량 당 총 중량은 조성물의 중량 당 약 0.01-40.001%이다. 특정 실시예들에서, 상기 제 크산텐 염료는 조성물의 중량 당 약 0.01-1%, 0.01-

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%, 또는 35-40% 존재한다. 특정 실시예들에서, 상기 제 2 크산텐 염료는 조성물의 중량 당 약 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%, 또는 35-40% 존재한다. 특정 실시예들에서, 크산텐 염료 당 총 중량은 조성물의 중량 당 약 0.5 미만, 0.1% 미만, 0.001-0.1%, 0.01-1%, 0.01-2%, 0.05-2%, 0.001-0.5%, 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%, 또는 35-40.05% 이다. 모든 양은 총 농도의 중량 당 중량 백분율, 등가 중량 또는 부피 양으로 주어진다.

[0073] 특정 실시예들에서, 조성물 내 제 1 및 제 2 크산텐 염료의 농도의 비율은 1 : 1 내지 1 : 1000의 범위이다. 특정 실시예들에서, 에오신 Y : 플루오레세인은 플루오레세인 보다 에오신 Y가 적은 양, 예컨대 1000 : 1 또는 100 : 1 또는 10 : 1 또는 60-80% : 20-40%이 되도록 상대 농도를 가질 수도 있다. 특정 실시예들에서, 에오신 Y 대 로즈 벵갈의 비율은 1 : 1 또는 70-90% : 10-30%이다. 특정 실시예들에서, 플루오레세인 대 에오신 Y 대 로즈 벵갈의 비율은 20-40% : 30-60% : 10-20%일 수 있다. 상기 비율은 주어진 치료 또는 요법을 위해 소망하는 발광 스펙트럼에 따라 맞추어 질 수 있다.

[0074] 일부 실시예에서, 크산텐 염료 조합들은 방출 형광이 광 활성화시, 예를 들어, 약 490 nm 내지 약 800 nm 범위 내의 피크 파장을 갖는 전자기 스펙트럼의 녹색, 황색, 오렌지색, 적색 및 적외선 부분들 중 하나 이상 이내가 되도록 선택된다. 특정 실시예들에서, 방출된 형광은 0.005 내지 약 10 mW/cm², 약 0.5 내지 약 5 mW/cm², 또는 약 0.05 내지 약 2 mW/cm² 사이의 출력 밀도를 갖는다.

[0075] 구체적으로 유용한 크산텐 염료들의 조합들은 다음을 포함하지만 이들에만 한정되지 않는다: 플루오레세인 + 에오신 Y; 플루오레세인 + 에오신 Y + 로즈 벵갈; 플루오레세인 + 에오신 Y + 플록신 B; 에오신 Y + 로즈 벵갈; 에오신 Y + 플록신 B; 에오신 Y + 에리트로신; 플루오레세인 + 에리트로신 B + 에오신 Y; 에오신 Y + 에리트로신 B + 로즈 벵갈; 에오신 Y + 에리트로신 B + 플록신 B; 플루오레세인 + 에오신 Y + 에리트로신 B + 로즈 벵갈; 및 플루오레세인 + 에오신 Y + 에리트로신 B + 플록신 B.

[0076] 이 조합들 중 적어도 일부는 조성물 내에서 특정 농도 비율에서 상승 효과를 가질 것으로 생각된다. 예를 들어, 활성화될 때, 특정 농도 비율에서와 적절한 활성화 광으로, 에오신 Y는 로즈 벵갈, 에리트로신 B 또는 플록신 B에 에너지를 전달할 수 있다. 이러한 전달된 에너지는 이어서 형광으로서 방출되거나, 그리고/또는 반응성 산소 종의 생산에 의해 방출된다 (예컨대 일중항 산소).

[0077] 상승 효과는 개별 발색단과 조성물이 동일한 활성화 빛(실질적으로 동일한 발광 스펙트럼을 갖는 광)에 의해 활성화될 때, 조성물의 개별 발색단들 중 개별 흡광 스펙트럼에 비해 광범위한 파장에 걸쳐 있는 흡광 스펙트럼을 갖는 조성물에 의해 명백할 수도 있다. 이것은 광범위한 활성화 광 파장에 의해, 예컨대, 활성화 광의 정확한 파장에 대한 필요성을 회피하는 백색광에 의해, 활성화되는 능력을 조성물에 부여할 수 있다.

[0078] 상승 효과는 개별 발색단과 조성물이 동일한 활성화 빛에 의해 활성화될 때, 조성물의 개별 발색단들 중 개별 흡광 스펙트럼에 비해 광범위한 파장에 걸쳐 있는 발광 스펙트럼을 갖는 조성물을 통해 명백할 수도 있다. 이 흡광 및 재-발광 스펙트럼은 조성물 전체에 전달되고, 또한 치료 부위에 전달될 것으로 생각된다. 이 방출 스펙트럼은 그런 다음 다른 침투 깊이들을 가진 타겟 조직을 조사할 것이며(도 1), 상기 타겟 조직 상에 유익한 치료 효과를 부여할 수도 있다. 예를 들어 녹색광은 상처 치유 특성을 갖는 것으로 보고되고 있다. 넓은 범위의 파장을 방출함으로써, 광범위한 치료 효과가 달성될 수 있다. 방출 파장은 다른 발색단 조합 및 농도를 사용하여 미세 조정될 수 있다.

[0079] 상승 효과는 개별 발색단과 조성물이 동일한 활성화 빛에 의해 활성화될 때, 조성물의 개별 발색단들 중 하나의 개별 흡광/발광 피크에 비해 높은 흡광/발광 피크를 갖는 조성물을 통해서도 명백할 수도 있다. 높은 수준의 광자를 흡수하고 방출할 수 있는 능력은 특정 응용예들에서 치료 효과를 가질 수도 있다. 또한, 적은 농도의 개별 발색단이 특정 출력 밀도를 달성하기 위해 요구될 수도 있다. 더욱 높은 출력 밀도는 더욱 짧은 치료 시간에 동일시킬 수 있다.

[0080] 상승 효과는 개별 발색단과 조성물이 동일한 활성화 빛에 의해 활성화될 때, 조성물의 개별 발색단에 의해 생성된 산소 종에 비해 산소 방출제의 존재 하에서, 더 많은 산소 종을 생성하는 조성물을 통해 명백하다. 치료 시간을 연장하거나 활성화 광의 출력 밀도를 증가시킬 필요없이 산소 종의 높은 수준을 생성하는 능력은 특정 상

황에서 유리할 수도 있다.

- [0081] 상기 조성물 중의 발색단 조합의 상승효과에 의해, 활성화 광(예를 들어, LED로부터의 청색광)에 의해 정상적으로 활성화될 수 없는 발색단들은 상기 활성화 광에 의해 활성화되는 발색단으로부터의 에너지 전달을 통해 활성화될 수 있다. 이러한 방식으로, 상기 광 활성화된 발색단들의 상이한 특성은 요구되는 미용 요법 또는 의학 요법에 따라 활용되고 조정될 수 있다.
- [0082] 예를 들면, 분자 산소의 존재 하에 광 활성화될때, 로즈 벵갈은 일중항 산소의 높은 수율을 생성할 수 있지만, 방출된 형광 측면에서 낮은 양자 수율을 가진다. 로즈 벵갈은 540 nm의 주위에서 흡광 피크를 가지고 있으며, 그래서 일반적으로 녹색광에 의해 활성화된다. 에오신 Y는 높은 형광 양자 수율을 가지며, 청색 광에 의해 활성화될 수 있다. 에오신 Y와 로즈 벵갈을 조합함으로써, 청색광에 의해 활성화되면 치료적 형광 빛을 방출하고 일중항 산소를 생성할 수 있는 조성물을 얻게 된다. 이 경우, 청색광은 그 에너지의 일부를 로즈 벵갈에 전달할 뿐만 아니라 형광광으로서 일부 에너지를 방출하는 에오신 Y를 광활성화시키는 것으로 생각된다.
- [0083] 발색단들 중 하나 이상은 조사 동안 광 퇴색할 수 도 있다. 이는 '복용량' 전달의 가시적인 확인일 수 있다. 발색단이 광 퇴색함에 따라, 그들은 시간이 지남에 따라 형광을 적게 방출한다. 동시에, 또한 그들은 시간이 지남에 따라 활성화 광의 흡수를 적게 하고, 그래서 조직은 활성화 광의 점점 더 많은 양을 수신하게 된다. 이러한 방식으로, 발색단들은 다소 보호 효과를 제공할 수도 있는 광에 대한 조직 노출을 조절한다.
- [0084] (b) 추가 발색단들
- [0085] 상기 크산텐 염료 조합에 더해서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 또한 다음을 포함하지만, 이에만 한정되지 않는다:
- [0086] 엽록소 염료
- [0087] 예시적인 엽록소 염료들로는 엽록소 a; 엽록소 b; 오일 용해성 엽록소; 세균 엽록소(bacteriochlorophyll) a; 세균 엽록소 b; 세균 엽록소 c; 세균 엽록소 d; 원형 엽록소(protochlorophyll); 원형 엽록소 a; 양쪽 친매성 엽록소 유도체 1; 및 양쪽 친매성 엽록소 유도체 2를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0088] 메틸렌 블루 염료
- [0089] 예시적인 메틸렌 블루 유도체들로는 1-메틸 메틸렌 블루; 1,9-디메틸 메틸렌 블루; 메틸렌 블루; 메틸렌 블루 (16 .mu.M); 메틸렌 블루 (14 .mu.M); 메틸렌 바이올렛; 브로모메틸렌 바이올렛; 4-요오도메틸렌 바이올렛; 1,9-디메틸-3-디메틸-아미노-7-디에틸-아미노-페노티아진; 및 1,9-디메틸-3-디에틸아미노-7-디부틸-아미노-페노티아진을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0090] 아조 염료
- [0091] 예시적인 아조(또는 디아조-) 염료들로는 메틸 바이올렛, 뉴트럴 레드, 파라 레드(안료 레드 1), 아마란스(amaranth)(아조루빈(azorubine) S), 카야르모이신(Carmoisine)(아조루빈, 식용 적색 3, 애시드 레드 14), 알루라 적색 AC(FD&C 40), 타르트라진 (FD&C 황색 5), 오렌지 G (애시드 오렌지 10), 폰소(Ponceau) 4R(식용 적색 7), 메틸 레드(애시드 레드 2), 및 무렉시드-푸르푸르산 암모늄을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0092] 본 발명의 몇몇 측면에서, 본원에 개시된 생체 광자성 조성물의 추가적인 발색단은 애시드 블랙 1, 애시드 블루 22, 애시드 블루 93, 애시드 푸킨(Acid fuchsin), 애시드 그린, 애시드 그린 1, 애시드 그린 5, 애시드 마젠타(Acid magenta), 애시드 오렌지 10, 애시드 레드 26, 애시드 레드 29, 애시드 레드 44, 애시드 레드 51, 애시드 레드 66, 애시드 레드 87, 애시드 레드 91, 애시드 레드 92, 애시드 레드 94, 애시드 레드 101, 애시드 레드 103, 애시드 로제인(Acid roseine), 애시드 루빈(Acid rubin), 애시드 바이올렛 19, 애시드 옐로우 1, 애시드 옐로우 9, 애시드 옐로우 23, 애시드 옐로우 24, 애시드 옐로우 36, 애시드 옐로우 73, 애시드 옐로우 S, 아크리딘 오렌지, 아크리플라빈(Acriflavine), 알시안 블루(Alcian blue), 알시안 옐로우, 알코올 용해성 에오신, 알리자린(Alizarin), 알리자린 블루 2RC, 알리자린 카르민, 알리자린 시아닌 BBS, 알리자린 시아닌(Alizarin cyanin) R, 알리자린 적색 S, 알리자린 퍼퓨린(Alizarin purpurin), 알루미논(Aluminon), 아미도 블랙 10B, 아미도슈워츠(Amidoschwarz), 아닐린 블루 WS, 안트라센 블루 SWR, 아우라민(Auramine) O, 아조카민(Azocarmine) B, 아조카민 G, 아조익 디아조 5, 아조익 디아조 48, 아주어(Azure) A, 아주어 B, 아주어 C, 베이직 블루 8, 베이직 블루 9, 베이직 블루 12, 베이직 블루 15, 베이직 블루 17, 베이직 블루 20, 베이직 블루 26, 베이직 브라운 1, 베이직 푸킨, 베이직 그린 4, 베이직 오렌지 14, 베이직 레드 2(사프라닌 O), 베이직 레드 5, 베이직 레드 9, 베이직 바이올렛 2, 베이직 바이올렛 3, 베이직 바이올렛 4, 베이직 바이올렛 10, 베이직 바이올렛 14,

베이직 옐로우 1, 베이직 옐로우 2, 비브리히 스칼렛(Biebrich scarlet), 비스마르크 브라운(Bismarkck brown) Y, 브릴리언트 크리스탈 스칼렛(Brilliant crystal scarlet) 6R, 칼슘 레드, 카르민(Carmine), 카르민산(애시드 레드 4), 셀레스틴 블루(Celestine blue) B, 차이나 블루(China blue), 코치닐(Cochineal), 코엘레스틴 블루(Coelestine blue), 크롬 바이올렛 CG, 크로모트로프(Chromotrope) 2R, 크로복산 시아닌(Chromoxane cyanin) R, 콩고 코린트(Congo corinth), 콩고 레드, 코튼 블루, 코튼 레드, 크로세인 스칼렛(Croceine scarlet), 크로신(Crocin), 크리스탈 폰소 6R, 크리스탈 바이올렛, 달리아(Dahlia), 다이아몬드 그린 B, DiOC6, 다이렉트 블루 14, 다이렉트 블루 58, 다이렉트 레드, 다이렉트 레드 10, 다이렉트 레드 28, 다이렉트 레드 80, 다이렉트 옐로우 7, 에오신 B, 에오신 블루이쉬(Eosin Bluish), 에오신, 에오신 Y, 에오신 옐로위쉬(Eosin yellowish), 에오신올(Eosinol), 이리 가넷(Erie garnet) B, 에리오크롬 시아닌(Eriochrome cyanin) R, 에리트로신 B, 에틸 에오신, 에틸 녹색, 에틸 바이올렛, 에반스 블루(Evans blue), 패스트 블루(Fast blue) B, 패스트 그린 FCF, 패스트 레드 B, 패스트 옐로우, 플루오레세인, 식용 녹색 3, 갈레인(Gallein), 갈라민 블루(Gallamine blue), 갈로시아닌(Gallocyanin), 겐티안 바이올렛(Gentian violet), 헤마테인(Haematein), 헤마틴(Haematin), 헤마톡실린(Haematoxylin), 헬리오 패스트 루빈(Helio fast rubin) BBL, 헬베티아 블루(Helvetia blue), 헤마테인(Hematein), 헤마틴(Hematin), 헤마톡실린(Hematoxylin), 호프만 바이올렛(Hoffman's violet), 임페리얼 레드(Imperial red), 인도시아닌 녹색(Indocyanin green), 잉그레인 블루(Ingrain blue), 잉그레인 블루 1, 잉그레인 옐로우 1, INT, 커메즈(Kermes), 커메직산(Kermesic acid), 커네크트로트(Kernechtrot), 락(Lac), 락카인산(Laccaic acid), 라우츠 바이올렛(Lauth's violet), 라이트 그린, 리사민 그린(Lissamine green) SF, 룩솔 패스트 블루(Luxol fast blue), 마젠타 0, 마젠타 I, 마젠타 II, 마젠타 III, 말라카이트 그린(Malachite green), 맨체스터 브라운(Manchester brown), 마티우스 옐로우(martius yellow), 메르브로민(Merbramin), 머큐로크롬(Mercurochrome), 메타닐 옐로우(Metanil yellow), 메틸렌 아주어 A, 메틸렌 아주어 B, 메틸렌 아주어 C, 메틸렌 블루, 메틸 블루, 메틸 녹색, 메틸 바이올렛, 메틸 바이올렛 2B, 메틸 바이올렛 10B, 모던트 블루(Mordant blue) 3, 모던트 블루 10, 모던트 블루 14, 모던트 블루 23, 모던트 블루 32, 모던트 블루 45, 모던트 레드 3, 모던트 레드 11, 모던트 바이올렛 25, 모던트 바이올렛 39, 나프톨 블루 블랙(Naphthol blue black), 나프톨 그린 B, 나프톨 옐로우 S, 내추럴 블랙 1, 내추럴 레드, 내추럴 레드 3, 내추럴 레드 4, 내추럴 레드 8, 내추럴 레드 16, 내추럴 레드 25, 내추럴 레드 28, 내추럴 옐로우 6, NBT, 뉴추럴 레드, 뉴 푸신(New fuchsin), 니아가라 블루(Niagara blue) 3B, 나이트 블루, 나일 블루(Nile blue), 나일 블루 A, 나일 블루 옥사존(oxazon), 나일 블루 설페이트, 나일 레드, 니트로 BT, 니트로 블루 테트라졸람, 뉴클리어 패스트 레드(Nuclear fast red), 오일 레드 0, 오렌지 G, 오르세인(Orcein), 파라로사닐린(Pararosanolin), 플록신 B, 피코빌린(phycobilin)류, 피코시아닌(Phycocyanin)류, 피코에리트린(Phycoerythrin)류, 피코에리트린시아닌(PEC), 프탈로시아닌류, 피크르산(Picric acid), 폰소 2R, 폰소 6R, 폰소 B, 폰소 데 크실리딘(Ponceau de Xylidine), 폰소 S, 프리플러(Primula), 퍼퓨린, 피로닌(Pyronin) B, 피로닌 G, 피로닌 Y, 로다민 B, 로사닐린, 로즈 벵갈, 샤프론, 사프라닌(Safranin) O, 바이올렛 R, 바이올렛 레드, 샤라크(Scharlach) R, 셸락(Shellac), 시리우스 레드(Sirius red) F3B, 솔로크롬 시아닌(Solochrome cyanin) R, 솔루블 블루(Soluble blue), 솔벤트 블랙 3, 솔벤트 블루 38, 솔벤트 레드 23, 솔벤트 레드 24, 솔벤트 레드 27, 솔벤트 레드 45, 솔벤트 옐로우 94, 주정용 에오신(Spirit soluble eosin), 수단(Sudan) III, 수단 IV, 수단 블랙 B, 설퍼 옐로우(Sulfur yellow) S, 스위스 블루(Swiss blue), 테트라진, 티오플라빈(Thioflavine) S, 티오플라빈 T, 티오닌(Thionin), 톨루이딘 블루(Toluidine blue), 톨루이딘 레드, 트로페올린(Tropaeolin) G, 트리파플라빈(Trypaflavine), 트리판 블루(Trypan blue), 우라닌(Uranin), 빅토리아 블루(Victoria blue) 4R, 빅토리아 블루 B, 빅토리아 그린 B, 워터 블루(Water blue) I, 수용성 에오신, 크실리딘 폰소, 또는 옐로이쉬 에오신(Yellowish eosin) 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0093] 특정 실시예들에서, 본 발명의 조성물은 적용 부위에서 생체 광자성 영향을 제공하기 위해 상기 크산텐 염료에 더해서 상기에서 나열된 임의의 추가적인 발색단, 또는 이의 조합을 포함한다. 이는 이들 제제들의 별개의 적용이며, 단순한 염색제로서 또는 광증합용 촉매로서의 발색단의 용도와는 상이하다.

[0094] 발색단들은, 예를 들어 형광단의 경우에 이들의 발광 파장 특성에 따라 선택될 수 있고, 이들의 에너지 전달 퍼텐셜, 반응성 산소 종을 생성하는 이들의 능력, 또는 이들의 항균 효과에 기초하여 선택될 수 있다. 이들의 필요성은 치료를 요하는 조건에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 염색소는 얼굴에서 발견되는 박테리아에 대해 항균 효과를 갖는다.

[0095] (c) 겔화제

[0096] 상기 조성물은 선택적으로 겔화제를 포함할 수도 있다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 겔화제는 본원에 개시된

바와 같이 국소 생체 광자성 제형에 사용하기에 적합한 임의의 성분을 포함할 수 있다. 상기 겔화제는 물리적 및/또는 화학적 가교결합을 포함한 가교된 기질을 형성할 수 있는 약제일 수 있다. 상기 겔화제는 바람직하게는 생체 적합성이며, 생분해성일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 겔화제는 하이드로겔(hydrogel) 또는 하이드로콜로이드를 형성할 수 있다. 적절한 겔화제는 점성 액체 또는 반고체를 형성할 수 있는 것이다. 바람직한 실시예들에서, 상기 겔화제 및/또는 상기 조성물은 적절한 광 투과 특성을 갖는다. 발색단들의 생체 광자성 활성을 허용할 겔화제를 선택하는 것이 또한 중요하다. 예를 들어, 몇몇 발색단들은 형광을 내기 위해 수화된 환경을 요구한다. 상기 겔화제는 그 자체가 겔을 형성할 수 있으며, 물 또는 다른 겔화제와 같은 기타 성분과 함께 형성할 수 있거나, 치료 부위에 적용되거나 광으로 조사되는 경우에 겔을 형성할 수 있다.

[0097] 몇몇 실시예에서 상기 조성물은 겔, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 스트레이 또는 폼 형태이다.

[0098] 본 발명의 다양한 실시예에 따른 겔화제로는 폴리알킬렌옥시드류, 특히 폴리에틸렌글리콜 및 폴리(에틸렌옥시드)-폴리(프로필렌옥시드) 공중합체(블록 및 랜덤 공중합체를 포함함); 글리세롤, 폴리글리세롤(특히, 고도로 분지된 폴리글리세롤), 프로필렌글리콜, 및 하나 이상의 폴리알킬렌옥시드로 치환된 트리메틸렌글리콜, 예를 들어 모노-, 디- 및 트리-폴리옥시에틸화된 글리세롤, 모노- 및 디-폴리옥시-에틸화된 프로필렌글리콜, 및 모노- 및 디-폴리옥시에틸화된 트리메틸렌글리콜과 같은 폴리올류; 폴리옥시에틸화된 소르비톨, 폴리옥시에틸화된 글루코오스; 아크릴산 중합체 및 이들의 유사체 및 공중합체, 예를 들어 폴리아크릴산 그 자체, 폴리메타크릴산, 폴리(하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸아크릴레이트), 폴리(메틸알킬설포시드 메타크릴레이트), 폴리(메틸알킬설포시드 아크릴레이트), 및 임의의 상기 성분의 공중합체 및/또는 아미노에틸 아크릴레이트 및 모노-2-(아크릴옥시)-에틸 숙시네이트와 같은 부가적인 아크릴레이트 중과의 공중합체; 폴리말레인산; 폴리아크릴아미드 그 자체, 폴리(메타크릴아미드), 폴리(디메틸아크릴아미드), 및 폴리(N-이소프로필-아크릴아미드)와 같은 폴리(아크릴아미드)류; 폴리(비닐 알코올)과 같은 폴리(올레핀성 알코올)류; 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(N-비닐 카프로락탐), 및 이들의 공중합체와 같은 폴리(N-비닐 락탐)류; 폴리(메틸옥사졸린) 및 폴리(에틸옥사졸린)를 포함한 폴리옥사졸린류; 및 폴리비닐아민류를 포함할 수도 있다.

[0099] 본 발명의 특정 실시예에 따른 겔화제는 합성 또는 반합성 중합체성 물질, 폴리아크릴레이트 공중합체, 셀룰로오스 유도체 및 폴리메틸 비닐 에테르/말레인 무수물 공중합체 중 임의의 것으로부터 선택된 중합체를 포함할 수도 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 친수성 중합체는 고분자량(즉, 약 5,000 초과)의 물 질량, 및 몇몇의 경우에 약 10,000 초과, 또는 100,000 초과, 또는 1,000,000 초과)의 물 질량) 및/또는 가교된 폴리아크릴산 중합체인 중합체를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 상기 중합체는 폴리아크릴산 중합체이고, 약 15,000-100,000, 15,000-90,000, 15,000-80,000, 20,000-80,000, 20,000-70,000, 20,000-40,000 cP의 점도를 갖는다. 특정한 실시예들에서, 상기 중합체는 고분자량 및/또는 가교된 폴리아크릴산 중합체이며, 여기서 상기 폴리아크릴산 중합체는 약 15,000cP 내지 80,000cP 범위의 점도를 갖는다.

[0100] 카보머가 사용될 수도 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 겔화제는 카보머를 포함한다. 카보머들은 알릴수크로오스화 분자량이 약 3×10^6 인 펜타에리트리톨의 알릴에테르 중 하나로 가교된 아크릴산의 합성 고분자량 중합체이다. 겔화 기작은 가용성 염을 형성하기 위해 카르복실산 부분(moiety)의 중화에 의존한다. 상기 중합체는 친수성이며, 중화되는 경우에 발포성의 투명한 겔을 생성한다. 카보머 겔은 겔 점도 및 항복값이 본질적으로 온도에 영향을 받지 않는다는 점에서 양호한 열적 안정성을 갖는다. 국소 생성물로서 카보머 겔은 최적의 유동학적 특성을 갖는다. 내재성의 가소성 유동은 진단이 종료되는 경우에 점도의 즉각적인 회복을 허용하며, 높은 항복값 및 급속 차단(quick break)은 조제에 있어서 이상적으로 만든다. 카보폴®의 수용액은 유리 카르복실산 잔기의 존재로 인해 특성상 산성이다. 이러한 용액의 중화는 상기 중합체를 가교시키고 젤라틴화하여 목적하는 점도의 점성 통합 구조를 형성한다.

[0101] 카보머들은 물에서 분산하여 점도가 낮은 산성의 콜로이드성 현탁액(1% 분산액은 약 pH 3을 가짐)을 형성하는 백색의 미세 분말로서 이용 가능하다. 염기, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화암모늄, 저분자량 아민류 및 알칸올아민류를 이용한 이들 현탁액의 중화는 반투명한 겔의 형성을 초래한다. 염화니코틴과 같은 니코틴 염류는 약 pH 3.5에서 카보머와 안정한 수용성 복합체를 형성하며, 약 5.6의 최적 pH에서 안정화된다.

[0102] 본 발명의 몇몇 실시예에서, 상기 카보머는 카보폴이다. 이 같은 중합체들은 카보폴® 71G NF, 420, 430, 475, 488, 493, 910, 934, 934P, 940, 971PNF, 974P NF, 980 NF, 981 NF 등의 명칭 하에 비에프 굿리치(B.F. Goodrich) 또는 루브리졸(Lubrizol)로부터 상업적으로 이용 가능하다. 카보폴은 브록(Brock)(Pharmacotherapy, 14:430-7 (1994)) 및 듀라니(Durrani)(Pharmaceutical Res. (Supp.) 8:S-135 (1991))에 의해 개시된 바와 같이 다용도의 서방형 중합체들이며, 카보머의 일족에 속하며, 이때 상기 카보머의 일족은 폴리알케닐 폴리에테르

와 가교된 아크릴산의 합성의 고분자량 선형 중합체들이다. 몇몇 실시예에서, 상기 카보머는 카보폴® 974P NF, 980 NF, 5984 EP, ETD 2020NF, 울트레즈 10 NF, 934 NF, 934P NF 또는 940 NF이다. 특정 실시예들에서, 상기 카보머는 카보폴® 980 NF, ETD 2020 NF, 울트레즈 10 NF, 울트레즈 21 또는 1382 중합체, 1342 NF, 또는 940 NF이다.

[0103] 특정 실시예들에서, 상기 겔화제는 흡습성 물질을 포함한다. 흡습성 물질이란, 예를 들면, 실온에서(예, 약 25 °C), 심지어 50 % 만큼이나 낮은 상대 습도에서 흡수 또는 흡착에 의해, 물을 차지할 수 있는 물질을 의미한다. 상기 흡습성 물질로는 글루코사민, 글리코사미노글리칸, 폴리(비닐 알코올), 폴리(2-하이드록시에틸메틸아크릴레이트), 폴리에틸렌옥사이드, 콜라겐, 키토산, 알긴산염, 폴리(아크릴로니트릴) 기반 하이드로겔, 폴리(에틸렌글리콜)/폴리(아크릴산)-상호 침입 중합체 망, 하이드로겔, 폴리에틸렌옥사이드-폴리부틸렌 테레프탈레이트, 히알루론산, 고분자량 폴리아크릴산, 폴리(하이드록시 에틸메타크릴레이트), 폴리(에틸렌글리콜), 테트라에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 메타크릴레이트, 및 폴리(메틸 아크릴레이트-코-하이드록시에틸 아크릴레이트)를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0104] 본 발명의 생체 광자성 조성물은, 예를 들어 멤브레인 내에 추가로 캡슐화될 수 있다. 이 같은 멤브레인은 투명할 수 있고 및/또는 실질적으로 또는 완전히 불투과성일 수 있다. 상기 멤브레인은 액체에 대해 불투과성일 수 있지만, 공기와 같은 기체에 대해서는 투과성일 수 있다. 특정 실시예들에서, 상기 조성물은 상기 생체 광자성 국소 조성물의 발색단(들)을 캡슐화하는 멤브레인을 형성할 수 있으며, 이때 상기 멤브레인은 액체 및/또는 기체에 대해 실질적으로 불투과성일 수 있다.

[0105] 상기 조성물은 임의의 기타 담체를 포함할 수도 있다.

[0106] (d) 산소 방출제

[0107] 특정 실시예들에 따르면, 본 발명의 조성물들은 예컨대 산소 공급원으로서, 산소 방출제를 선택적으로 더 포함할 수도 있다.

[0108] 산소 방출제를 포함하는 본 발명의 생체 광자성 조성물을 광으로 조사하는 경우, 상기 크산텐 염료는 더욱 높은 에너지 상태로 여기된다. 상기 크산텐 염료의 전자들이 보다 낮은 에너지 상태로 되돌아가는 경우, 이들은 보다 낮은 에너지 수준을 갖는 광자를 방출하며, 그 결과 보다 긴 파장을 갖는 광의 방출(스토크스 이동)을 야기한다. 적절한 환경에서, 이러한 에너지 방출량의 일부는 산소 또는 반응성 과산화수소로 전달되어, 일중항 산소와 같은 산소 라디칼의 형성을 야기한다. 상기 생체 광자성 조성물의 활성화에 의해 생성된 일중항 산소 및 기타 반응성 산소 종은 건강이익 방식(hormetic fashion)으로 작동하는 것을 사료된다. 즉, 건강상 유익한 효과는 표적화된 조직의 세포에서 스트레스 반응 경로들을 유도하거나 조정함으로써 정상적으로는 독성인 자극(예를 들어, 반응성 산소)에 대한 적은 노출에 의해 야기된다. 외생적으로 생성된 자유 라디칼(반응성 산소 종)에 대한 내생성 반응은 외생성 자유 라디칼에 대한 증가된 방어 능력으로 조정되며, 치유 및 재생 프로세스의 가속화를 유도한다. 더욱이, 상기 조성물의 활성화는 또한 항박테리아 효과를 생성할 수 있다. 박테리아의 자유 라디칼에 노출에 대한 극도의 민감성은 본 발명의 조성물을 실질적인 살균 조성물로 만든다.

[0109] 상기에서 언급된 바와 같이, 몇몇 실시예에서 상기 조성물에 의한 산소 종의 생성은 적용 부위에 생물막의 절제 또는 제거에 기여할 수 있는 미세 버블링에 의해 달성된다. 이는 치료 부위에 대한 활성화 광 및/또는 형광 광의 침투의 향상을 허용할 수 있으며, 예를 들어 박테리아 군집을 불활성화하여 이들 개체수의 감소를 초래할 수 있다.

[0110] 상기 조성물에 포함될 수 있는 적합한 산소 방출제들로는 과산화물, 예컨대 과산화수소, 우레아 과산화수소 및 과산화벤조일을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 과산화물 화합물들은 2개의 산소 원자를 함유하되, 이들 원자 각각은 서로 결합하거나 라디칼 또는 일부 원소에 결합하는 사슬같은 구조체인 퍼옥시기(R-O-O-R)를 함유하는 산소 방출제들이다.

[0111] 과산화수소(H_2O_2)는 유기 과산화물을 제조하기 위한 출발 물질이다. H_2O_2 는 강력한 산소 방출제이고, 과산화수소의 특이한 특성은 이것이 물과 산소로 분해되고 임의의 지속성의 독성 잔류 화합물을 형성하지 않는다. 이러한 조성물에 사용하기 위한 과산화수소는 겔에 사용될 수 있으며, 예를 들어 6% 과산화수소로 사용될 수 있다. 과산화수소가 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적합한 농도의 범위는 약 0.1% 내지 약 6%이다.

[0112] 우레아 과산화수소(과산화우레아, 과산화요소 또는 퍼카바마이드로도 공지됨)는 수용성이며, 약 35%의 과산화수소를 함유한다. 이러한 조성물에 사용하기 위한 과산화요소는, 예를 들어 5.6%의 과산화수소를 나타내는 16% 과

산화요소, 또는 12% 과산화요소와 함께 겔로서 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물에서 과산화우레아가 사용될 수 있는 적합한 농도 범위는 약 0.3% 내지 약 16%이다. 과산화우레아는 열 또는 광화학적 반응에 의해 가속화될 수 있는 지효성 방식으로 요소와 과산화수소로 분해된다. 상기 방출된 요소[카바마이드, NH_2CO_2])는 고도로 수용성이며, 강력한 단백질 변성제이다. 이는 몇몇 단백질의 용해성을 증가시키고, 피부 및/또는 점막의 재수화(rehydration)를 향상시킨다.

[0113] 과산화벤조일은 피옥시드기에 의해 연결된 2개의 벤조일기(카르복실산의 H와 함께 벤조산이 제거됨)로 이루어져 있다. 이는 2.5%에서 10%에 이르는 다양한 농도에서 여드름을 치료하는 것으로 밝혀져 있다. 상기 방출된 피옥시드기는 박테리아를 죽이는데 효과적이다. 과산화벤조일은 또한 피부 전환(skin turnover) 및 모공 제거를 촉진하며, 이는 박테리아 수의 감소 및 여드름의 감소에 추가로 기여한다. 과산화벤조일은 피부와 접촉 시에 벤조산 및 산소로 분해되며, 이들 둘 모두는 독성이 없다. 본 발명의 조성물에서 과산화벤조일이 사용될 수 있는 적합한 농도 범위는 약 2.5% 내지 약 5%이다.

[0114] 산소 발생제는 분자 산소, 물, 퍼보네이트, 및 카보네이트를 포함한다. 산소 방출제들은 조성물 내에서 분말, 액체 또는 겔의 형태로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 치료 부위에 대한 산소 방출제의 개별 적용에 의해 증대되는 양의 산소 방출제를 포함할 수 있다.

[0115] 대안으로, 또한 산소 방출제는 상기 조성물과 별개로 조직 부위에 적용될 수도 있다.

[0116] (e) 치유 인자

[0117] 본 발명의 조성물은 치유 인자를 포함할 수도 있다. 치유 인자는 상기 조성물의 적용 부위 상의 조직의 치유 또는 재생 공정을 조장하거나 향상시키는 화합물을 포함한다. 본 발명의 조성물의 광 활성화 도중에 피부, 상처 또는 점막에 의해 치료 부위에서의 분자의 흡수의 증가가 있다. 치료 부위에서의 혈류의 증가는 장기간 동안 관측된다. 림프 배출에서의 증가 및 유리 라디칼 캐스케이드들의 동력학적 상호작용으로 인한 삼투평형에서의 가능한 변화가 증강될 수 있거나, 심지어 치유 인자를 포함함으로써 인해 강화될 수 있다. 적합한 치유 인자들로는 하기의 것을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다:

[0118] 히알루론산(히알루로난, 히알루론산염)은 황산화되지 않은 글리코사미노글리칸으로서, 결합 조직, 상피 조직 및 신경 조직 전반에 걸쳐 광범위하게 분포되어 있다. 이는 세포의 매트릭스의 주요 성분들 중 하나로, 세포 증식 및 이동에 크게 기여한다. 히알루로난은 피부의 주요 성분으로, 피부에서 조직 수복에 관여한다. 이는 세포의 기질에 풍부하게 존재할지라도 이는 조직의 유체 역학, 및 세포의 이동 및 증식에 기여하고, 세포 표면 수용체, 특히 1차 수용체 CD44를 포함한 수용체의 다수의 상호작용에 참여한다. 히알루로니다아제 효소는 히알루로난을 분해한다. 인체에는 최소 7가지 종류의 히알루로니다아제형 효소가 있으며, 그 중 몇 개는 중앙 억제자이다. 히알루론산 분해물, 올리고당 및 초저분자량 히알루론산은 혈관 형성 촉진성을 보인다. 부가적으로, 최근 연구에 따르면 고유의 고분자 질량의 히알루로난이 아닌 히알루로난 단편들은 조직 손상 시에 대식세포 및 수지상 세포에서 염증 반응을 유도할 수 있는 것으로 나타난다. 히알루론산은 피부를 표적화하는 생물학적 적용에 매우 적합하다. 이의 높은 생체 적합성으로 인해, 이는 조직 재생을 유도하기 위해 사용된다. 연구들에 따르면, 히알루론산은 면역 반응을 매개하는 백혈구 세포에 대한 여지를 물리적으로 생성하기 위해 치유 초기 단계에 생기는 것으로 나타난다. 이는 상처 치유 적용을 위한 생물학적 담체(scaffold)의 합성에 사용되며, 주름 치료에 사용된다. 본 발명의 조성물에서 히알루론산이 사용될 수 있는 적합한 농도 범위는 약 0.001% 내지 약 3%이다.

[0119] 글루코사민은 인간 조직에서 가장 풍부한 당당류들 중 하나이고, 글리코실화된 단백질 및 지질의 생물학적 합성에서의 전구체이다. 이는 일반적으로 골관절염의 치료에 사용된다. 일반적으로 사용되는 글루코사민의 형태는 글루코사민 황산염이다. 글루코사민은 소염 작용, 프로테오글리칸 합성 및 단백질 분해 효소 합성의 자극을 포함하는 여러 효과를 보여준다. 본 발명의 조성물에서 글루코사민이 사용될 수 있는 적합한 농도 범위는 약 0.01% 내지 약 3%이다.

[0120] 알란토인은 글리코실산의 디우레이드(diureide)이다. 이는 각질 용해 효과를 나타내고, 세포의 기질의 수분 함량을 증가시키고, 죽은 피부 세포(세포사멸 세포)의 상부층의 박리를 증강시키며, 피부 증식 및 상처 치유를 촉진한다.

[0121] (f) 항균제

[0122] 본 발명의 조성물은 항균제를 포함할 수도 있다. 항균제는 미생물을 살해하거나, 이들의 성장 또는 축적을 억제한다. 예시적인 항균제(또는 항균제)는 미국 특허출원 공개공보 제 20040009227 호 및 제 20110081530 호에 인

용되어 있다. 본 발명의 방법들에 사용하기 위한 적합한 향균제로는 페놀성 및 염소화된 페놀성 및 염소화된 페놀성 화합물, 레조르시놀 및 이의 유도체, 비스페놀성 화합물, 벤조산 에스테르류(파라벤), 할로젠화된 카바닐리드류, 중합체성 향균제, 티아졸린류, 트리클로로메틸티오이미드류, 천연 향균제("천연 정유"로도 지칭됨), 금속 염류, 및 광역 스펙트럼 항생제를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0123] 본원에서 사용될 수 있는 특정 페놀성 및 염소화된 페놀성 향균제들로는 페놀; 2-메틸 페놀; 3-메틸 페놀; 4-메틸 페놀; 4-에틸 페놀; 2,4-디메틸 페놀; 2,5-디메틸 페놀; 3,4-디메틸 페놀; 2,6-디메틸 페놀; 4-n-프로필 페놀; 4-n-부틸 페놀; 4-n-아밀 페놀; 4-t-아밀 페놀; 4-n-헥실 페놀; 4-n-헵틸 페놀; 모노- 및 폴리-알킬 및 방향족 할로페놀류; p-클로로페놀; 메틸 p-클로로페놀; 에틸 p-클로로페놀; n-프로필 p-클로로페놀; n-부틸 p-클로로페놀; n-아밀 p-클로로페놀; sec-아밀 p-클로로페놀; n-헥실 p-클로로페놀; 사이클로헥실 p-클로로페놀; n-헵틸 p-클로로페놀; n-옥틸; p-클로로페놀; o-클로로페놀; 메틸 o-클로로페놀; 에틸 o-클로로페놀; n-프로필 o-클로로페놀; n-부틸 o-클로로페놀; n-아밀 o-클로로페놀; t-아밀 o-클로로페놀; n-헥실 o-클로로페놀; n-헵틸 o-클로로페놀; o-벤질 p-클로로페놀; o-벤질-m-메틸 p-클로로페놀; o-벤질-m,m-디메틸 p-클로로페놀; o-페닐에틸 p-클로로페놀; o-페닐에틸-m-메틸 p-클로로페놀; 3-메틸 p-클로로페놀 3,5-디메틸 p-클로로페놀, 6-에틸-3-메틸 p-클로로페놀, 6-n-프로필-3-메틸 p-클로로페놀; 6-이소-프로필-3-메틸 p-클로로페놀; 2-에틸-3,5-디메틸 p-클로로페놀; 6-sec-부틸-3-메틸 p-클로로페놀; 2-이소-프로필-3,5-디메틸 p-클로로페놀; 6-디에틸메틸-3-메틸 p-클로로페놀; 6-이소-프로필-2-에틸-3-메틸 p-클로로페놀; 2-sec-아밀-3,5-디메틸 p-클로로페놀; 2-디에틸메틸-3,5-디메틸 p-클로로페놀; 6-sec-옥틸-3-메틸 p-클로로페놀; p-클로로-m-크레졸 p-브로모페놀; 메틸 p-브로모페놀; 에틸 p-브로모페놀; n-프로필 p-브로모페놀; n-부틸 p-브로모페놀; n-아밀 p-브로모페놀; sec-아밀 p-브로모페놀; n-헥실 p-브로모페놀; 사이클로헥실 p-브로모페놀; o-브로모페놀; t-아밀 o-브로모페놀; n-헥실 o-브로모페놀; n-프로필-m,m-디메틸 o-브로모페놀; 2-페닐 페놀; 4-클로로-2-메틸 페놀; 4-클로로-3-메틸 페놀; 4-클로로-3,5-디메틸 페놀; 2,4-디클로로-3,5-디메틸페놀; 3,4,5,6-테트라브로모-2-메틸페놀- ; 5-메틸-2-펜틸페놀; 4-이소프로필-3-메틸페놀; 파라-클로로-메타크실레놀(PCMX); 클로로티몰; 페녹시에탄올; 페녹시이소프로판올; 및 5-클로로-2-하이드록시디페닐메탄을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0124] 레조르시놀 및 이의 유도체는 또한 향균제로서 사용될 수 있다. 특정 레조르시놀 유도체로는 메틸 레조르시놀; 에틸 레조르시놀; n-프로필 레조르시놀; n-부틸 레조르시놀; n-아밀 레조르시놀; n-헥실 레조르시놀; n-헵틸 레조르시놀; n-옥틸 레조르시놀; n-논일 레조르시놀; 페닐 레조르시놀; 벤질 레조르시놀; 페닐에틸 레조르시놀; 페닐프로필 레조르시놀; p-클로로벤질 레조르시놀; 5-클로로-2,4-디하이드록시디페닐 메탄; 4'-클로로-2,4-디하이드록시디페닐 메탄; 5-브로모-2,4-디하이드록시디페닐 메탄; 및 4'-브로모-2,4-디하이드록시디페닐 메탄을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0125] 본원에서 사용될 수 있는 특정 비스페놀성 향균제로는 2,2'-메틸렌 비스-(4-클로로페놀); 트리클로잔®(Triclosan®)이란 상표명 하에 뉴저지의 플로햄 파크(Florham Park)소재의 시바 가이거(Ciba Geigy)에 의해 판매되는 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르; 2,2'-메틸렌 비스-(3,4,6-트리클로로페놀); 2,2'-메틸렌 비스-(4-클로로-6-브로모페놀); 비스-(2-하이드록시-3,5-디클로로페닐) 설파이드; 및 비스-(2-하이드록시-5-클로로벤질)설파이드를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0126] 본원에서 사용될 수 있는 특정 벤조일 에스테르류(파라벤)로는 메틸파라벤; 프로필파라벤; 부틸파라벤; 에틸파라벤; 이소프로필파라벤; 이소부틸파라벤; 벤질파라벤; 소듐 메틸파라벤; 및 소듐 프로필파라벤을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0127] 본원에서 사용될 수 있는 특정 할로젠화된 카바닐리드류로는 트리클로카르반®(Triclocarban®)이란 상표명 하에 뉴저지의 플로햄 파크 소재의 시바 가이거(Ciba Geigy)에 의해 판매되는 3-(4-클로로페닐)-1-(3,4-디클로로페닐)우레아와 같은 3,4,4'-트리클로로카바닐리드류; 3-트리플루오로메틸-4,4'-디클로로카바닐리드; 및 3,3',4'-트리클로로카바닐리드를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0128] 본원에서 사용될 수 있는 특정 중합체성 향균제들로는 폴리헥사메틸렌 비구아니드 염산염; 및 반토실®(Vantocil®) IB란 상표명 하에 판매되는 폴리(이미노이미도카보닐 이미노이미도카보닐 이미노헥사메틸렌 염산염)을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0129] 본원에서 사용될 수 있는 특정 티아졸린류는 마이크로-체크®(Micro-Check®)란 상표명 하에 판매되는 것; 및 비니젠®(Vinyzene®) IT-3000 DIDP란 상표명 하에 판매되는 2-n-옥틸-4-이조티아졸린-3-온을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0130] 본원에서 사용될 수 있는 특정 트리클로로메틸티오이미드류로는 펀지트롤®(Fungitrol®)이란 상표명 하에 판매되는 N-(트리클로로메틸티오)프탈이미드; 및 반시드®(Vancide®)란 상표명 하에 판매되는 N-트리클로로메틸티오-4-사이클로헥센-1,2-디카복시이미드를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0131] 본원에서 사용될 수 있는 특정 천연 항균제로는 아니스(anise); 레몬; 오렌지; 로즈메리; 노루발폴(wintergreen); 백리향; 라벤더; 정향(clove); 홉(hop); 차나무; 시트로넬라(citronella); 밀; 보리; 레몬그라스(lemongrass); 삼나무 잎; 삼나무; 시나몬(cinnamon); 플리그라스(fleagrass); 제라늄(geranium); 백단향(sandalwood); 제비꽃(violet); 크랜베리(cranberry); 유칼립투스(eucalyptus); 마편초(vervain); 페퍼민트; 검 벤조인(gum benzoin); 바질(basil); 회향(fennel); 전나무(fir); 발삼(balsam); 멘톨(menthol); 옥메아 올가눔(ocmea origanum); 히드라스티스근(hydrastis); 망초(Canadensis); 매자나무(Berberidaceae daceae); 라타니아(Ratanhiae longa); 및 울금(Curcuma longa)의 오일을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.. 이러한 부류의 천연 항균제에는 또한 항균학적 이점을 제공하는 것으로 알려져 있는 식물류의 주요 화학적 구성성분들이 포함된다. 이들 화학약품들로는 아네톨(anethol); 카테콜(catechole); 캄펜(camphene); 티몰; 뉴게놀(eugenol); 유칼립톨(eucalyptol); 페룰산; 파네솔(farnesol); 히노키티올(hinokitiol); 트로폴론(tropolone); 리모넨(limonene); 멘톨(menthol); 살리실산메틸; 카바크롤(carvacrol); 테르피네올(terpineol); 베베논(verbenone); 베르베린(berberine); 라타니아 추출물; 카리오펠렌옥사이드(caryophellene oxide); 시트로넬린산(citronellic acid); 커큐민(curcumin); 네롤리돌(nerolidol); 및 게라니올(geraniol)을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다
- [0132] 본원에서 사용될 수 있는 특정 금속 염류로는 주기율표에서 3a족 내지 5a족, 3b족 내지 7b족 및 8족 원소에 포함된 금속의 염을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 금속염의 특정한 예로는 알루미늄; 지르코늄; 아연; 은; 금; 구리; 란탄; 주석; 수은; 비스무트; 셀레늄; 스트론튬; 스칸듐; 이트륨; 세륨; 프라세오디뮴; 네오디뮴; 프로메튬; 사마륨; 유로퓸; 가돌리늄; 테르븀; 디스프로슘; 홀뮴; 에르븀; 탈륨; 이테르븀; 루테튬; 및 이들의 혼합물의 염을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 금속 이온 기반 항균제의 일례는 헬스셴드®(HealthShield®)란 상표명 하에 판매되고 있으며, 매사추세츠 웨이크필드 소재의 헬스셴드 테크놀로지에 의해 제조된다[본원에서 다른 예, 예를 들어 스미스앤네프(Smith & Nephew)를 예로 들 수 있음].
- [0133] 본원에서 사용될 수 있는 특정 광역 스펙트럼 항균제로는 본원에서 기타 항균제의 범주에서 인용된 것들을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0134] 본 발명의 방법들에서 사용될 수 있는 추가적인 항균제들로는 피리티온(pyrrithione)류, 및 특히 옥토피록스®(Octopirox®)란 상표명 하에 판매되는 것과 같은 피리티온 함유 아연 복합체; 글리단트®(Glydant®)란 상표명 하에 판매되는 디메틸디메틸올 히단티온; 카톤 지지®(Kathon CG®)란 상표명 하에 판매되는 메틸클로로이소티아졸린/메틸이소티아졸린; 아황산나트륨; 아황산수소나트; 게르말 115®(Germall 115®)란 상표명 하에 판매되는 이미다졸리딘일 우레아; 게르말 11®란 상표명 하에 판매되는 디아졸리딘일우레아; 브로노폴®(Bronopol®)이란 상표명 하에 판매되는 벤질 알코올 v2-브로모-2-니트로프로판-1,3-디올; 포르말린 또는 포르말데히드; 폴리페이즈 P100®(Polyphase P100®)이란 상표명 하에 판매되는 요오도프로펜일 부틸카바메이트; 클로로아세트아미드; 메탄아민; 테크타머®(Tektamer®)란 상표명 하에 판매되는 메틸디브로모니트릴 글루타로니트릴 (1,2-디브로모-2,4-디시아노부탄); 글루타르알데히드; 브로니독스®(Bronidox®)란 상표명 하에 판매되는 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산; 페네틸 알코올; 수토사이드 A®(Suttocide A®)란 상표명 하에 판매되는 o-페닐페놀/소듐 o-페닐페놀 소듐 하이드록시메틸글리시네이트; 누오셉트 C®(Nuosept C®)란 상표명 하에 판매되는 폴리메톡시 비사이클릭 옥사졸린; 디메톡산; 디메로살(thimerosal); 디클로로벤질 알코올; 캡탄(captan); 클로르페네신(chlorphenesin); 디클로로펜; 클로르부탄올; 글리세릴 라우레이트; 할로젠화된 디페닐 에테르류; 트리클로로잔®이란 상표명 하에 판매되고 뉴저지의 플로렘 파크 소재의 시바 가이기로부터 이용 가능한 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르; 및 2,2'-디하이드록시-5,5'-디브로모-디페닐 에테르를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0135] 본 발명의 방법들에서 사용될 수 있는 추가적인 항균제들로는 미국 특허 제 3,141,321 호; 제 4,402,959 호; 제 4,430,381 호; 제 4,533,435 호; 제 4,625,026 호; 제 4,736,467 호; 제 4,855,139 호; 제 5,069,907 호; 제 5,091,102 호; 제 5,639,464 호; 제 5,853,883 호; 제 5,854,147 호; 제 5,894,042 호; 및 제 5,919,554 호, 및 미국 특허 출원 공개공보 제 20040009227 호 및 제 20110081530 호에 개시된 것들을 들 수 있다.
- [0136] (g) 콜라겐 및 콜라겐 합성을 조장하는 제제
- [0137] 본 발명의 조성물은 콜라겐 및 콜라겐 합성을 조장하는 제제를 포함할 수도 있다. 콜라겐은 진피 섬유아세포에

서 생성되고 진피의 70%를 형성하는 섬유상 단백질이다. 콜라겐은 피부를 매끈하게 하고 견고하게 하는데 책임이 있다. 따라서 콜라겐의 합성이 감소하는 경우 피부 노화가 발생할 것이며, 따라서 피부를 매끈하게 하고 견고하게 하는 것이 빠르게 줄어들 것이다. 그 결과, 피부는 탄력이 없어지고 주름이 생길 것이다. 반면, 콜라겐의 대사가 피부에서의 콜라겐 합성의 자극에 의해 활성화되는 경우, 진피 기질의 구성성분들이 증가할 것이고, 그 결과 주름 개선, 견고함 개선 및 피부 보강과 같은 효과를 초래할 것이다. 따라서 콜라겐 및 콜라겐 합성을 조장하는 약제들은 또한 본 발명에서 유용할 수 있다. 콜라겐 합성을 조장하는 약제들(즉, 프로콜라겐 합성제) 들로는 아미노산, 펩티드, 단백질, 지질, 화학적 소분자, 천연 산물, 및 천연 산물로부터의 추출물을 들 수 있다.

[0138] 예를 들어, 비타민 C, 철 및 콜라겐의 흡수가 피부 또는 뼈에서 콜라겐의 양을 효과적으로 증가시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 미국 특허출원 공개공보 제 20090069217 호를 참조한다. 비타민 C의 예로는 L-아스코르브산 또는 소듐 L-아스코르베이트와 같은 아스코르브산 유도체, 아스코르브산을 유화제 등으로 코팅함으로써 수득된 아스코르브산 제제, 및 2개 이상의 이들 비타민 C를 임의적인 비율로 함유하는 혼합물을 들 수 있다. 부가적으로, 아세로라 및 레몬과 같은 비타민 C를 함유하는 천연 산물들이 사용될 수도 있다. 상기 철 제제의 예로는 황산 제 1철, 제 1철 구연산나트륨, 또는 피로인산 제 2철과 같은 무기 철; 헴 철, 페리틴 철, 또는 락토페린 철과 같은 유기 철; 및 2개 이상의 이들 철을 임의적인 비율로 함유하는 혼합물을 들 수 있다. 부가적으로, 시금치 또는 간과 같이 철을 함유하는 천연 산물들이 사용될 수도 있다. 게다가, 콜라겐의 예로는 소 또는 돼지와 같은 포유동물의 뼈, 피부 등을 산성 또는 알칼리성으로 처리함으로써 수득된 추출물; 상기 추출물을 펩신, 트립신, 또는 키모트립신과 같은 프로테아제로 가수분해함으로써 수득된 펩티드; 및 2개 이상의 이들 콜라겐을 임의적인 비율로 함유하는 혼합물을 들 수 있다. 식물 공급원으로부터 추출된 콜라겐이 또한 사용될 수 있다.

[0139] 부가적인 프로콜라겐 합성제들은, 예를 들어 미국 특허 제 7598291 호, 제 7722904 호, 제 6203805 호, 제 5529769 호 등, 및 미국 특허출원 공개공보 제 20060247313 호, 제 20080108681 호, 제 20110130459 호, 제 20090325885 호, 및 제 20110086060 등에 개시되어 있다.

[0140] (4) 사용 방법

[0141] 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 다수의 용도를 갖는다. 이론에 의해 결부되지 않는 한, 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 상처 치유 또는 조직 복원을 촉진할 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 또한 피부 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 또한 여드름을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 또한 피부 재생을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 또한 급성 염증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 목적은 생체 광자성 요법을 상처에 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 상처 치유를 촉진한다. 또한 본 발명의 목적은 여드름으로 감염된 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 여드름을 치료하기 위해 사용된다. 또한 본 발명의 목적은 피부 질환으로 감염된 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 피부 질환을 치료하기 위해 사용된다. 또한 본 발명의 목적은 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 피부 재생을 촉진하기 위해 사용된다.

[0142] 특정 실시예들에서, 본 발명은 상처에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 생체 광자성 조성물을 상처 부위에 적용하는 단계(예를 들어, 국소 적용), 및 상기 생체 광자성 조성물의 제 1 크산텐 염료(예, 공여자 크산텐 염료)의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 파장을 갖는 광으로 상기 생체 광자성 조성물을 조사하는 단계를 포함한다.

[0143] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피부 재생을 조장하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시예들에서, 본 발명은 피부 재생을 조장하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 생체 광자성 조성물을 피부에 적용하는 단계(예를 들어, 국소 적용), 및 상기 생체 광자성 조성물의 제 1 크산텐 염료(예, 공여자 크산텐 염료)의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 파장을 갖는 광으로 상기 생체 광자성 조성물을 조사하는 단계를 포함한다.

[0144] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피부 질환으로 감염된 표적 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시예들에서, 본 발명은 표적 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 표적 피부 조직에 본 발명의 생체 광자성 조성물을 적용하는 단계(예를 들어, 국소 적용), 및 상기 생체 광자성 조성물의 제 1 크산텐 염료(예, 공여자 크산텐 염료)의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 파장을 갖는 광으로 상기 생체 광자성 조성물을 조사하는 단계를 포함한다.

- [0145] 또 다른 측면에서, 본 발명은 여드름으로 감염된 표적 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시예들에서, 본 발명은 여드름으로 감염된 표적 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 표적 피부 조직에 본 발명의 생체 광자성 조성물을 적용하는 단계(예를 들어, 국소 적용), 및 상기 생체 광자성 조성물의 제 1 크산텐 염료(예, 공여자 크산텐 염료)의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 파장을 갖는 광으로 상기 생체 광자성 조성물을 조사하는 단계를 포함한다.
- [0146] 다른 실시예들에서, 본 발명은 급성 염증을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 급성 염증을 가진 표적 피부 조직에 본 발명의 생체 광자성 조성물을 국소적으로 적용하는 단계; 및 상기 생체 광자성 조성물의 제 1 크산텐 염료(예, 공여자 크산텐 염료)의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 파장을 갖는 광으로 상기 생체 광자성 조성물을 조사하는 단계를 포함한다.
- [0147] 본 발명의 방법들에서 사용하기에 적합한 생체 광자성 조성물들은 상술한 생체 광자성 조성물들의 임의의 실시예들로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 유용한 생체 광자성 조성물들은 광의 적용 시에 적어도 부분적인 광 퇴색을 겪는 제 1 크산텐 염료를 포함할 수 있다. 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200nm 내지 800nm, 200nm 내지 700nm, 200nm 내지 600nm 또는 200nm 내지 500nm의 파장에서 흡광할 수 있다. 하나의 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200nm 내지 600nm의 파장에서 흡광한다. 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 약 200nm 내지 300nm, 250nm 내지 350nm, 300nm 내지 400nm, 350nm 내지 450nm, 400nm 내지 500nm, 450nm 내지 650nm, 600nm 내지 700nm, 650nm 내지 750nm 또는 700nm 내지 800nm의 파장에서 광을 흡수한다. 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼은 상기 제 1 크산텐 염료의 발광 스펙트럼과 적어도 약 80%, 50%, 40%, 30% 또는 20% 중첩해야 한다. 몇몇 실시예에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 상기 제 2 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 적어도 1% 내지 10%, 5% 내지 15%, 10% 내지 20%, 15% 내지 25%, 20% 내지 30%, 25% 내지 35%, 30% 내지 40%, 35% 내지 45%, 50% 내지 60%, 55% 내지 65% 또는 60% 내지 70% 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는다.
- [0148] 광에 의한 상기 생체 광자성 조성물의 조사는 제 1 크산텐 염료에서 제 2 크산텐 염료로의 에너지 전달을 야기할 수 있다. 후속적으로, 상기 제 2 크산텐 염료는 에너지를 형광으로 방출할 수 있고 및/또는 반응성 산소 종을 생성할 수 있다. 방법들 본 발명의 특정 실시예들에서, 광의 적용에 의해 야기된 에너지 전달은 열의 부수적인 생성에 의해 동반되지 않거나, 조직 손상을 초래하지 않는다.
- [0149] 본 발명의 방법들에 유용한 생체 광자성 조성물들은 임의의 담체와 함께 제형화될 수 있다. 특정 실시예들에서, 상기 담체는 겔화제이다. 상기 겔화제로는 글리세린과 같은 지질, 프로필렌글리콜과 같은 글리콜, 히알루론산, 글루코사민 설페이트, 셀룰로오스 유도체(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 비-셀룰로오스 다당류(갈락토만난류, 구아검, 캐롭검(carob gum), 아라비아고무, 스테르쿨리아검(sterculia gum), 한천, 알긴산염류 등) 및 아크릴산 중합체를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0150] 본 발명의 방법들에서, 임의의 활성 광원이 사용될 수 있다. 임의의 유형의 할로겐, LED 또는 플라즈마 아크 램프 또는 레이저가 적합할 수 있다. 적합한 활성 광원의 주요 특징은 이들이 상기 조성물 중에 존재하는 하나 이상의 발색단을 활성화시키기기에 적합한 파장(또는 파장들)에서 광을 방출한다는 것일 것이다. 한 실시형태에서, 아르곤 레이저가 사용된다. 다른 실시형태에서, 칼륨-티타늄-인산염(KTP) 레이저(예, GreenLightTM 레이저)가 사용된다. 다른 실시예에서, 태양광이 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, LED 광경화 장치가 활성 광의 소스이다. 여전히 또 다른 실시예에서, 상기 활성 광원은 약 200nm 내지 800nm의 파장을 갖는 광원이다. 다른 실시예에서, 상기 활성 광원은 400nm 및 600nm의 파장을 갖는 가시광선원이다. 게다가, 활성 광의 소스는 적절한 출력 밀도를 가져야 한다. 비-시준(collimation)된 광원(LED, 할로겐 또는 플라즈마 램프)에 적합한 출력 밀도는 약 1 mW/cm^2 내지 약 200 mW/cm^2 의 범위이다. 레이저 광원에 적합한 출력 밀도는 약 0.5 mW/cm^2 내지 약 0.8 mW/cm^2 의 범위이다.
- [0151] 본 발명의 방법들의 몇몇 실시예에서, 광은 개체의 피부, 상처 또는 점막 표면에서 약 1 mW/cm^2 내지 약 500 mW/cm^2 , 1 내지 300 mW/cm^2 , 또는 1 내지 200 mW/cm^2 의 에너지를 갖되, 상기 인가된 에너지는 적어도 처리될 조건, 광의 파장, 광원에서 개체의 피부까지의 거리, 및 상기 생체 광자성 조성물의 두께에 의존한다. 특정 실시예들에서, 개체의 피부에서의 광은 약 1 내지 40 mW/cm^2 , 또는 20 내지 60 mW/cm^2 , 또는 40 내지 80 mW/cm^2 , 또는 60 내지 100 mW/cm^2 , 또는 80 내지 120 mW/cm^2 , 또는 100 내지 140 mW/cm^2 , 또는 120 내지 160 mW/cm^2 , 또는

140 내지 180 mW/cm^2 , 또는 160 내지 200 mW/cm^2 , 또는 110 내지 240 mW/cm^2 , 또는 110 내지 150 mW/cm^2 , 또는 190 내지 240 mW/cm^2 의 범위이다.

[0152] 몇몇 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물의 실시예들을 활성화시키기 위해 이동 기기가 사용될 수 있되, 상기 이동 기기는 상기 생체 광자성 조성물 내의 공여자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는 광을 방출할 수 있다. 상기 이동 기기는 광이 방출되는 표시 스크린을 구비할 수 있고, 및/또는 상기 이동 기기는 상기 생체 광자성 조성물을 광 활성화시킬 수 있는 손전등으로부터 광을 방출할 수 있다.

[0153] 몇몇 실시예에서, 텔레비전 또는 컴퓨터 모니터 상의 표시 스크린은 상기 생체 광자성 조성물을 활성화시키기 위해 사용될 수 있되, 상기 표시 스크린은 상기 생물광자성 조성물 중의 공여자 크산텐 염료의 흡광 스펙트럼과 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는 광을 방출할 수 있다.

[0154] 특정 실시예들에서, 상기 제 1 크산텐 염료 및/또는 제 2 크산텐 염료는 태양 또는 기타 광원으로부터 기원할 수 있는 주위 광에 의해 광 활성화될 수 있다. 주위 광은 가시광원이 없는 공간에서 사방으로 퍼지는 일반적인 조명인 것으로 간주될 수 있다. 특정 실시예들에서, 상기 제 1 발색단 및/또는 제 2 크산텐 염료는 전자기 스펙트럼의 가시범위 내의 광에 의해 광 활성화될 수 있다. 주위 광에 대한 노출 시간은 직접 광 노출 시간보다 길 수 있다.

[0155] 특정 실시예들에서, 상기 생체 광자성 조성물들을 활성화시키기 위해 주위 광 및 LED 직접 광과 같은 상이한 광원이 사용될 수 있다.

[0156] 활성화 광에 대한 노출에 필요한 기간은 치료 영역의 표면, 병소의 유형, 치료될 외상 또는 부상, 광원의 출력 밀도, 파장 및 대역폭, 생체 광자성 조성물의 두께 및 광원으로부터의 처리 거리에 의존할 것이다. 형광에 의한 치료 영역의 조사는 수초 이내, 또는 심지어 수초의 단편 이내에 일어날 수 있지만, 본 발명의 조성물에 대한 연장된 노출 기간은 흡수, 반사 및 재-방출된 광의 상승효과, 및 치료될 조직과의 이의 상호작용을 활용하는데 유익하다. 하나의 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물이 적용되는 조직, 피부 또는 상처의 활성화 광에 대한 노출 시간은 1분 내지 5분의 기간이다. 다른 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물이 적용되어 있는 조직, 피부 또는 상처의 활성화 광에 대한 노출 시간은 1분 내지 5분의 기간이다. 몇몇 기타 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 1분 내지 3분의 기간 동안 조사된다. 특정 실시예들에서, 광은 1초 내지 30초, 15초 내지 45초, 30초 내지 60초, 0.75분 내지 1.5분, 1분 내지 2분, 1.5분 내지 2.5분, 2분 내지 3분, 2.5분 내지 3.5분, 3분 내지 4분, 3.5분 내지 4.5분, 4분 내지 5분, 5분 내지 10분, 10분 내지 15분, 15분 내지 20분, 20분 내지 25분, 또는 20분 내지 30분의 기간 동안 적용된다. 여전히 또 다른 실시예에서, 상기 활성화 광원은 적절한 노출 시간 동안에 치료 영역 상에서 연속적으로 움직인다. 여전히 또 다른 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물 및 활성화 광의 다중 적용이 이루어진다. 몇몇 실시예에서, 상기 조직, 피부 또는 상처는 활성화 광에 적어도 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 노출된다. 몇몇 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물의 새로운 적용은 활성화 광에 대한 노출 이전에 이루어진다.

[0157] 본 발명의 방법들에서, 상기 생체 광자성 조성물은 대안적으로 광의 적용 이후에 치료 부위에서 제거될 수 있다. 특정 실시예들에서, 상기 생체 광자성 조성물은 30분 초과, 1시간 초과, 2시간 초과, 3시간 초과 시간 동안에 치료 부위 상에 남겨져 있다. 이는 주위 광으로 조사될 수 있다. 건조를 예방하기 위해, 상기 조성물은 중합체 필름과 같은 투명 또는 반투명 커버, 또는 조사 이전에 제거될 수 있는 불투명한 커버로 덮을 수 있다.

[0158] (5) 상처 및 상처 치유

[0159] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 상처를 치료하고 상처 치유를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들에 의해 치료될 수 있는 상처로는, 예를 들어 서로 상이한 방식으로 개시된 피부 및 피하 조직에 대한 부상(예를 들어, 장기 요양으로 인한 압박 궤양, 외상에 의해 유도된 상처, 치주염과 같은 상태에 의해 유도된 상처)을 들 수 있으며, 상기 부상은 다양한 특징을 갖는다. 특정 실시예들에서, 본 발명은, 예를 들어 화상, 절개, 절제, 열상, 찰과상, 천공 또는 관통창, 외과적 창상, 타박상, 혈종, 압박 손상, 총상, 창(sore) 및 궤양을 치료하고 및/또는 이들의 치유를 조장하기 위한 생체 광자성 조성물들 및 방법들을 제공한다.

[0160] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 내구성 있는 구조적, 기능적 및 미용 봉합을 생성하기 위해 정련되고 시기적절한 일련의 사건을 통해 진행하지 못했던 상처인 만성 피부 궤양 또는 상처를 치료하고 및/또는 상기 상처의 치유를 조장하기 위해 사용될 수 있다. 매우 광범위하게 많은 만성 상처들은 이들의 병인(etiology)

에 기초하여 3개의 범주, 즉 압박 궤양, 신경병(당뇨성발) 궤양 및 혈관(정맥 또는 동맥) 궤양으로 분류될 수 있다.

[0161] 특정 기타 실시예들에서, 본 발명은 I 내지 IV단계 궤양을 치료하고 및/또는 이들의 치유를 촉진하기 위한 생체 광자성 조성물들 및 방법들을 제공한다. 특정 실시예들에서, 본원은 특히 II단계 궤양에 사용하기에 적합한 조성물들을 제공한다. 궤양은 상처의 깊이에 따라 4개의 단계 중 하나의 단계로 분류될 수 있다: i) I단계: 상피까지 제한된 상처; ii) II단계: 진피까지 확장된 상처; iii) III단계: 피하 조직 내로 확장된 상처; 및 iv) IV단계(또는 전층 상처): 뼈가 노출된 상처(예를 들어, 대전자(greater trochanter) 또는 천골(sacrum)과 같은 골 지압점(bony pressure point)).

[0162] 예를 들어, 본 발명은 당뇨성 궤양을 치료하고 및/또는 이의 치유를 촉진하기 위한 생체 광자성 조성물들 및 방법들을 제공한다. 당뇨 환자들은 신경계 및 혈관계 합병증 둘 모두로 인해 족 궤양화 및 기타 궤양화에 걸리기 쉽다. 말초 신경증은 발 및/또는 다리에서 감각의 변경 또는 완전한 상실을 야기할 수 있다. 신경증이 진행된 당뇨 환자들은 예리하거나 둔한 판단에 대한 모든 능력을 상실한다. 발에 대한 임의의 절개 또는 외상은 신경증을 앓고 있는 환자에서는 수일 또는 수주 동안 전혀 인식하지 못한 채 지나칠 수 있다. 신경증이 진행된 환자는 지속적인 압박 상해를 감지하는 능력을 상실하며, 그 결과 조직의 국소 빈혈 및 괴사가 일어날 수 있으며, 이는 예를 들어 발바닥 궤양화를 초래할 수 있다. 미세혈관 질환은 궤양화를 초래할 수도 있는 당뇨 환자들에 있어 유의한 합병증들 중 하나이다. 특정 실시예들에서, 만성 상처를 치료하는 조성물들 및 방법들이 본원에서 제공되며, 이때 상기 만성 상처는 신경계 및/또는 혈관계 당뇨 합병증으로 인해 당뇨성 족부 궤양 및/또는 궤양화를 특징으로 한다.

[0163] 기타 실시예에서, 본 발명은 압박 궤양을 치료하고 및/또는 이의 치유를 촉진하기 위한 생체 광자성 조성물들 및 방법들을 제공한다. 압박 궤양은 욕창, 와위 궤양(decubitus ulcer) 및 좌골조면(ischial tuberosity) 궤양을 포함하며, 환자에게 있어서 상당한 통증 및 불안을 야기할 수 있다. 압박 궤양은 피부에 가해지는 지속적인 압력의 결과로서 발생할 수 있다. 따라서 압력은 개인의 체중 또는 질량으로 인해 환자의 피부 상에 가해질 수 있다. 압박 궤양은 2시간 또는 3시간 이상의 기간 동안 피부 영역에 혈액 공급이 차단되거나 단절되는 경우에 발병한다. 피부의 환부 영역은 적색으로 변할 수 있으며, 고통스러우며, 괴사될 수 있다. 치료하지 않는 경우, 피부는 갈라지고, 감염될 수 있다. 따라서 궤양 욕창은, 예를 들어 침대에 누워있고, 휠체어에 앉아있고 및/또는 장기간 동안 기브스(cast)를 하고 있는 동안 압력을 받고 있는 피부의 영역에서 발생하는 피부 궤양이다. 압박 궤양은 사람이 침대에 누워있거나, 의식이 없거나, 통증을 느끼지 못하거나, 움직일 수 있을 때 나타날 수 있다. 압박 궤양은 종종 엉덩이 영역(천골이나 장골 능선 상)과 같이 몸체의 골 융기부분에서 나타나거나, 발뒤꿈치에 나타난다.

[0164] 기타 실시예에서, 본 발명은 급성 상처를 치료하고 및/또는 이의 치유를 촉진하기 위한 생체 광자성 조성물들 및 방법들을 제공한다.

[0165] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들에 의해 치료될 수 있는 부가적인 유형의 상처로는 본원에서 참고로 인용된 미국 특허 출원 공개공보 제 20090220450 호에 개시된 상처들을 들 수 있다.

[0166] 성인 조직에서의 상처 치유는 복잡한 회복 공정이다. 예를 들어, 피부에 대한 치유 공정은 다양한 분화 세포의 상처 부위로의 모집(recruitment), 세포의 기질 및 기저막의 침착, 혈관형성, 선택적 프로테아제 활성화 및 재생피화를 포함한다.

[0167] 상처 치유 공정에는 3개의 별개의 단계가 존재한다. 첫째, 상처가 생긴 순간으로부터 최초 2일 내지 5일이 될 때까지 기간에 전형적으로는 일어나는 염증 단계에서는 혈소판이 응집하여 과립구를 침착시켜, 피브린 침착을 조장하고 성장 인자의 방출을 유도한다. 백혈구가 상처 부위로 이동하여, 잔해를 분해하고 운송하여 상처에서 떨어지게 한다. 염증 단계 도중에는 또한 단핵구가 대식세포로 전환되며, 상기 대식세포는 혈관형성 및 섬유아세포의 생성을 유도하기 위해 성장 인자들을 방출한다.

[0168] 둘째, 전형적으로 2일 내지 3주 기간 동안에 일어나는 증식 단계에서는 육아조직이 형성되고, 상피화 및 위축(contraction)이 시작된다. 이러한 단계에서의 주요한 세포 유용인 섬유아세포는 상처를 채우고 상피 세포가 성장하는 강한 기질을 제공하기 위해 증식하여 콜라겐을 합성한다. 섬유아세포가 콜라겐을 생성함에 따라, 혈관 신생이 주변 혈관으로부터 확장하며, 그 결과 육아조직을 초래한다. 육아조직은 전형적으로 상처의 기부로부터 성장한다. 상피화는 상처를 밀봉하기 위해 상처 표면으로부터 상피 세포의 이동을 포함한다. 상피 세포는 유사한 유형의 세포와 접촉할 필요성 때문에 이동하게 되며, 이들 세포가 그 상부로 이동하는 망상조직(grid)으로서

작용하는 피브린 가닥의 네트워크에 의해 인도된다. 근섬유아세포로 지칭되는 수축 세포는 상처에서 나타나며, 상처 밀봉을 돕는다. 이들 세포는 콜라겐 합성 및 수축성을 나타내며, 상처를 과립화하는 것이 일반적이다.

[0169] 셋째, 3주 내지 최고 수년 동안의 기간 동안에 일어날 수 있는 상처 치유의 최종 단계인 리모델링(remodeling) 단계에서는 흉터 내의 콜라겐은 반복적인 분해 및 재합성을 겪는다. 이러한 단계 도중에는 새로 형성된 피부의 인장 강도가 증가한다.

[0170] 그러나 상처 치유의 속도가 증가함에 따라 흉터 형성에서의 연관된 증가가 종종 나타난다. 흉터형성은 대부분의 성인 동물 및 인간의 조직에서 치유 공정의 결과이다. 흉터 조직은 일반적으로 기능적 품질이 열등하므로 이것이 치환될 조직과는 동일하지 않다. 흉터의 유형으로는 흉터 구축(contracture) 뿐만 아니라 위축성 흉터, 비대성 흉터 및 켈로이드성 흉터를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 위축성 흉터는 편평하고, 골짜기 또는 구멍으로서 주위 피부 하부에 함입되어 있다. 비대성 흉터는 초기 병소의 경계 내에 존재하는 융기형 흉터이며, 종종 비정상적인 패턴으로 배열된 과량의 콜라겐을 함유한다. 켈로이드성 흉터는 초기 상처의 가장자리를 넘어 확산된 융기형 흉터이며, 피부 특이적인 방식으로 주변의 정상적인 피부에 침투하며, 종종 비정상적인 방식으로 배열된 콜라겐의 운생(whorl)을 함유한다.

[0171] 대조적으로, 정상적인 피부는 바구니 직조 패턴으로 배열된 콜라겐 섬유로 이루어져 있으며, 이는 진피의 강도 및 탄성 둘 모두에 기여한다. 따라서 더욱 원활한 상처 치유 공정을 달성하기 위해, 콜라겐 생성을 유도할 뿐만 아니라 흉터 형성을 감소시키는 방식으로 이들 수행하는 접근법이 필요하다.

[0172] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 실질적으로 균일한 상피화 형성을 촉진하고; 콜라겐 합성을 촉진하고; 제어된 위축을 촉진하고; 및/또는 흉터 조직의 형성을 감소시킴으로써 상처 치유를 촉진한다. 특정 실시예들에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 실질적으로 균일한 상피화 형성을 촉진함으로써 상처 치유를 촉진할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 콜라겐 합성을 촉진한다. 몇몇 기타 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 제어된 위축을 촉진한다. 특정 실시예들에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은, 예를 들어 흉터 조직의 형성을 감소시키거나 상처 봉합 공정을 가속화함으로써 상처 치유를 촉진한다. 특정 실시예들에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은, 예를 들어 염증을 감소시킴으로써 상처 치유를 촉진한다. 특정 실시예들에서, 상기 생체 광자성 조성물은 흉터 교정을 최적화하기 위해 상처 봉합 이후에 사용될 수 있다. 이러한 경우, 상기 생체 광자성 조성물은 1주에 1회의 규칙적인 간격, 또는 의사가 적절하다고 간주하는 간격으로 적용될 수 있다.

[0173] 상기 생체 광자성 조성물은 식물 또는 비식조 재료 또는 스펀지 내로 스며들게 하거나, 상처 드레싱으로서 적용될 수 있다. LED 또는 도파관과 같은 광원은 상기 조성물을 조사하기 위해 상기 상처 드레싱 또는 조성물 내부에 제공되거나 이에 인접하게 제공될 수 있다. 상기 도파관은 이들의 단부에서 뿐만 아니라 이들의 몸체로부터 광을 전달할 수 있는 광학 섬유일 수 있다. 예를 들어, 상기 도파관은 폴리카보네이트 또는 폴리메틸메타크릴레이트로 형성될 수 있다.

[0174] 항생제 치료와 같이 국소 또는 전신용일 수 있는 보조 요법이 또한 사용될 수 있다. 상처 봉합을 돕고 및/또는 상기 조성물을 제거하기 위해 음압 보조 상처 봉합이 사용될 수 있다.

[0175] (6) 여드름 및 여드름 흉터

[0176] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 여드름을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "여드름"은 피부샘 또는 모낭의 염증에 의해 야기된 피부 질환을 의미한다. 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 발생 초기 단계, 또는 여드름으로부터 병소가 보이는 후기 단계에 여드름을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 온건한 여드름, 중간적 여드름 및 심각한 여드름은 상기 생체 광자성 조성물들 및 방법들의 실시예들로 치료될 수 있다. 여드름의 발생 초기 단계는 일반적으로 털피지샘 기관(pilosebaceous apparatus)에 위치한 피지샘으로부터 피지 또는 진피유(dermal oil)의 과량 분비와 함께 시작한다. 피지는 모낭관을 통해 피부 표면에 도달한다. 모낭관 내 및 피부 상에 과량의 피지의 존재는 모낭관(follicular duct)으로부터의 정상적인 피지의 흐름을 차단하거나 지체하게 하는 경향이 있으며, 따라서 면포반(comedone)으로 공지된 고형 플러그(solid plug)를 생성하기 위해 피지의 농후화 및 고형화를 초래한다. 여드름이 생기는 정상적인 순서에서, 모공의 과각화(hyperkeratinization)가 자극되며, 따라서 모낭관의 차단을 완성한다. 일반적인 결과는 구진(papule), 농포(pustule), 또는 낭포(cyst)이며, 종종 박테리아에 의해 감염되어, 2차 감염을 야기한다. 여드름은 특히 면포반, 염증성 구진, 또는 낭포의 존재를 특징으로 한다. 여드름의 발생은 경미한 피부 자극 내지 피팅(pitting), 심지어는 흉한 흉터의 발생에 이를 수 있다. 따라서 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은

피부 자극, 피팅, 흉터 발생, 면포반, 염증성 구진, 낭포, 과각화, 및 여드름과 연관된 피지의 농후화 및 경화 중 하나 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0177] 상기 조성물은 직물 또는 비직조 재료 또는 스펀지 내로 스며들게 하거나 여기에 적용할 수 있으며, 얼굴, 몸체, 팔, 다리 등과 같은 신체 일부에 마스크로서 적용할 수 있다. LED 또는 도파관과 같은 광원은 상기 조성물을 조사하기 위해 마스크 또는 조성물에 내에 제공되거나 여기에 인접하게 제공될 수 있다. 상기 도파관은 이들의 단부에서 뿐만 아니라 이들의 몸체로부터 광을 전달할 수 있는 광학 섬유일 수 있다. 예를 들어, 상기 도파관은 폴리카보네이트 또는 폴리메틸메타크릴레이트로 형성될 수 있다.

[0178] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 다양한 유형의 여드름을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 여드름의 몇몇 유형으로는, 예를 들어 심상성 여드름(acne vulgaris), 낭포성 여드름, 응괴성 여드름(acne atrophica), 브롬 여드름(bromide acne), 염소 여드름(chlorine acne), 집속성 여드름(acne conglobata), 화장품성 여드름(acne cosmetica), 세제성 여드름(acne detergentica), 전염성 여드름, 하계 여드름(acneestivalis), 전격성 여드름(acne fulminans), 할로겐 여드름, 인투라타성 여드름(acne indurata), 요오드 여드름, 켈로이드성 여드름(acne keloid), 기계적 여드름(acne mechanica), 구진성 여드름(acne papulosa), 적창(pomade acne), 월경전 여드름(premenstrual acne), 농포성 여드름(acne pustulosa), 괴혈성 여드름(acne scorbutica), 선병성 여드름(acne scrofulosorum), 두드러기성 여드름(acne urticata), 두창성 여드름(acne varioliformis), 독물성 여드름(acne venenata), 프로피온산 여드름, 찰상 여드름(acne excoriee), 그람-음성 여드름, 스테로이드성 여드름, 및 결정낭포성 여드름(nodulocystic acne)을 들 수 있다.

[0179] (7) 피부 노화 및 재생

[0180] 진피는 피부의 구조적 요소를 함유하는 제 2 피부층, 즉 결합 조직이다. 기능이 서로 상이한 다양한 유형의 결합 조직이 존재한다. 엘라스틴 섬유는 피부에 이의 탄성을 제공하며, 콜라겐은 피부에 이의 강도를 제공한다.

[0181] 진피와 표피 사이의 연결부는 중요한 구조이다. 상기 진피/표피 연결부는 손가락 유사 표피능(epidermal ridge)의 형성과 연동한다. 표피의 세포는 진피 내 혈관으로부터 이들의 영양분을 받아들인다. 상기 표피능은 이들 혈관 및 필요한 영양분에 노출된 표피의 표면적을 증가시킨다.

[0182] 피부의 노화는 피부에 대한 유의한 생리학적 변화와 함께 일어난다. 새로운 피부 세포의 생성이 느려지고, 진피/표피 연결부의 표피능이 평탄화된다. 엘라스틴 섬유의 개수가 증가하는 반면, 이들의 구조 및 응집성이 감소한다. 또한 콜라겐의 양 및 진피의 두께는 피부의 노화와 함께 감소한다.

[0183] 콜라겐은 피부의 세포외 기질의 주요한 구성성분으로, 구조적 뼈대를 제공한다. 노화 과정 도중에 콜라겐 합성의 감소 및 콜라겐 섬유의 불용화(insolubilization)는 진피의 얇아짐(thinning) 및 피부의 생물 기계학적 특성의 상실에 기여한다.

[0184] 피부의 생리학적 변화는 자연 노화(chronological aging), 내인성 노화 및 광 노화로서 종종 지칭되는 현저한 노화 증상을 초래한다. 피부는 더욱 건조성이 되고, 거칠기 및 박피(scaling)가 증가하며, 외관은 더욱 윤기가 없어지며, 가장 자명하게는 잔주름 및 주름이 나타난다. 피부 노화의 기타 증상 또는 징후로는 얇아지고 투명한 피부, 하부 지방의 상실(손 및 목에 대한 견고함의 현저한 상실뿐만 아니라 뺨 및 안와의 동공화를 초래함), 골 손실(골 손실로 인한 피부에서 뼈가 소실되도록 하며, 이는 피부 처짐을 야기함), 건성 피부(가려울 수 있음), 피부를 식히기에 충분한 땀을 흘리지 못함, 원치 않는 얼굴의 털, 주근깨, 검버섯, 거미 정맥, 거칠고 가죽 같은 피부, 당겼을 때 사라지는 미세 주름, 늘어진 피부, 및 얼룩진 안색을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0185] 상기 진피/표피 연결부는 진피 내 하부에 있는 세포의 기질로부터 표피 중의 각질세포(keratinocyte)를 분리하는 기저막이다. 이러한 멤브레인은 두 개의 층, 즉 각질세포와 접촉하고 있는 기저판, 및 세포의 기질과 접촉하고 있는 하부 망상판으로 이루어져 있다. 상기 기저판에는 IV형 콜라겐 및 라미닌(laminin)이 풍부하며, 이들 분자는 구조적 네트워크, 및 세포 부착을 위한 생체 접착 특성을 제공하는 역할을 한다.

[0186] 라미닌은 기저막에만 존재하는 당단백질이다. 이는 비대칭 교차 형태로 배열되며 이황화결합에 의해 함께 유지되는 3개의 폴리펩티드 체(α , β 및 γ)로 구성되어 있다. 상기 3개의 체는 라미닌-1 및 라미닌-5를 비롯하여 라미닌에 대해 12개의 상이한 동형 단백질을 초래하는 상이한 아형으로 존재한다.

[0187] 진피는 VII형 콜라겐 피브릴에 의해 기저막의 각질세포에서 α -인테그린 및 기타 단백질로 이루어진 각질세포 상에 위치한 특정한 연결점인 반교소체(hemidesmosome)에 안착되어 있다. 라미닌, 특히 라미닌-5는 각질 기저세포 내의 반부착 막관통 단백질 및 VII형 콜라겐 사이에서 실질적인 안착점(anchor point)을 구성한다.

- [0188] 라미닌-5의 합성 및 VII형 콜라겐의 발현은 노화된 피부에서 감소하는 것으로 입증되었다. 이는 진피와 표피 사이의 접촉의 상실을 야기하며, 피부가 탄성을 잃어 늘어지게 된다.
- [0189] 최근, 일반적으로 표정 주름으로 지칭되는 다른 유형의 주름이 일반적으로 인식되고 있었다. 이들 주름은 특히 진피에서 회복력(resilience)의 상실을 요구하는데, 이의 얼굴 표정을 만드는 얼굴 근육이 피부에 스트레스를 가해 표정 주름을 초래하는 경우에 피부는 더 이상 이의 초기 상태로 되돌아갈 수 없기 때문이다.
- [0190] 본 발명의 조성물들 및 방법들은 피부 재생을 조장한다. 특정 실시예들에서, 본 발명의 조성물들 및 방법들은 콜라겐 합성을 조장한다. 특정 기타 실시예들에서, 본 발명의 조성물들 및 방법들은, 잔주름 또는 주름의 발생, 얇고 투명한 피부, 하부 지방의 손실(손 및 목에 대한 견고함의 현저한 상실뿐만 아니라 뺨 및 안와의 공동화를 초래함), 골 손실(골 손실로 인한 피부에서 뼈가 소실되도록 하며, 이는 피부 처짐을 야기함), 건성 피부(가려울 수 있음), 피부를 식히기에 충분한 땀을 흘리지 못함, 원치 않는 얼굴의 털, 주근깨, 검버섯, 거미 정맥, 거칠고 가죽 같은 피부, 당겼을 때 사라지는 미세 주름, 늘어진 피부, 또는 얼룩진 안색을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 피부 노화 징후를 감소시키거나, 줄이거나 지연시키거나 심지어는 반전시킬 수 있다. 특정 실시예들에서, 본 발명의 조성물들 및 방법들은 기공 크기의 감소를 유도하고, 피부의 하부단면을 조소(sculpturing)를 증강시키고, 및/또는 피부 반투명성을 증강시킬 수 있다.
- [0191] (8) 피부 질환
- [0192] 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은, 홍진(erythema), 모세관 확장증(telangiectasia), 화확선 모세관 확장증, 건선, 피부암, 수포창(pemphigus), 일광화상, 피부염, 습진, 발진, 농가진(impetigo), 만성 단순태선(lichen simplex chronicus), 딸기코(rhinophyma), 구위 피부염, 수발 가성모낭염(pseudofolliculitis barbae), 약물 발진, 다형 홍반(erythema multiforme), 결절성 홍반(erythema nodosum), 환상 육아종(granuloma annulare), 자외선 각화증(actinic keratosis), 자반병(purpura), 원형 탈모(alopecia areata), 애플타성 구내염(aphthous stomatitis), 약물 발진, 건성 피부, 거칠어짐(chapping), 건조증(xerosis), 심상성 어린선(ichthyosis vulgaris), 진균 감염, 기생충 감염, 바이러스 감염, 단순 포진, 간찰진(intertrigo), 켈로이드(keloid), 각질섬유(keratose), 패립종(milium), 진염성 연속종(molluscum contagiosum), 장미색 잔비늘증(pityriasis rosea), 소양증, 두드러기(urticaria), 및 혈관 종양과 기형을 포함하지만 이에 한정되지 않는 피부 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 피부염으로는 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 화폐상 피부염, 전신성 박탈 피부염(generalized exfoliative dermatitis) 및 정체 피부염(stasis dermatitis)을 들 수 있다. 피부암으로는 흑색종, 기저세포 암종, 및 편평세포 암종(squamous cell carcinoma)을 들 수 있다.
- [0193] 몇몇 피부 질환은 발적(redness), 홍조, 화상, 박피, 뽀루지, 구진, 농포, 면포반, 반점, 결절, 물집, 수포, 모세관 확장증, 거미 정맥, 창, 표면 자극 또는 통증, 가려움증, 염증, 적색, 자주색 또는 청색 패치(patch) 또는 변색, 사마귀(mole), 및/또는 종양을 포함한 다양한 증상을 나타낸다. 따라서 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 발적, 홍조, 화상, 박피, 뽀루지, 구진, 농포, 면포반, 반점, 결절, 물집, 수포, 모세관 확장증, 거미 정맥, 창, 표면 자극 또는 통증, 가려움증, 급성 염증, 적색, 자주색 또는 청색 패치 또는 변색, 사마귀 및/또는 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 급성 염증은 그 자체가 통증, 발열, 발적, 부기(swelling) 및 기능 상실을 나타낼 수 있다. 급성 염증으로는, 예를 들어 곤충 자상, 예컨대 모기, 벌, 말벌, 덩굴 옷나무, 절제술 후 치료와 같은 알레르기 반응에서 관측되는 증상을 들 수 있다.
- [0194] 상기 조성물은 직물 또는 비직조 재료 또는 스펀지 내로 스며들게 하거나 여기에 적용할 수 있으며, 피부 질환을 치료하기 위해 신체 일부에 마스크로서 적용할 수 있다. LED 또는 도파관과 같은 광원은 상기 조성물을 조사하기 위해 마스크 또는 조성물에 내에 제공되거나 여기에 인접하게 제공될 수 있다. 상기 도파관은 이들의 단부에서 뿐만 아니라 이들의 몸체로부터 광을 전달할 수 있는 광학 섬유일 수 있다. 예를 들어, 폴리카보네이트 또는 폴리메틸메타크릴레이트로 형성될 수 있다.
- [0195] (9) 키트
- [0196] 본 발명은 또한 임의의 본 발명의 조성물을 제조하고 및/또는 적용하기 위한 키트들을 제공한다. 상기 키트는 본 발명의 생체 광자성 국소 조성물을 포함할 수도 있다. 상기 조성물은 조성물 중량에 대해 중량 기준 약 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%, 또는 30% - 40% 산소 방출제를 포함할 수도 있다. 상기 제 1 크산텐 염료는 조성물 중량 기준 약 0.01-40% 존재할 수도 있고, 상기 제 2 크산텐 염료는 조성물 중량 기준 약 0.01-40% 존재할 수도 있다. 특정 실시예들에서, 상기 제 1 크산텐 염료는 조성물 중량 기준 약 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%, 또는 35-40% 존재한다. 특정 실시예들에서, 상기 제 2 크산텐 염료는 조성물 중량 기준 약 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%, 또는 35-40% 존재한다. 특정 실시예들에서, 상기 크산텐 염료들의 양은 조성물 중량 기준 약 0.05-40.05%일 수도 있다. 특정 실시예들에서, 상기 크산텐 염료들의 양은 조성물 중량 기준 약 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%, 또는 35-40.05%일 수도 있다.

[0197] 몇몇 실시예에서, 상기 키트는 하나 이상의 조성물, 예를 들어 제 1 조성물 및 제 2 조성물을 포함한다. 상기 제 1 조성물은 산소 방출제를 포함할 수도 있고, 상기 제 2 조성물은 액체 또는 파우더로 크산텐 염료를 포함할 수도 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 키트는 본 발명의 조성물을 포함하는 용기를 포함한다.

[0198] 상기 조성물(들)은 용기들에 포함될 수도 있다. 상기 용기들은 광에 대해 불투과성이고, 기밀형이고 및/또는 누수에 대해 저항성을 가질 수 있다. 예시적인 용기들로는 주사위, 병 또는 파우치(pouch)를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 상기 용기는 이중 챔버 주사위일 수 있으며, 이때 상기 챔버의 내용물은 상기 챔버들로부터 조성물들의 배출 시에 혼합된다. 다른 실시예에서, 상기 파우치는 파열성 멤브레인에 의해 분리되어 있는 2개의 챔버를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 구성성분은 주사위에 함유되어, 상기 제 2 구성성분을 포함하는 용기 내로 주사될 수 있다. 상기 용기는 압착될 수도 있고 안될 수도 있는 스프레이일 수도 있다. 상기 조성물은 액체 및/또는 가스성 형태일 수도 있다.

[0199] 상기 생체 광자성 조성물은 또한 상기 생체 광자성 조성물의 하나 이상의 구성성분을 함유하고 있는 하나 이상의 챔버, 및 상기 용기로부터 생체 광자성 조성물을 배출하기 위한 상기 하나 이상의 챔버와 통신하는 유출구를 포함하는 용기 내에 제공될 수 있다.

[0200] 기타 실시예에서, 상기 키트는 상기 조성물의 치료를 증강시키기 위한 전신 또는 국부용 약물을 포함한다. 예를 들어, 상기 키트는 여드름 치료 또는 상처 치유를 위한 전신 또는 국소 항생제 또는 호르몬 치료를 포함할 수 있다.

[0201] 본 발명에 따른 생체 광자성 조성물을 사용하는 방법에 대한 서면 지침서는 상기 키트 내에 포함될 수 있거나, 본 발명의 조성물들을 포함하는 용기와 연결되어 있을 수 있다.

[0202] 특정 실시예들에서, 상기 키트는 추가적인 구성성분, 즉 드레싱을 포함할 수 있다. 상기 드레싱은 상기 생체 광자성 조성물을 수용하기 위한 다공성 또는 반-다공성 구조체일 수 있다. 상기 드레싱은 직물 또는 비직조 섬유성 재료를 포함할 수 있다.

[0203] 상기 키트의 특정 실시예들에서, 상기 키트는 상기 생체 광자성 조성물에서 상기 발색단을 활성화하기에 적절한 파장을 갖는 휴대용 광과 같은 광원을 더 포함할 수 있다. 상기 휴대용 광은 배터리에 의해 작동할 수 있거나, 재충전 가능하다.

[0204] 특정 실시예들에서, 상기 키트는 하나 이상의 도파관을 더 포함할 수 있다.

[0205] 등가의 조성물들, 방법들 및 키트들의 식별은 충분히 통상 실시자의 숙련 범위 내에 있으며, 본 발명의 교시의 견지에서 단지 통상적인 실험을 요구할 수 있다. 본 발명의 실시는 하기 실시예로부터 더욱 완전히 이해될 것이며, 이는 단지 예시의 목적으로 본원에 제시되며, 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0206] 실시예

[0207] 하기 실시예는 본 발명의 다양한 실시예의 실시를 예시하기 위해 나열되어 있다. 이들은 본 발명의 전체 범주를 제한하고 한정하도록 의도되지 않는다.

[0208] 실시예 1 - 겔 속의 플루오레세인 및 에오신 Y의 흡광/발광 스펙트럼

[0209] 겔(약 12%의 과산화요소를 포함함) 속의 전부, (i) 약 0.09 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염, (ii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) 약 0.09 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염과 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트

럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.

[0210] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 5a** 및 **도 5b**에 도시되어 있다. 구체적으로, 각 개별 발색단들에 비해서 상기 예오신 Y 및 발색단 조합에서 더 넓은 흡광 및 발광 스펙트럼이 달성되었다. 이는 복수의 발색단 조성물이 더 넓은 대역폭의 광에서 활성화될 수 있고, 복수의 발색단 조성물이 조사 후에 더 넓은 대역폭의 광을 방출할 수 있음을 의미한다. 즉, 개별 발색단들에 비해서 복수 발색단 조성물의 발광이 보다 광범위한 파장에서 발생했다. 이 예시에서, 조성물은 녹색, 황색 및 오렌지색의 가시광 스펙트럼 파장을 발광했다. 예오신 Y의 광 퇴색이 조사 중에 관찰되었다. 게다가, 결과들은(미도시) 겔 속의 과산화물 존재가 흡광 및 발광 스펙트럼에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 과산화물은 본 발명의 조성물과 방법에서 선택사항이다.

[0211] *실시예 2 - 플루오레세인 및 예오신 Y 수성 용액의 흡광/발광 스펙트럼*

[0212] 수성 용액 속의 전부, (i) 0.18 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, (ii) 약 0.305 mg/mL 농도의 예오신 Y, 및 (iii) 약 0.18 mg/mL 농도의 플루오레세인 나트륨 염과 약 0.305 mg/mL 농도의 예오신 Y의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.

[0213] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 6a** 및 **도 6b**에 도시되어 있다. 또한, **도 5a** 및 **도 5b**에서와 같이, 각 개별 발색단들에 비해서 상기 예오신 Y 및 발색단 조합에서 더 넓은 발광 스펙트럼이 달성되었다. 조성물은 녹색, 황색 및 오렌지색의 가시광 스펙트럼 파장을 발광했다. 실시예 1 및 2 간에 흡광 및 발광 스펙트럼 차이는 매질(실시예 1에서 겔, 실시예 2에서 수성 용액) 속 광학적 차이뿐만 아니라 플루오레세인 농도를 배가시킨 효과에 의해 설명될 수도 있다. 플루오레세인을 예오신 Y에 첨가함으로써 예오신 Y의 흡광 및 발광 피크들의 대역폭을 확대시키는 것으로 볼 수 있다. 이는 복수의 발색단 조합에 광활성화를 위한 광범위한 파장을 흡수하고, 광범위한 파장을 방출하는 능력을 부여하는데, 이들은 동시에 상이한 치료 효과를 부여할 수도 있다. 예오신 Y의 광 퇴색이 조사 중에 관찰되었다.

[0214] *실시예 3 - 겔 속의 플록신 B 및 예오신 Y의 흡광/발광 스펙트럼*

[0215] 12% 카바마이드 겔 속의 전부, (i) 0.25mg/mL 최종농도의 플록신 B, (ii) 약 0.05 mg/mL 농도의 예오신 Y, 및 (iii) 플록신 B (0.25mg/mL) 및 예오신 Y (0.05 mg/mL)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.

[0216] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 7a** 및 **도 7b**에 도시되어 있다. 이전과 같이, 각 개별 발색단들에 비해서 상기 플록신 B 및 예오신 Y 발색단 조합에서 더 넓은 흡광 및 발광 스펙트럼이 달성되었다. 조성물은 녹색, 황색, 오렌지색 및 적색의 가시광 스펙트럼 파장을 발광했다.

[0217] *실시예 4 - 플록신 B 및 예오신 Y의 수성 용액의 흡광/발광 스펙트럼*

[0218] 수성 용액 속의 전부, (i) 0.25mg/mL 최종농도의 플록신 B, (ii) 약 0.08 mg/mL 농도의 예오신 Y, 및 (iii) 플록신 B (0.25mg/mL) 및 예오신 Y (0.08 mg/mL)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.

[0219] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 8a** 및 **도 8b**에 도시되어 있다. 각 개별 발색단들에 비해서 상기 플록신 B 및 예오신 Y 발색단 조합에서 더 넓은 흡광 및 발광 스펙트럼이 달성되었다. 조성물은 녹색, 황색, 오렌지색 및 적색의 가시광 스펙트럼 파장을 발광했다.

[0220] *실시예 5 - 겔 속의 플록신 B 및 플루오레세인의 흡광/발광 스펙트럼*

[0221] 12% 카바마이드 겔 속의 전부, (i) 약 100 μ g/g 최종농도의 플루오레세인, (ii) 약 100 μ g/g 농도의 플록신 B, 및 (iii) 플루오레세인 (100 μ g/g) 및 플록신 B (100 μ g/g)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서

관독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.

- [0222] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 9a** 및 **도 9b**에 도시되어 있다. 본 구체적인 농도의 발색단들과 이 농도에 있어서, 상기 발색단 조합의 경우, 각 개별 발색단들에 비해서 플루오레세인과 플록신 B 방출에 해당하는 2 개의 피크가 약 577 nm에서 높은 피크로 흡수되었다.
- [0223] *실시예 6 - 겔 속의 플루오레세인 및 로즈 벵갈의 흡광/발광 스펙트럼*
- [0224] 12% 카바마이드 겔 속의 전부, (i) 약 100 μ g/g 최종농도의 플루오레세인, (ii) 약 100 μ g/g 농도의 로즈 벵갈, 및 (iii) 플루오레세인 (100 μ g/g) 및 플록신 B (100 μ g/g)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 관독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.
- [0225] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 10a** 및 **도 10b**에 도시되어 있다. 본 구체적인 농도의 발색단들과 이 농도에 있어서, 각 개별 발색단들에 비해서 상기 조합형 발색단 조성물에서 약 580 nm에서 더 높은 피크를 갖는 조합형 조성물로 관찰되었다.
- [0226] *실시예 7 - 겔 속의 로즈 벵갈 및 에오신 Y의 흡광/발광 스펙트럼*
- [0227] 12% 카바마이드 겔 속의 전부, (i) 0.305 mg/mL 최종농도의 에오신 Y, (ii) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, 및 (iii) 에오신 Y (0.305mg/mL) 및 로즈 벵갈 (0.085 mg/mL)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 관독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.
- [0228] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 11a** 및 **도 11b**에 도시되어 있다. 본 구체적인 농도의 발색단들과 이 농도에 있어서, 각 개별 발색단들에 비해서 상기 발색단 조합에서 더 높은 흡광이 달성되었다. 이 특정한 조합의 발광 스펙트럼이 에오신 Y 단독의 경우보다 낮은 전력밀도를 가졌다. 조사 도중 또는 이후에 온도 상승이 없는 상태에서, 명백한 에너지 손실로 인해 반응성 산소 종 생성이 생길 수도 있다 (하기 실시예 8 참조).
- [0229] *실시예 8 - 에오신 및 로즈 벵갈이 산소 종을 생성함*
- [0230] 본 발명의 다양한 실시예들에 따른 두 가지 발색단 간 시너지를 하기를 준비해서 검사했다.
- [0231] 1-12% 카바마이드 겔 속의 에오신 Y (0.035%) + 로즈 벵갈 (0.085%).
- [0232] 2-12% 카바마이드 겔 속의 로즈 벵갈 (0.085%).
- [0233] 로즈 벵갈은 녹색광에 의해 광활성화될 때 산소 방출제가 존재하는 상태에서 일중항 산소 생산의 측면에서 높은 양자 수율을 갖는다고 알려져 있다(물에서 대략 75%의 일중항 산소양자 수율 [2]Murasecco-Suardi et al, Helvetica Chimica Acta, Vol. 70, pp.1760-73, 1987]). 에오신 Y는 겔 속에서 광활성화될 때 방출된 형광의 측면에서 높은 양자 수율을 가지며, 청색광에 의해 부분적으로 활성화될 수 있다고 알려져 있다. 광활성화된 에오신 Y는 산소 방출제가 존재하는 상태에서 일중항 산소 생산의 측면에서 훨씬 낮은 양자 수율을 갖는다(대략 4%의 완전 활성화시 일중항 산소양자 수율[4]Gandin et al, Photochemistry and Photobiology, Vol.37, pp.271-8, 1983]).
- [0234] 에오신 Y와 로즈 벵갈이 조합될때, 두 발색단들 모두 **도 12**에 의해 입증된 것처럼 동일한 청색광에 의해 활성화된다.
- [0235] **도 12**의 왼쪽 패널은 활성화 청색광에 노출하기 전에 광학 현미경 (x250)에서 볼 때 조성물의 사진을 보여준다. 양자 조성물들에서 거의 거품은 보이지 않았다. 청색광으로 조사 후에, 에오신 Y와 로즈 벵갈의 조합을 포함하는 조성물에서는 거품의 급격한 증가가 보였지만, 로즈 벵갈 단독 또는 에오신 Y 단독 (미도시)을 포함하는 조성물에서는 그렇지 않았다. 이는 에오신 Y에서 로즈 벵갈로 에너지 전달이 있어서 산소 종을 형성하게 되는 것을 암시한다. 카바마이드 겔 속의 에오신 Y 단독은 로즈 벵갈과 비슷한 특성을 나타냈다. 비슷한 효과가 플루오레세인과 로즈 벵갈에서 관찰되었다.
- [0236] *실시예 9 - 발색단 농도 비율 변화*

- [0237] 본 발명의 실시예들에 따른 복수의 발색단 조성물에서 개별 발색단들의 다양한 농도의 영향을 검사했다. (i) 플루오레세인 - 에오신 Y, 및 (ii) 에오신 Y - 로즈 벵갈을 포함하는 조성물들의 시간이 지남에 따른 형광 방출이 **도 13a** 및 **13b**에 각각 나타난다.
- [0238] **도 13a**에서 볼 수 있듯이, 다음과 같은 것들의 발광 특성을 검사했다: (i) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 10 $\mu\text{g/g}$ 플루오레세인, (ii) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 100 $\mu\text{g/g}$ 플루오레세인, (iii) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y, (iv) 10 $\mu\text{g/g}$ 플루오레세인, (v) 100 $\mu\text{g/g}$ 플루오레세인, 전부 과산화요소 겔 속에 있다. SP-100 분광복사기를 사용해서, 청색광 (150 mW/cm^2 미만 출력 밀도에서 5분간 약 440 내지 480 nm의 파장)으로 조사될 때 다양한 조성물로부터 검출된 광자 신호의 출력 밀도 스펙트럼을 측정하였다 (mW/cm^2 대 파장). 형광은 519-700nm 범위 내에서 빛으로 측정된다.
- [0239] 알 수 있는 바와 같이, 시간이 지남에 따라 모든 농도의 방출된 형광이 붕괴된다. 이 붕괴는 종종 조성물의 하나 이상의 발색단의 광 퇴색을 동반한다. 복수 발색단 조성물에서 플루오레세인의 더 높은 농도는 더 오래 지속, 즉 더 긴 수명을 가지는 더 높은 초기 방출된 형광을 제공한다. 에오신 Y (109 $\mu\text{g/g}$) 및 플루오레세인 (100 $\mu\text{g/g}$) 조성물의 경우, 초기 방출된 형광은 100 $\mu\text{g/g}$ 플루오레세인 단독으로 포함하는 조성물의 그것보다 약간 낮다. 이것은 (상기 실시예 6에 기재된 바와 같이) 산소 종을 형성하기 위한 에너지 사용에 기인할 수도 있다. 따라서, 다수의 발색단 조성물 속 발색단의 상대적인 농도는 얻어진 형광 및 산소 종 특성을 조정하도록 변화될 수 있다.
- [0240] **도 13b**에서, 다음과 같은 조성물들을 검사했다: (i) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 1 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈 (약 10:1 비율), (ii) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 100 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈 (약 1:1 비율), (iii) 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y, (iv) 1 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈, (v) 100 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈, 전부 과산화요소 겔 속에 있다. **도 13a**에서 관찰한 것과 동일한 붕괴 추이를 에오신 Y 단독, 에오신 Y-1 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈, 뿐만 아니라 에오신 Y-10 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈 (미도시함)에 대해서도 관찰했다. 또한 청색광에 의해 활성화될 때 로즈 벵갈 단독의 두 농도 모두에 대해 매우 낮은 형광 수준이 관찰되었다. 놀랍게도, 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 100 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈의 조성물의 경우, 비록 에오신 Y 단독, 및 에오신 Y + 1 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈의 그것보다 낮은 수준에서이긴 하지만, 지속된 형광이 관찰되었다. 이 조성물에서, 에오신 Y의 아무런 광 퇴색도 관찰되지 않았다. 이론에 얽매이지 않고, 에오신 Y는 에오신 Y / 로즈 벵갈의 이러한 비율로 광 퇴색하지 않는 것으로 생각되며, 에오신 Y는 이후 에너지를 방출하고, 따라서 에오신 Y 분자의 광분해를 방지할 로즈 벵갈에 그것의 흡수된 에너지 전부를 전달할 수 있다. 109 $\mu\text{g/g}$ 에오신 Y + 100 $\mu\text{g/g}$ 로즈 벵갈 조성물의 피크 발광 파장은 에오신 Y의 그것보다 로즈 벵갈의 피크 발광 파장에 더 가깝다.
- [0241] 비슷한 지속된 형광 효과를 약 1:10:10의 상대적 농도 비율에서 플루오레세인, 에오신 Y 및 로즈 벵갈을 포함하는 조성물에 대해 관찰하였다(미도시).
- [0242] 실시예 10 - 겔 속의 플루오레세인, 에오신 Y 및 로즈 벵갈의 흡광/발광 스펙트럼
- [0243] 본 발명에 따른 약 12%의 과산화요소를 포함하는 겔 속의, (i) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, (ii) 약 0.44 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, 및 (iii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) (i), (ii), (iii)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.
- [0244] 흡광 및 발광 스펙트럼은 상기 발색단 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 14a** 및 **도 14b**에 도시되어 있다. **도 14b**에서 분명한 것처럼, 플루오레세인, 에오신 Y 및 로즈 벵갈 조합의 대역폭이 에오신 Y 단독의 그것보다 넓다.
- [0245] 실시예 11 - 수성 용액 속의 플루오레세인, 에오신 Y 및 로즈 벵갈의 흡광/발광 스펙트럼
- [0246] 본 발명에 따른 수성 용액 속의, (i) 약 0.085 mg/mL 농도의 로즈 벵갈, (ii) 약 0.44 mg/mL 최종농도의 플루오레세인 나트륨 염, 및 (iii) 약 0.305 mg/mL 농도의 에오신 Y, 및 (iii) (i), (ii), (iii)의 혼합물의 광역학적 특성을 평가하였다. 플렉스스테이션(flexStation) 384 II 분광계를 사용해서 하기 파라미터를 가지고 방출된 형광을 측정하였다: 형광 모드, 460 nm 여기, 및 465 내지 750 nm 발광 스펙트럼. 흡광은 시너지 HT 마이크로플레이트 리더기를 사용해서 판독했다: 흡광 모드; 300-650nm 스펙트럼.
- [0247] 흡광 및 발광 스펙트럼은, 과산화물이 없지만 기타 산소 방출제(예, 물)이 존재하는 상태에서, 상기 발색단 조합 속 발색단들 사이의 에너지 전달을 나타낸 **도 15a** 및 **도 15b**에 도시되어 있다.

- [0248] 과산화요소 겔 속의 본 발명의 조성물들의 흡광 및 발광 스펙트럼을 참조하면서, 동일한 스펙트럼을 상기 과산화물이 없는 겔에서 동일한 발색단들에 대해 얻었다.
- [0249] 실시예 12: 본 발명의 조성물의 혈관생성 퍼텐셜
- [0250] 본 발명의 조성물의 혈관생성 퍼텐셜을 평가하기 위해 인간 피부 모델을 개발하였다. 간단하게는, 에오신 Y 및 에리트로신을 포함하는 조성물을 섬유아세포 및 각질세포를 포함하는 인간 피부 모델 상부에 놓았다. 상기 피부 모델 및 조성물은 기공 크기가 20 μ m인 나일론 메시(nylon mesh)에 의해 분리되었다. 이어 상기 조성물은 광원으로로부터 5cm의 거리에서 5분 동안 청색광('활성화 광')으로 조사되었다. 상기 활성화 광은 약 400nm 내지 470nm의 평균 피크 파장, 및 10cm의 거리에서 측정 시 7.7J/cm² 내지 11.5J/cm²의 출력 세기를 갖는 LED 램프로부터 방출된 광으로 이루어져 있었다. 상기 활성화 광에 의한 조사 시, 상기 조성물은 형광 광을 방출하였다. 상기 조성물이 세포와 제한된 접촉을 하는 경우, 상기 섬유아세포 및 각질세포는 주로 활성화 광, 및 상기 조성물로부터 방출된 형광 광에 노출되었다. 이어, 상기 처리된 인간 3D 피부 모델로부터의 조건부 매질은 앞서 Matrigel®에 도말된 인간 대동맥 내피세포에 적용하였다. 내피세포에 의한 관의 형성은 24시간 이후에 현미경과 이미지 분석으로 관측되고 모니터링되었다. 광 조사 처리된 3D 피부 모델로부터의 조건부 매질은 시험관 내에서 내피세포 관 형성을 유도하였으며, 이는 섬유아세포 및 각질세포에 의한 인자들의 생성을 통해 혈관형성에 대한 광 치료(청색광 및 형광)의 직접적인 효과를 암시하였다. 미처리된 피부 샘플로부터의 일반 매질 및 조건부 매질을 대조군으로서 사용하였으며, 내피세포 관 형성을 유도하지 않았다.
- [0251] 도 16은 실시예 9의 분광복사기를 사용해서 측정된 바와 같이 생체 광자성 조성물로부터 방출된 광의 시간에 따른 세기를 나타낸 발광 스펙트럼이다. 비교할만한 발광 스펙트럼을 나타내는 다른 발색단 조합들 또한 혈관 신생을 유도할 것으로 합리적으로 추정 가능하다. 도 16로부터 알 수 있는 바와 같이, 방출된 형광 광은 약 560 nm에서 피크를 갖는 약 520-620 nm의 파장을 가지고 있었다. 비슷한 발광 스펙트럼이 에오신 Y 및 플루오레세인(도 5B); 에오신 Y 및 플록신 B(도 7B, 도 8B); 에오신 Y 및 로즈 벵갈(도 11B); 플루오레세인, 에오신 Y 및 로즈 벵갈(도 14B, 도 15B)을 사용해서 관찰되었다. 유사한 발광 스펙트럼을 가진 다른 발색단 조합들도 가능한데, 이들은 혈관 생성 특성을 가질 것으로 합리적으로 기대될 수 있다.
- [0252] 실시예 13: 단백질 분비 및 유전자 발현 프로파일
- [0253] 본 발명의 조성물의 퍼텐셜을 평가하여 별개의 단백질 분비 및 유전자 발현 프로파일을 개시하기 위해 창상 및 미창상 3D 인간 피부 모델(EpiDermFT, 매트테크 코포레이션(MatTek Corporation))을 사용하였다. 간단하게는, 에오신 및 에리트로신을 포함하는 조성물을 상이한 조건(성장 인자 존재(1X), 50% 성장 인자(0.5X) 및 성장 인자 부재(0X)) 하에 배양된 창상 및 미창상 3D 인간 피부 모델의 상부에 놓아두었다. 다른 조건들은 각각 비손상 치유, 반-기아 조건, 기아 조건을 모방하였다. 상기 피부 모델 및 조성물은 기공 크기가 20 μ m인 나일론 메시에 의해 분리되었다. 이어, 각각의 피부 모델/조성물 조합을 광원으로로부터 5cm의 거리에서 5분 동안 청색광('활성화 광')을 조사되었다. 상기 활성화 광은 약 400nm 내지 470nm의 평균 피크 파장, 5cm의 거리에서 측정 시 60 내지 150 mW/cm²의 출력 세기, 및 5분 이후에 약 18 내지 39 J/cm²의 총 밀도를 갖는 LED 램프로부터 방출된 광으로 이루어져 있었다. 대조군은 광으로 조사되지 않은 3D 피부 모델로 이루어져 있었다.
- [0254] 유전자 발현 및 단백질 분비 프로파일은 광 노출 24시간 후에 측정되었다. 시토카인 분비는 항체 어레이(레이 바이오 휴먼 시토카인(RayBio Human Cytokine) 항체 어레이)에 의해 분석하였고, 유전자 발현은 PCR 어레이(PAHS-013A, 에스에이 바이오사이언스(SABioscience))에 의해 분석하였으며, 세포독성은 GAPDH 및 LDH 방출에 의해 결정되었다. 결과(표 1 및 표 2)에 따르면, 광 처리는 상상이 있는 피부 삽입체에서 그리고 비-기아 조건 하에 상처 치유의 염증성 초기 단계에 분비된 단백질의 수준 및 상기 단계와 관련된 유전자 발현을 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다. 만성 상처를 방한 기아 조건에서, 대조군에 비해 분비된 염증성 단백질의 수준의 증가가 없었다. 흥미롭게도, 미창상 피부 모델에 대한 광 처리의 효과는 상상이 있는 피부 삽입체에 대해 세포성 수준에서 훨씬 낮은 영향을 미쳤으며, 이는 세포성 효과 수준에서 광 처리 효과가 있음을 제시한다. 이는 상처 치유 과정의 염증 단계를 가속화하는 것처럼 보인다. 상기 3D 피부 모델에서 대식세포와 같은 기타 세포 유형의 부족으로 인해, 항염증성 피드백(feed-back)이 결여되며, 상처 봉입에서의 지연을 설명할 수 있다. 세포독성은 광 처리에서 관측되지 않았다. 에오신 y 및 에리트로신 b 조성물은 도 16에서 예시한 바와 동일한 발광 특성들을 가졌다. 상술한 바와 같이, 비교할만한 발광 스펙트럼을 나타내는 다른 발색단 조합들 또한 본 실시예에서 알 수 있는 것처럼 단백질 분비 또는 유전자 발현을 유도할 것으로 합리적으로 추정 가능하다.

표 1

[0255] 3일째 날에 처리군과 미처리 대조군 사이의 분지 비율에서의 통계학적으로 유의한 차이를 갖는 단백질의 목록:
2개의 화살표는 상기 비율이 2배 초과한다는 것을 의미함.

	매질(1x)	매질(0.5x)	매질(0x)
증가		ENA78 p=0.04 ↑↑ I1-1R4/ST2 p=0.02 ↑↑ MMP3 p=0.01 ↑↑ MCP-2 p=0.04 ↑↑	안지오텐신 p = 0.03 ↑ CXCL16 p=0.04 ↑
감소	BMP6 p=0.01 ↓ TNF α p=0.005 ↓	BMP6 p=0.02 ↓	

표 2

[0256] 최초 24시간 동안 처리군과 미처리 대조군 사이의 발현 비율에서의 통계학적으로 유의한 차이를 갖는 유전자의 목록 2개의 화살표는 상기 비율이 2배 초과한다는 것을 의미함.

	매질(1x)	매질(0.5x)	매질(0x)
증가	CTGF p=0.02 ↑ ITGB3 p=0.03 ↑ MMP1 p=0.03 ↑ MMP3 p=0.01 ↑ THBS1 P=0.02 ↑	CTGF P=0.04 ↑ ITGB3 p=0.05 ↑ MMP1 p=0.02 ↑↑ MMP10 p=0.003 ↑↑ MMP3 p=0.007 ↑↑ MMP8 p=0.02 ↑↑ THBS1 p=0.03 ↑	MMP3 p=0.007 ↑↑ LAMA1 p=0.03 ↑ ITGA2 p=0.03 ↑
감소	HAS1 p=0.009 ↓↓ NCAM1 p=0.05 ↓↓ VCAM1 p=0.03 ↓↓ COL7A1 p=0.04 ↓ CTNNA1 p=0.03 ↓	NCAM1 p=0.02 ↓↓ VCAN p=0.02 ↓ LAMC1 p=0.002 ↓ COL6A1 p=0.007 ↓ MMP7 p=0.003 ↓	

[0257] 실시예 14 - 예오신 Y 및 플루오레세인이 콜라겐 형성 유도함담체 매트릭스(1.8% 카르보폴 겔) 속에 예오신 Y 0.01% 및 플루오레세인 0.01%를 포함하는 본 발명의 실시예에 따른 조성물에 대해 그것의 콜라겐 형성 유도 가능성을 평가하였다. 피부 인간 섬유아세포를 웰(MatTek®)을 가진 유리 바닥 접시들에 도말했다. 웰 당 약 4000 세포가 있었다. 48 시간 후, 유리-바닥 접시들을 뒤집었고, 세포들을 상기 유리 바닥을 통해서 (i) 광 없음 (대조군), (ii) 정오에 약 13 분 태양광에 노출(대조군), (iii) 세포들의 다른 면 상에 유리 웰 바닥에 가해진 조성물 (노광 없음), (iv) 세포들의 다른 면 상에 유리 웰 바닥에 가해진 조성물 (정오에 약 13 분 태양광에 노출), 및 (v) 세포들의 다른 면 상에 유리 웰 바닥에 가해진 조성물 (약 5 분 청색광 노출) 처리했다. (iii), (iv) 및 (v)의 경우, 세포들과 조성물 간에 직접적인 접촉이 없었다. (iv) 및 (v)의 경우, 세포들은 각각 태양광과 청색광에 노출될 때 예오신 Y 및 플루오레세인 조성물로부터와 이를 통해 방출된 광에 노출되었다. 적어도 부분적 광 퇴색이 (iv) 및 (v)에서 관찰되었다. 상기 처리 후, 세포들을 수세하고 정규 배지(regular medium)에서 48 시간 인큐베이팅시켰다. 그런 다음 Picro-Sirius red 법을 사용해서 상층액에서 콜라겐 검정을 실시했다. 이는 피크르산 속의 Sirius red 염료 용액을 상기 상층액에 첨가하고, 30분 동안 부드럽게 교반하면서 인큐베이팅시킨 다음, 원심분리해서 펠릿을 형성하는 것을 포함했다. 펠릿을 0.1N HCl 에 이어서 0.5 N NaOH으로 일차 수세해서 자유로운 염료를 제거했다. 원심분리 후, 상층액을 콜라겐 타입 I에 대해 540 nm에서 관독했다. 결과는 표 3에 나타난다.

표 3

[0258] (i) 광 없음 (대조군), (ii) 정오에 약 13 분 태양광에 노출 (대조군), (iii) 유리 분리를 통해 예오신 Y 및 플루오레세인 조성물로부터 방출된 임의의 광 (노광 없음), (iv) 유리 분리를 통해 예오신 Y 및 플루오레세인 조성물로부터 방출된 임의의 광 (정오에 약 13 분 태양광에 노출), 및 (v) 세포들의 다른 면 상에 유리 웰 바

닥에 가해진 조성물 (약 5 분 청색광 노출)에 노출된 피부 인간 섬유 아세포 상층액 속 콜라겐 타입 I 농도의 질적 비교. ++는 +의 약 두 배 만큼 높은 콜라겐 수준을 나타내고, +++는 +의 약 세 배 만큼 높은 콜라겐 수준을 나타냄.

	광 없음 (대조군)	태양광 (대조군)	에오신 Y + 플루오 레세인 - 광 없음	에오신 및 플루오 레세인 - 태양광	에오신 및 플루오레 세인 - 청색광
콜라겐 농도	+	+	++	+++	+++

[0259] 무광 및 태양광 단독 대조군들과 비교할때 태양광과 청색광에 노출된 에오신 Y 및 플루오레세인 조성물에 의해 유도된 콜라겐 수준들 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 콜라겐 생성은 과립화 조직의 안정화 및 상처 크기의 감소를 비롯한 조직 복구의 가능성에 대한 표시이다. 또한 잔주름의 감소, 모공 크기의 감소, 피부 질감 개선 및 본래 피부의 인장 강도의 향상에 연결된다. 본 실시예의 에오신 Y 및 플루오레세인 조성물의 발광 스펙트럼은 약 480-620 nm 범위인 파장을 갖는 단일 피크 발광을 가졌다. 태양광 조사 후, 피크의 출력 밀도는 13분 만에 적어도 부분적인 광 퇴색을 나타내면서 감소했는데, 이는 조성물의 색상 변화에 의해서도 관찰되었다. 태양광(백색광)에 의해 조사될때 형광 방출/광 퇴색 속도는 청색광에 의해 활성화되었을때 에오신 Y 및 플루오레세인 조성물에 비해 더 느렸다 (예, 실시예 5 및 6의 조성물들).

[0260] 실시예 15: 생체 광자성 조성물에서의 발색단 농도를 선택하기

[0261] 상이한 농도의 발색단을 갖는 조성물들의 형광 스펙트럼은 분광 복사기 및 활성화 청색광을 이용하여 조사하였다(실시예 9에서와 같음). 에오신 Y 및 플루오레세인의 예시적인 형광 스펙트럼은 도 17a 및 17b에 제시되어 있다. 발색단으로부터 방출된 형광은 농도가 증가함에 따라 빠르게 증가하였지만, 추가적인 농도 증가에 의해서는 안정기까지 감속하는 것으로 밝혀졌다. 상기 조성물을 통과한 활성화 광은 더욱 많은 광이 발색단에 의해 흡수됨에 따라 발색단 조성물의 증가와 함께 감소하였다. 따라서 본 발명의 조성물 중의 발색단의 농도는 본 실시예에 기초하여 조직에 처리하는 활성화 광 및 형광의 목적하는 비율 및 수준에 따라 선택될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 이는 에오신 Y에 있어 빠르게 증가하는 구역, 즉 0.5mg/mL 내지 1mg/mL의 구역 이후일 것이다(도 17a).

[0262] 따라서 농도는 목적하는 활성화 광 및 형광에 따라 선택될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 이는 에오신 Y에 있어 빠르게 증가하는 구역, 즉 0.5 mg/mL 내지 1 mg/mL의 구역 이후일 것이다(도 17a).

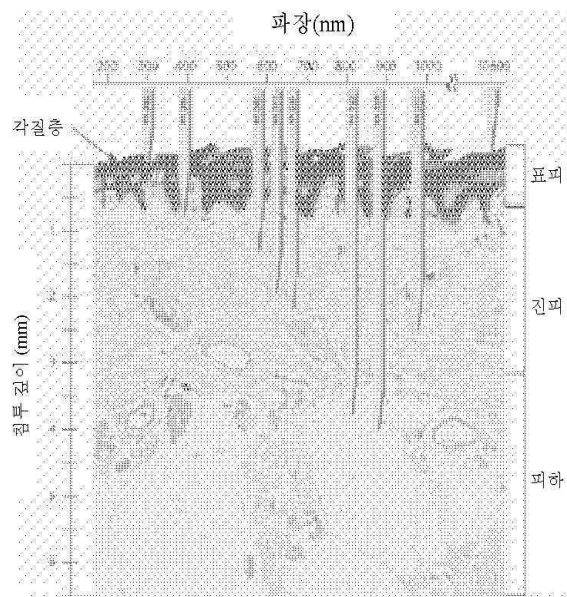
[0263] 로즈 벵갈이 있는 조성물은 약간 다르게 행동하며 거품 형성 때문에 생길 수 있는 농도를 증가하면서 더 불투명해진다.

[0264] 유사하게, 조사 시간을 가지면서 조직들에 의해 수신된 광의 출력 밀도 간의 관계를 조사하였다. 활성화 광의 출력 밀도가 초기에는 낮고 시간이 가면서 증가하는 것이 발견되었다. 이는 광 흡수 발색단 광 퇴색 및 조성물을 통과하는 활성화 광의 더 많은 것과 관련 지어서 조직에 도달한다. 이와 병행하여, 조성물에 의해 방출된 형광은 광 퇴색된 발색단들 중 하나 이상만큼 시간이 가면서 감소하였다. 전반적으로, 조직을 치료하는 광의 총 출력 밀도가 조사 시간에 걸쳐서 점차 증가하였다.

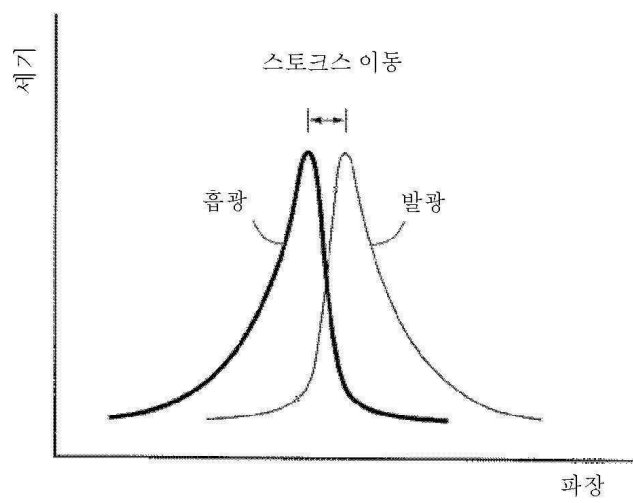
[0265] 본 발명은 여기에 설명되고 도시된 특정 실시예들에 한정하지 않으며, 첨부된 청구항들에 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 속하는 모든 변형들 및 변화들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

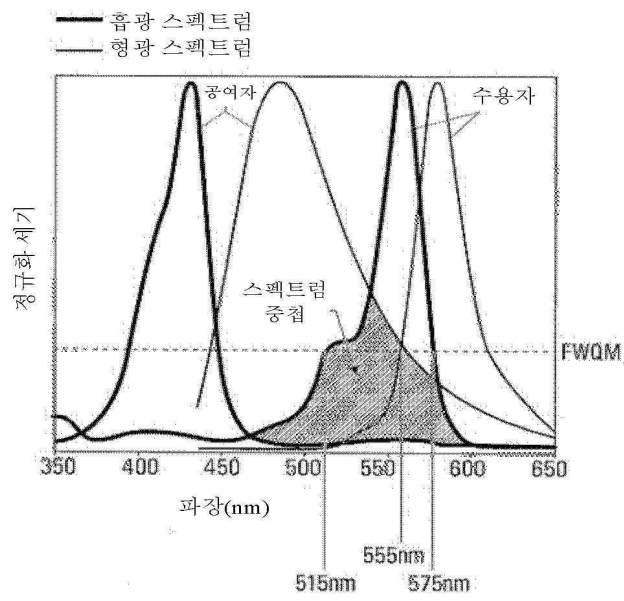
도면1



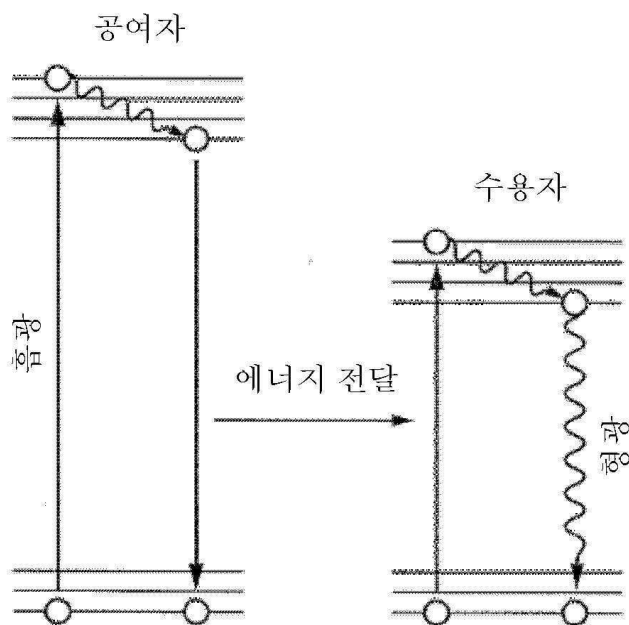
도면2



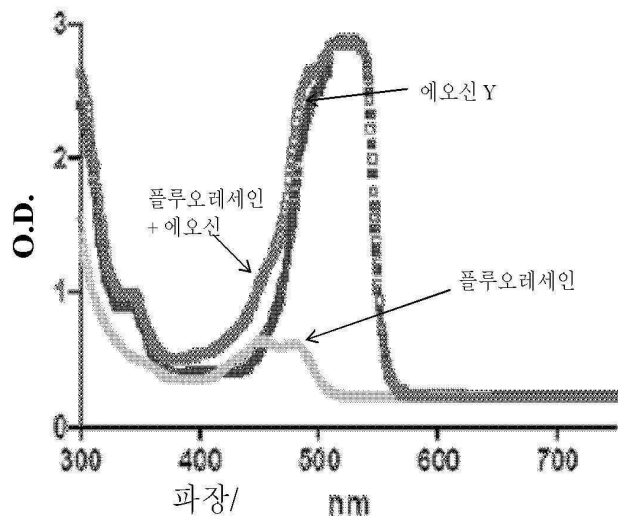
도면3



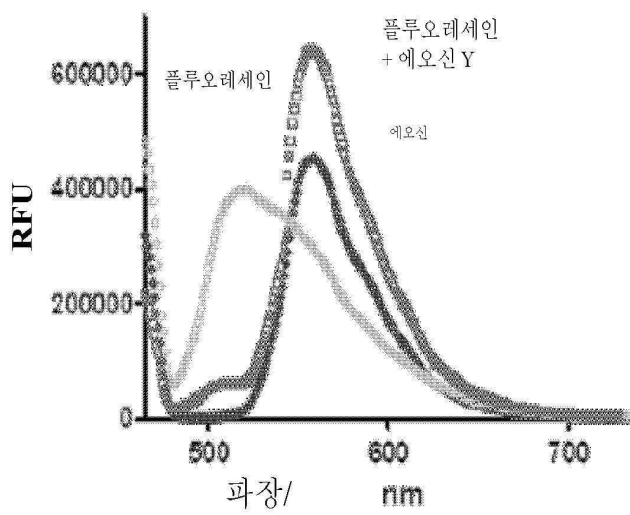
도면4



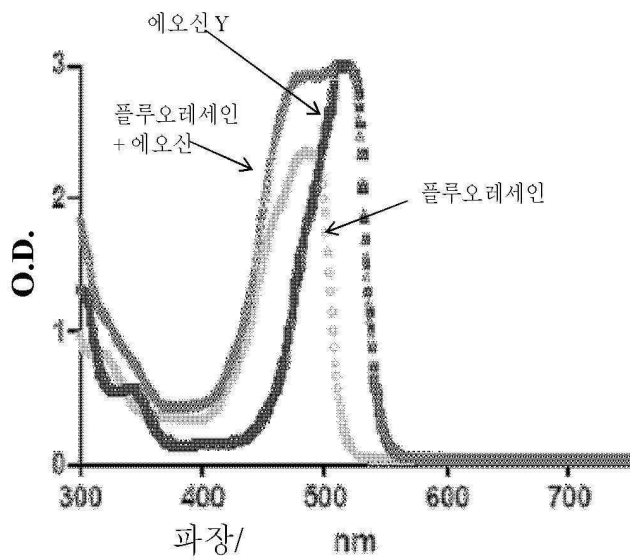
도면5a



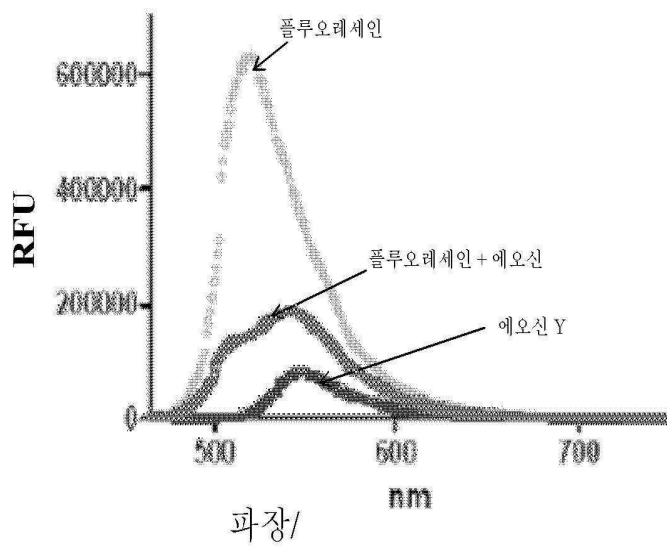
도면5b



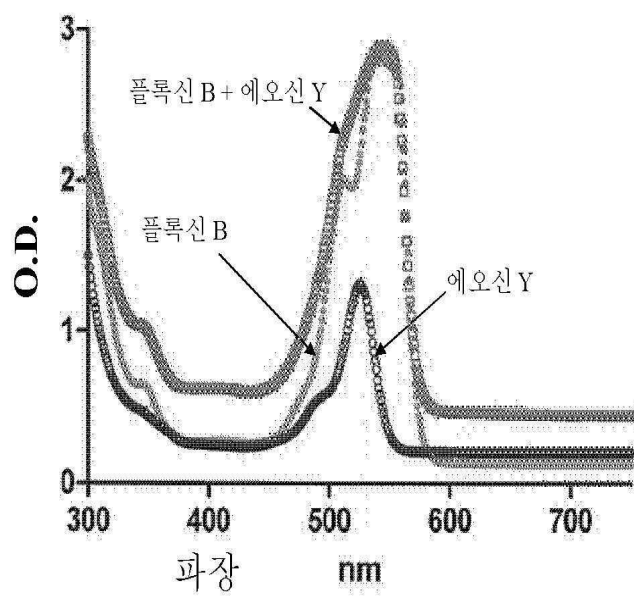
도면6a



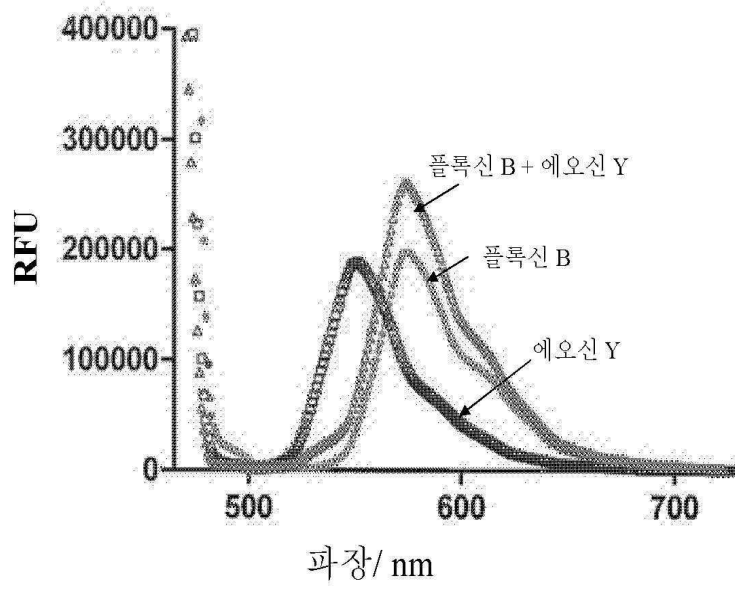
도면6b



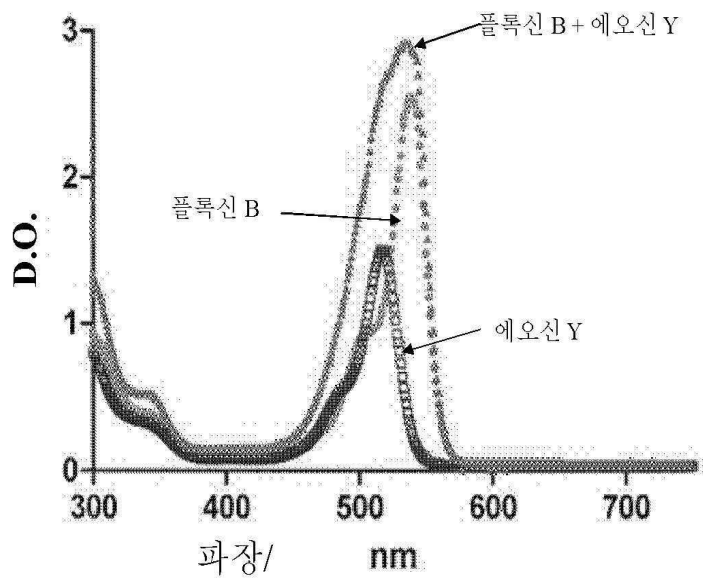
도면7a



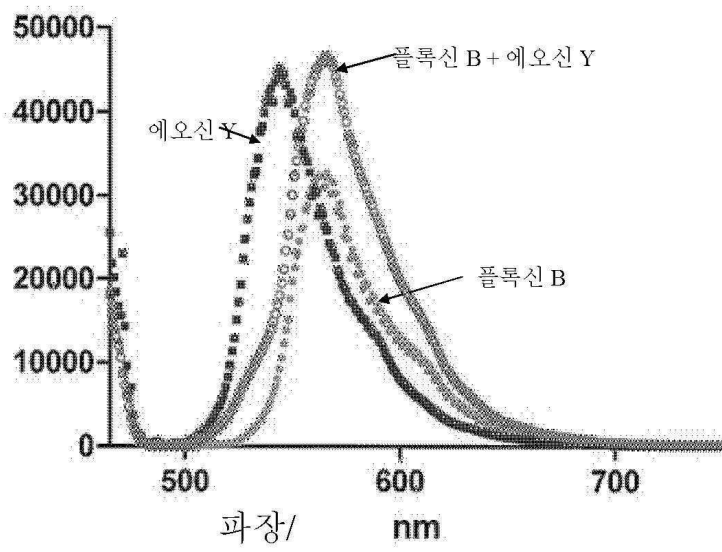
도면7b



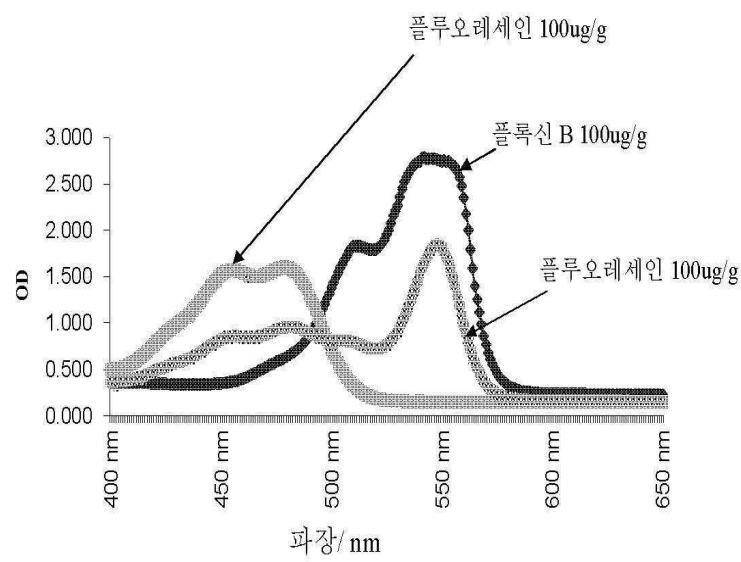
도면8a



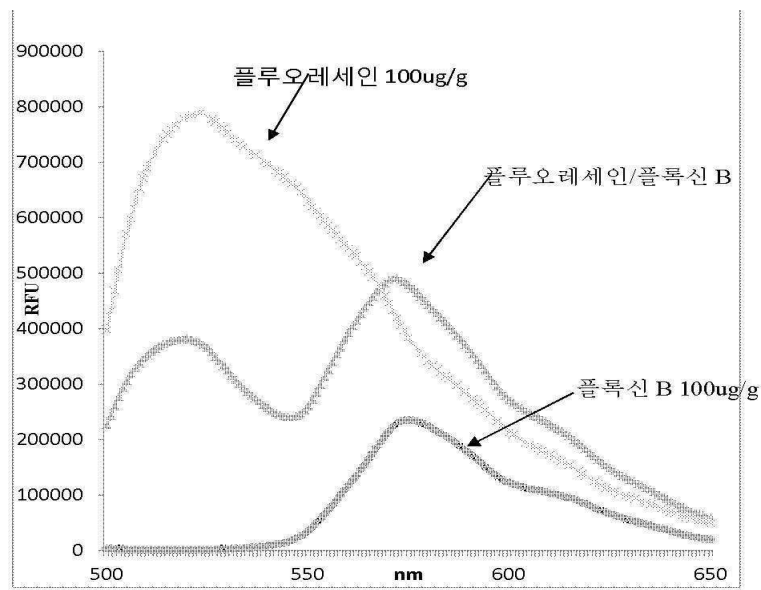
도면8b



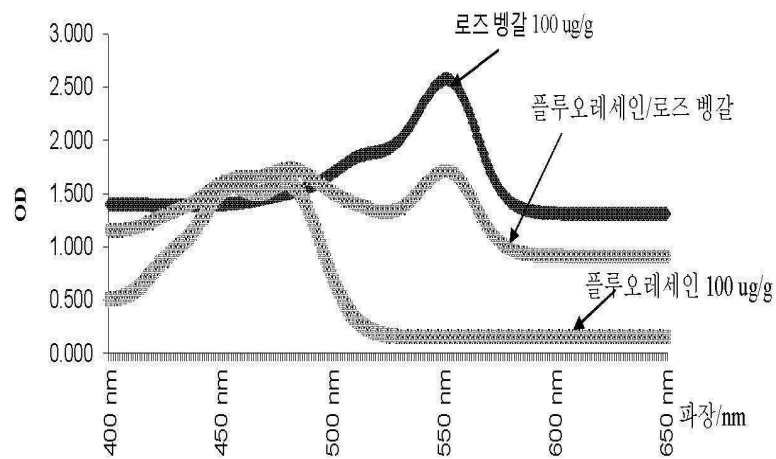
도면9a



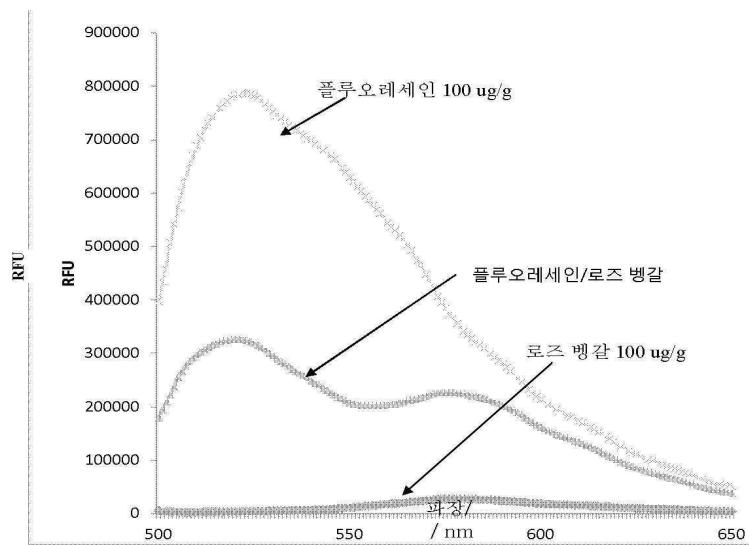
도면9b



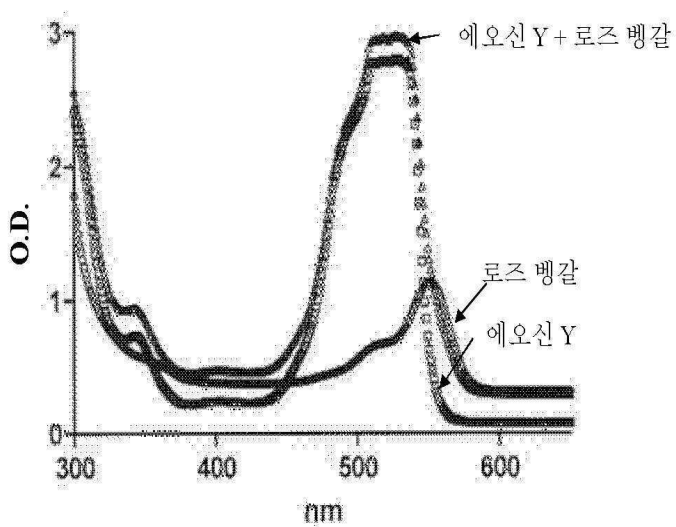
도면10a



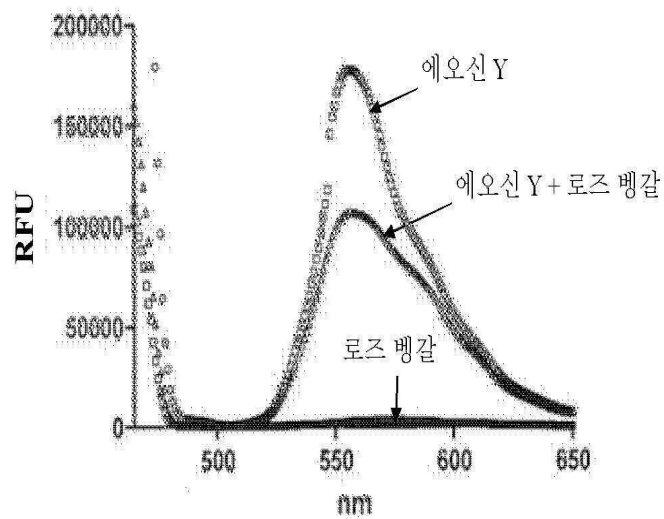
도면10b



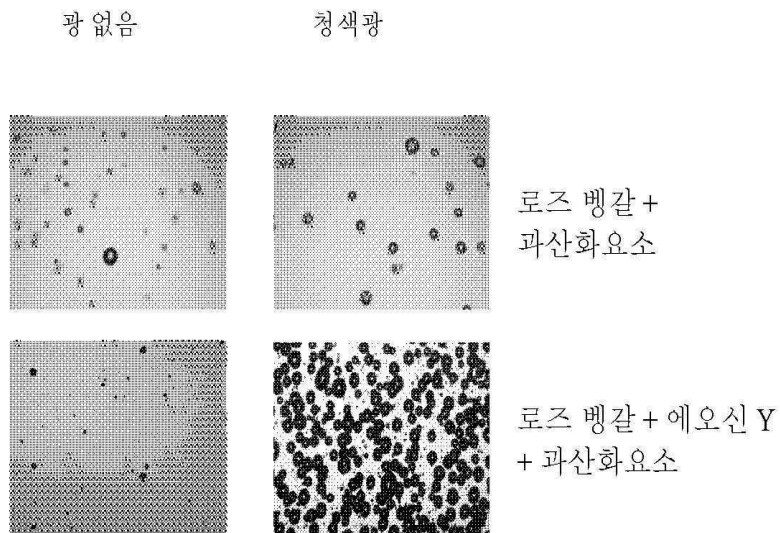
도면11a



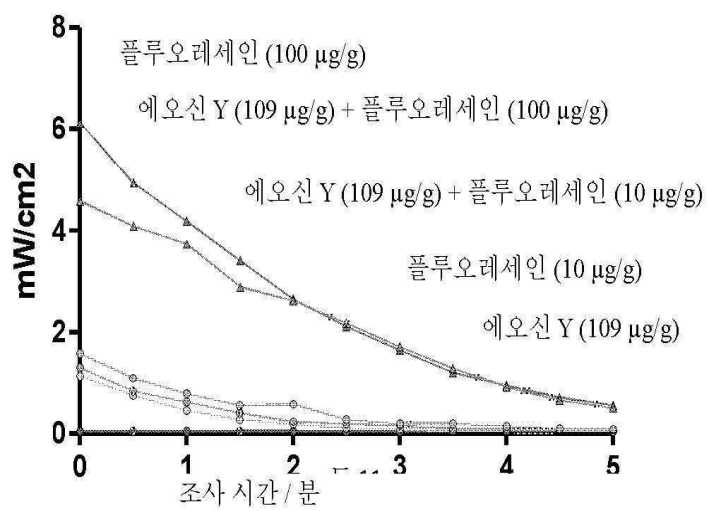
도면11b



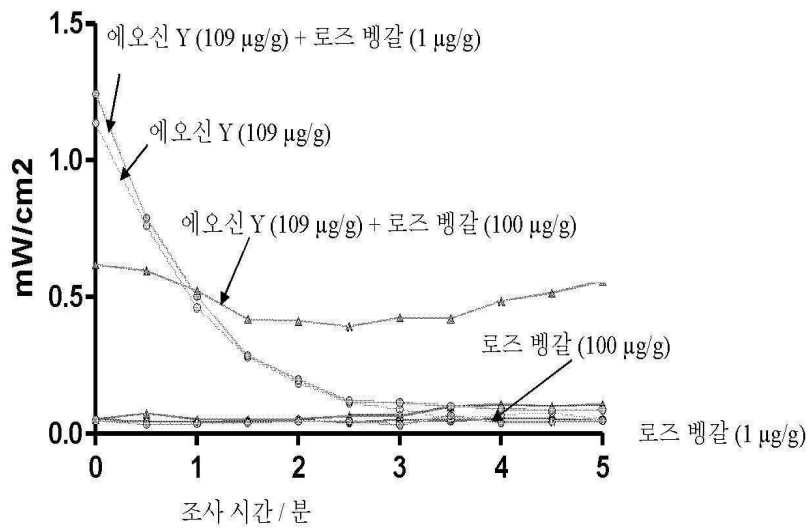
도면12



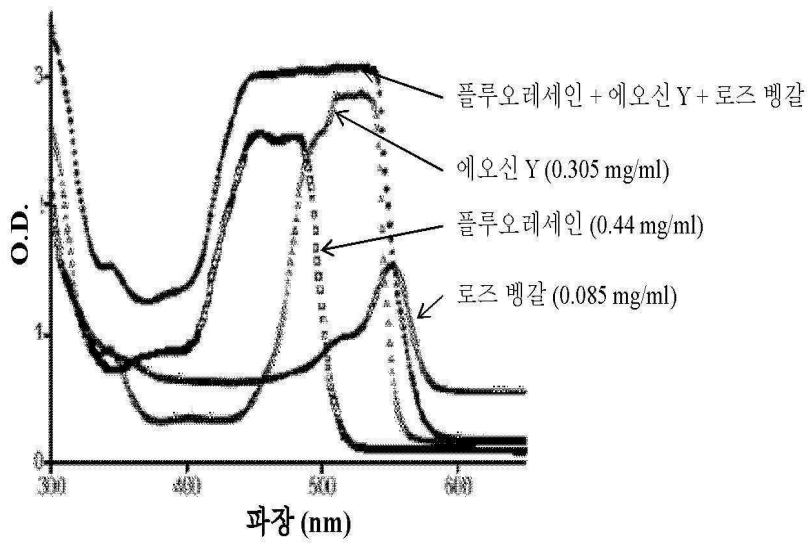
도면13a



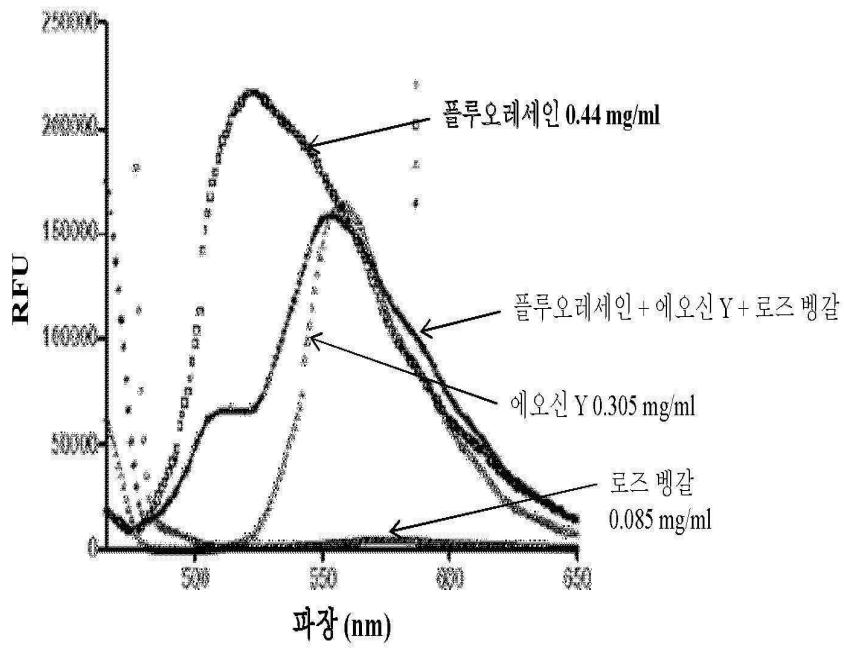
도면13b



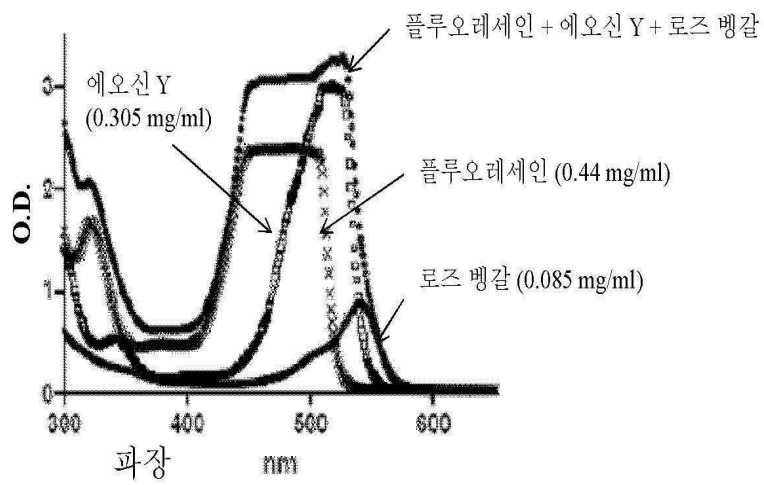
도면14a



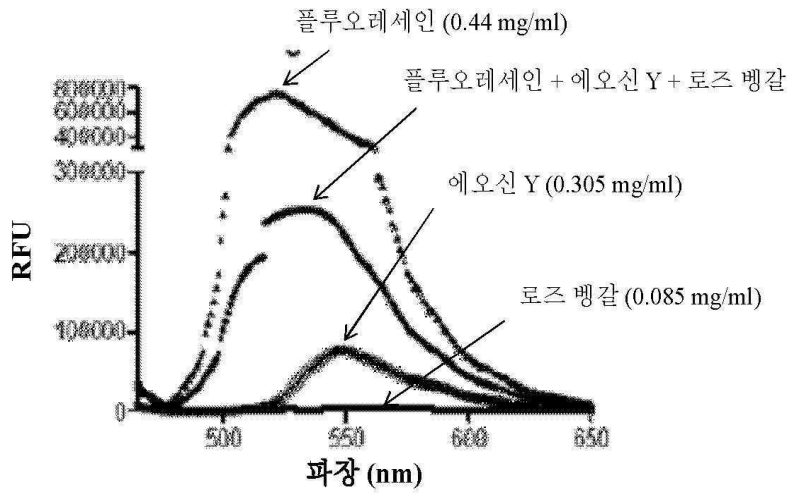
도면14b



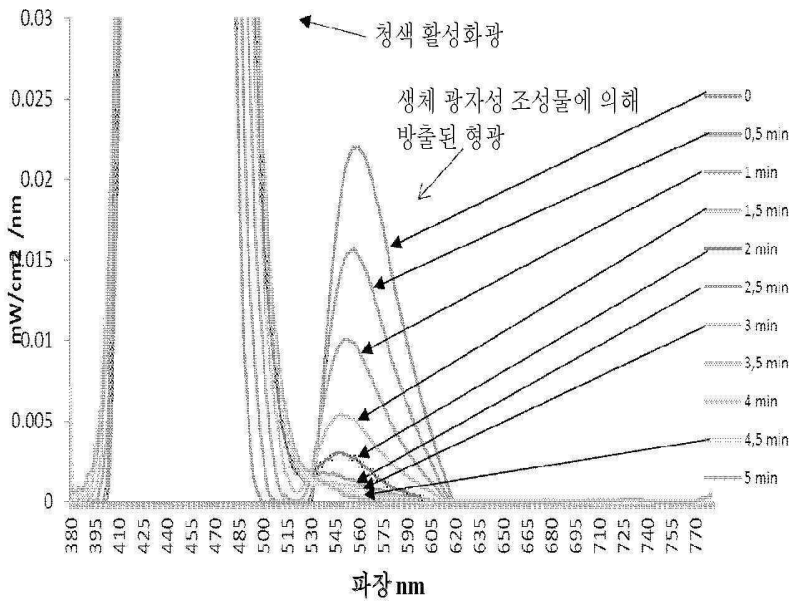
도면15a



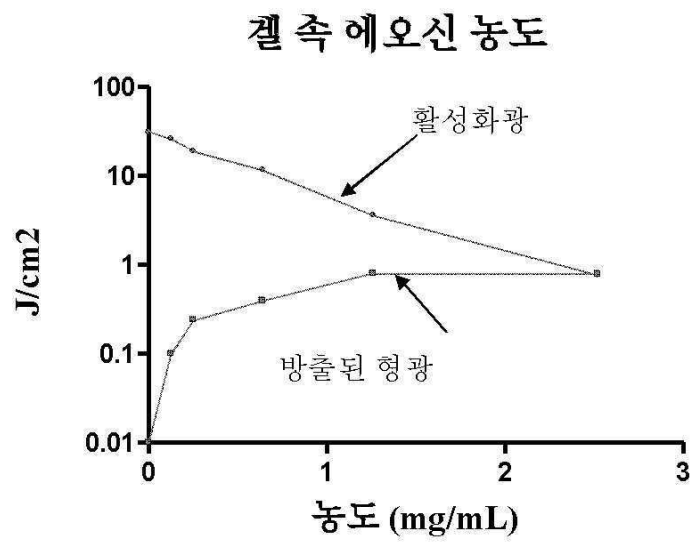
도면15b



도면16



도면17a



도면17b

