

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509433

(P2017-509433A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61L 27/00</b> (2006.01)	A 61 L 27/00	4 C 076
<b>A61K 31/352</b> (2006.01)	A 61 K 31/352	4 C 081
<b>A61K 31/7048</b> (2006.01)	A 61 K 31/7048	4 C 084
<b>A61K 31/365</b> (2006.01)	A 61 K 31/365	4 C 086
<b>A61K 9/06</b> (2006.01)	A 61 K 9/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-560449 (P2016-560449)	(71) 出願人	512275178 クロックス テクノロジーズ インコーポ レイテッド K LOX TECHNOLOGIES I N C.
(86) (22) 出願日	平成27年4月1日 (2015.4.1)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月16日 (2016.11.16)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(86) 國際出願番号	PCT/CA2015/050261	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(87) 國際公開番号	W02015/149177		
(87) 國際公開日	平成27年10月8日 (2015.10.8)		
(31) 優先権主張番号	61/973,659		
(32) 優先日	平成26年4月1日 (2014.4.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織充填剤組成物および使用方法

## (57) 【要約】

本開示は、コラーゲン合成の刺激、軟組織の美容的強化、および/または瘢痕化の阻害もしくは治療のための方法であって、軟組織の中の治療するエリアに組成物を投与することを含み、組成物が組織充填剤媒体および発蛍光団を含むことと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてこのエリアを照射することとを含む方法に関する。

【選択図】図 1

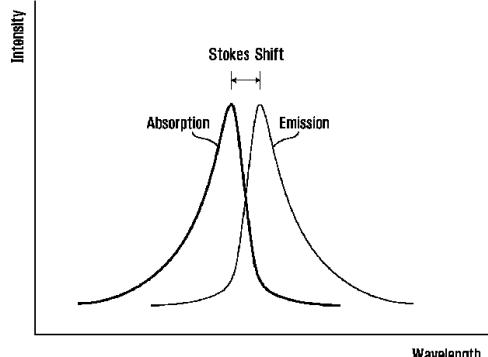


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

コラーゲン合成を刺激する方法であって、  
軟組織の中の治療されるエリアに組成物を投与することであって、前記組成物が組織充填剤媒体および発蛍光団を含むことと、  
前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いて前記エリアを照射すること、を含み、  
前記エリア内のコラーゲン合成を刺激する、方法。

**【請求項 2】**

軟組織の美容的強化のための方法であって、  
治療されるエリアに皮内または皮下で組成物を投与することであって、前記組成物が組織充填剤媒体および発蛍光団を含むことと、  
前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いて前記エリアを照射すること、を含み、

前記方法が、前記軟組織を美容的に強化するために前記エリア内でコラーゲン合成を刺激する、方法。

**【請求項 3】**

瘢痕化を阻害または治療する方法であって、  
瘢痕または創傷の中または周囲の治療されるエリアに組成物を投与することであって、前記組成物が組織充填剤媒体および発蛍光団を含むことと、  
前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いて前記エリアを照射すること、を含み、  
瘢痕形成を防止または減少するために前記エリア内のコラーゲン合成を刺激する、方法。

**【請求項 4】**

前記治療されるエリアが軟組織である、請求項 2 または 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記治療されるエリアが、ヒトの被験者の顔、首、耳、胸、臀部、腕、脇の下、手、脚、または足の上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記治療されるエリアが瘢痕の中または周囲である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記治療されるエリアが創傷の中または周囲である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記治療されるエリアがストレッチマークを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記組成物の投与が注射による、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記組成物の投与が移植による、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記組成物が粘着性ゲルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記組成物が水和ゲルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記組成物が透明または透光性である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記組成物の投与中、および少なくとも前記照射の一部の間、前記組織充填剤媒体が前記組成物の中に前記発蛍光団を保持する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 15】**

前記組織充填剤媒体が生分解性である、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記組織充填剤が真皮充填剤である、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記組織充填剤媒体がポリマーを含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記ポリマーが、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、ポリリシン、コラーゲン、プロコラーゲン、エラスチン、およびラミニンから成る群から選択される、請求項17に記載の方法。

10

**【請求項 19】**

前記ポリマーが、ポリ(ビニルアルコール)、ポリエチレングリコール、ポリビニルアミン、ポリアリルアミン、脱アセチル化ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、およびポリメタクリル酸から成る群から選択される、請求項17に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記組織充填剤媒体が、コラーゲン、脂肪、ヒトまたは動物由来コラーゲン、ウシコラーゲン、I型コラーゲン、II型コラーゲン、III型コラーゲン、グルタルアルデヒドによって格子を形成するように架橋した3.5%ウシ真皮コラーゲン、天然ヒトコラーゲン、自己コラーゲン、ポリメチルメタクリレートマイクロスフェア、前記被験者の組織から調製されたコラーゲン線維の懸濁液、死体真皮に由来するヒト組織コラーゲン基材、ポリ酸類およびポリエーテル類、凍結乾燥した無細胞のヒトの死体真皮、微粒化した凍結乾燥した無細胞のヒト死体真皮、培養した自己線維芽細胞、ヒアルロン酸、非動物性安定化ヒアルロン酸誘導体、水性ゲル担体中に懸濁したカルシウムヒドロキシアバタイトのマイクロスフェア、非動物起源のハイランゲル中に懸濁したデキストランビーズ、ウシコラーゲンで可溶化したエラスチンペプチド、シリコーン、ウシコラーゲンで可溶化したエラスチンペプチド、ポリ-L-乳酸、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、グリコシル化コラーゲン、PMMA、骨形成カルシウムアバタイト、培養したヒトの細胞、延伸PTFE(e-PTFE)、もしくはePTFEのSOFTFORM(登録商標)、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

20

**【請求項 21】**

前記組織充填剤媒体が架橋したヒアルロン酸を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

30

**【請求項 22】**

前記架橋したヒアルロン酸が微粒子形態をとる、請求項21に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記組成物が前記粒子を支持する注射可能な媒体をさらに含む、請求項22に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記注射可能な媒体が、前記微粒子形態のヒアルロン酸よりも架橋が比較的より少ないヒアルロン酸を含む、請求項23に記載の方法。

40

**【請求項 25】**

前記組成物が光を反射する粒子をさらに含む、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 26】**

前記発蛍光団が親水性の発色団である、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 27】**

可視領域内の波長を持つ光によって前記発蛍光団を活性化できる、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 28】**

活性化した時に、前記発蛍光団が前記可視領域内の波長を持つ光を放射できる、請求項

50

1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記エリアの照射後に前記発蛍光団を光退色できる、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記発蛍光団が前記組成物中でリポソーム形態ではない、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記発蛍光団が感光剤ではない、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記発蛍光団がキサンテン染料である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記キサンテン染料が、エオシンB、エオシンY、エオシン誘導体、エリスロシン、フルオレセイン、フロキシンB、およびローズベンガルから成る群から選択される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

第二の発蛍光団をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記第二の発蛍光団がキサンテン染料である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記キサンテン染料が、エオシンB、エオシンY、エオシン誘導体、エリスロシン、フルオレセイン、フロキシンB、およびローズベンガルから成る群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

皮内投与もしくは皮下投与と同時にまたはその直後に前記エリアが照射される、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記照射が前記発蛍光団を活性化するために十分な時間行われる、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記照射が前記発蛍光団を光退色するために十分な時間行われる、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記組成物が前記真皮の外部に位置する光源によって照射される、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

皮内または皮下で投与することが、外部から前記真皮に、そして前記組成物への組成物の軌跡を提供することを含む、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記方法が前記治療エリアに局所組成物を塗布することをさらに含み、前記局所組成物が発蛍光団を含む、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記蛍光化合物が、前記皮内組成物内で前記発蛍光団を活性化できる発光スペクトルを持つ、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

光照射の前に前記局所組成物を塗布する、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

組織充填剤組成物であつて、

組織充填剤媒体と、

少なくとも一つの発蛍光団とを含み、

10

20

30

40

50

前記組成物がヒトの中への注射または移植のために適した、組織充填剤組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物が粘着性ゲルである、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記組成物が水和ゲルである、請求項 4 5 または 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物が透明または透光性である、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記組成物を投与中、かつ前記照射の少なくとも一部の間、前記組織充填剤媒体が前記組成物の中に前記発蛍光団を保持する、請求項 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 5 0】

前記組織充填剤媒体が生分解性である、請求項 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記組織充填剤媒体が架橋したヒアルロン酸を含む、請求項 4 5 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記架橋ヒアルロン酸が微粒子形態である、請求項 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 5 3】

前記組成物が前記粒子を支持する注射可能な媒体をさらに含む、請求項 4 5 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記注射可能な媒体が、前記微粒子形態のヒアルロン酸よりも架橋が比較的より少ないヒアルロン酸を含む、請求項 4 5 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 5 5】

前記組成物が光を反射する粒子をさらに含む、請求項 4 5 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 5 6】

前記発蛍光団が親水性の発色団である、請求項 4 5 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 7】

可視領域内の波長を持つ光によって前記発蛍光団を活性化できる、請求項 4 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

活性化した時に、前記発蛍光団が前記可視領域内の波長を持つ光を放射できる、請求項 4 5 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 5 9】

前記エリアの照射後に前記発蛍光団を光退色できる、請求項 4 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記発蛍光団が前記組成物中でリポソーム形態ではない、請求項 4 5 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 1】

コラーゲン合成を刺激する方法での組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物の使用であって、前記方法が、軟組織内の治療されるエリアへの前記組成物の投与の工程と、前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いた前記エリアの照射の工程とを含み、かつ前記方法が前記エリア内のコラーゲン合成を刺激する、組成物の使用。

50

**【請求項 6 2】**

軟組織の美容的強化のための方法での組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物の使用であって、前記方法が軟組織内の治療されるエリアへの前記組成物の投与の工程と、前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いた前記エリアの照射の工程とを含み、かつ前記方法が前記軟組織を美容的に強化する、組成物の使用。

**【請求項 6 3】**

瘢痕化を阻害または治療する方法での組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物の使用であって、前記方法が軟組織内の治療されるエリアへの前記組成物の投与の工程と、前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いた前記エリアの照射の工程とを含み、かつ前記方法が瘢痕化を美容的に阻害または治療する、組成物の使用。

10

**【請求項 6 4】**

前記組成物が二つ以上の組織充填剤媒体を含む、請求項 5 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の組織充填剤組成物。

**【請求項 6 5】**

二つ以上の組織充填剤媒体を含み、前記組成物がヒトへの注射または移植のために適した、組織充填剤組成物。

**【請求項 6 6】**

少なくとも一つの発蛍光団をさらに含む、請求項 6 5 に記載の組織充填剤組成物。

**【請求項 6 7】**

コラーゲン合成を刺激する方法であって、  
軟組織の中の治療されるエリアに第一の組成物を投与することであって、前記第一の組成物が組織充填剤媒体を含む、ことと、

前記治療されるエリアの表面にわたり発蛍光団を含む第二の組成物を投与することと、  
前記発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いて前記エリアを照射すること、を含み、

前記エリア内のコラーゲン合成を刺激する、方法。

**【請求項 6 8】**

前記第一の組成物が二つ以上の組織充填剤媒体を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

**【請求項 6 9】**

前記第二の組成物が 2 つ以上の発蛍光団を含む、請求項 6 7 または 6 8 に記載の方法。

20

30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本出願は、2014年4月1日出願の米国仮特許出願第61/973,659号の利益および優先権を主張するものであり、この特許の内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

本開示は概して組織充填剤組成物および使用の方法に関する。具体的には、本開示は軟組織内へと注射または移植できる組織充填剤組成物に関するが、排他的なものではない。

40

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

組織充填剤は、医療分野および美容分野で組織の増強、再生、または再形成のために使用される。美容分野では、組織充填剤は真皮充填剤として知られており、これはしわおよびひだの充填、失われた組織の置き換え、または頬、顎先、または顎の再形成などの顔の矯正によって皮膚の外観を改善できる注射可能な材料である。組織充填剤はくぼんだ瘢痕を一時的に隆起することによって瘢痕を治療するためにも使用される。

**【0 0 0 4】**

医療分野および美容分野で有用な、新規でかつ改善された組織充填剤組成物および方法を提供することが本開示の目的である。

50

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

さまざまな態様によると、本開示は医学的適応および美容的適応のための組織充填剤として有用な組成物および方法を提供する。

**【0006】**

さまざまな態様によると、本開示はコラーゲン合成を刺激する方法に関し、この方法は、軟組織内の治療されるエリアへ組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法はエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

10

**【0007】**

さまざまな態様によると、本開示は軟組織の美容的強化のための方法に関し、この方法は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を治療されるエリアに皮内または皮下で投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法は軟組織を美容的に強化するためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

**【0008】**

さまざまな態様によると、本開示は皮膚の若返りのための方法に関し、この方法は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を治療されるエリアに皮内または皮下で投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法は皮膚を美容的に若返らせるためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

20

**【0009】**

さまざまな態様によると、本開示は瘢痕化の阻害または治療のための方法に関し、この方法は、瘢痕もしくは創傷の中または周囲の治療されるエリアへ組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法は瘢痕形成を防止または減少するためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

**【0010】**

さまざまな態様によると、本開示は創傷治癒を促進するための方法に関し、この方法は、創傷内の治療されるエリアへ組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法はエリア内の創傷治癒を刺激する。

30

**【0011】**

本開示の特定の実施形態によると、照射しなければコラーゲン合成が生じないことになる、またはコラーゲン合成が最低限となる組成物の周囲の軟組織内のコラーゲン合成を、発蛍光団によって照射された光が誘発または刺激できる。例えば、発蛍光団によって誘発されるコラーゲン合成は、組織充填剤媒体によって、機械的手段によって（例えば、組織充填剤媒体がヒアルロン酸を含む時）、または外的な身体応答によって（例えば、組織充填剤媒体が非生分解性材料である時）生得的に誘発されるあらゆるコラーゲン合成に追加となりうる。発蛍光団が活性化されて蛍光またはリン光を放射する時、周辺の軟組織は、真皮の外側からまたは単一光源から照射される場合よりも広い光のスペクトルで照射される。また、周辺の軟組織は、これらの軟組織に経皮的に達することができる光よりも短い波長の光で照射されうる。このようにして、より効率的でかつ波長に特異的な軟組織（真皮／表皮／皮下層などの）の照射を達成することができ、これが治療的または美容的な効果をもたらしうる。

40

**【0012】**

特定の実施形態では、治療されるエリアは軟組織である。治療されるエリアは、ヒトの被験者の顔、首、耳、胸、臀部、腕、脇の下、手、生殖器、脚、または足などの身体の任意の部分上としうる。特定の実施形態では、治療されるエリアは瘢痕の中または周囲であ

50

る。瘢痕は、外科手術後の瘢痕としうる。瘢痕は、古い瘢痕またはできたばかりの瘢痕であります。特定の実施形態では、治療されるエリアは創傷の中または周囲である。創傷は、急性創傷であっても慢性創傷であってもよく、やけどを含んでもよい。特定の実施形態では、治療されるエリアはストレッチマークを含む。治療されるエリアは、ストレッチマークの中または周囲としうる。

#### 【0013】

特定の実施形態では、組成物の投与は注射による。注射は針を使用して実施できる。針は27G～40Gのゲージサイズとすることができます。典型的には30Gまたは32Gである。注射による投与は、微小液滴を注入するための連続穿刺として知られているリニアスレッディングまたは連続注射でありうる。特定のその他の実施形態では、組成物の投与は移植による。

10

#### 【0014】

特定の実施形態では、組成物は粘着性ゲルである。組成物は水和ゲルとしうる。組成物は、透明としても、または透光性としてもよい。特定の実施形態では、組織充填剤媒体は粘着性ゲルである。組織充填剤媒体は水和ゲルとしうる。組織充填剤媒体は、透明としても、または透光性としてもよい。

#### 【0015】

特定の実施形態では、組成物の投与中、および少なくとも照射の一部期間中、組織充填剤媒体は組成物の中に発蛍光団を保持する。あるいは、特定の実施形態では、組織充填剤媒体／組成物は、組織への投与後、発蛍光団が組成物／組織充填剤媒体からにじみ出しができるようにしうる。

20

#### 【0016】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は生分解性である。組織充填剤媒体は、ヒアルロン酸(HA)、コラーゲン、ポリ-L-乳酸などの任意の生分解性材料および生体適合性材料を含みうる。完全な生分解は約3～18カ月で生じうる。発蛍光団は、組織充填剤媒体の生分解速度に影響する場合も影響しない場合もある。

#### 【0017】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は架橋したヒアルロン酸(架橋HA)を含む。架橋ヒアルロン酸は組成物の約0.1%～約2%、約2%～約30%、約2%～約25%、約2%～約20%、約2%～約15%、約2%～約10%、約2%～約5%、4%～約30%、約4%～約25%、約4%～約20%、約4%～約1%、約4%～約10%、約4%～約5%としうる。特定の実施形態では、架橋したヒアルロン酸は微粒子形態である。粒子は水和されうる。粒子は粘着性としうる。特定の実施形態では、発蛍光団は架橋ヒアルロン酸粒子の中にある。

30

#### 【0018】

特定の実施形態では、組成物は粒子を支持する注射可能な媒体をさらに含む。注射可能な媒体は、流体としうる。注射可能な媒体は、粒子よりも粘性が低くてもよく、かつ／または粒子よりも粘着性が低くてもよい。例えば、粒子は粘着性としてもよく、かつ注射可能な媒体は非粘着性としてもよい。発蛍光団は、注射可能な媒体中または粒子中としてもよく、または両方としてもよい。特定の実施形態では、注射可能な媒体は、架橋していない、または架橋したヒアルロン酸粒子よりも比較的架橋度が低いヒアルロン酸を含む。

40

#### 【0019】

特定の実施形態では、組成物は光を反射する粒子をさらに含む。光を反射する粒子は、ガラスまたは二酸化ケイ素としうる。

#### 【0020】

特定の実施形態では、発蛍光団は親水性発色団である。発蛍光団は、水溶性としうる。特定の実施形態では、発蛍光団は組成物中ではリポソーム形態ではない。特定の実施形態では、可視領域内の波長を持つ光によって発蛍光団を活性化できる。特定の実施形態では、発蛍光団は、電磁スペクトルのUV領域の光を吸収しない。特定の実施形態では、活性化した時に、発蛍光団は可視領域内の波長を持つ光を放射できる。放射した光は、電磁スペクトルのバイオレット、青、緑、黄、オレンジ、または赤部分のうちの一つ以上の中とすることができる。あるいは、発蛍光団は赤外領域で放射できる。特定の実施形態では、工

50

リアの照射後に発蛍光団を光退色できる。特定の実施形態では、発蛍光団は照射の5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、または65分後に光退色されうる。照射は、連続的ともまたはパルスともしうる。照射は、組成物またはエリアの数時間または数日後の再照射を含んでもよい。特定の実施形態では、光退色によって、感光性は減少または回避される。特定の実施形態では、発蛍光団は代謝を必要とする感光剤ではない。例えば、特定の実施形態では、発蛍光団はポルフィリン、ポルフィリノーゲン、ヘマトポルフィリン、フェオホルビド、クロリン、バクテリオクロリン、イソ-バクテリオクロリン、ならびにジヒドロ-テトラピロールおよびテトラヒドロ-テトラピロールではない。特定の実施形態では、発蛍光団は天然細胞または細胞構造に結合しない。特定の実施形態では、エリアは皮内または皮下投与と同時に、またはその直後に、照射される。換言すれば、組成物投与と照射との間にインキュベーション期間はない。

10

#### 【0021】

特定の実施形態では、照射は、発蛍光団を活性化するために十分な時間である。特定の実施形態では、照射は、発蛍光団を光退色するために十分な時間である。特定の実施形態では、照射は1~30秒間、15~45秒間、30~60秒間、0.75~1.5分間、1~2分間、1.5~2.5分間、2~3分間、2.5~3.5分間、3~4分間、3.5~4.5分間、4~5分間、5~10分間、10~15分間、15~20分間、20~25分間、または25~30分間の間である。治療時間は最高約90分間、約80分間、約70分間、約60分間、約50分間、約40分間、または約30分間の範囲としうる。

20

#### 【0022】

特定の実施形態では、組成物は真皮の外部に位置する光源によって照射される。換言すれば、照射は経皮的である。

#### 【0023】

特定の実施形態では、皮内投与または皮下投与はHAで刺激された細胞の外部表面から真皮までの軌跡を提供し、これによって組成物を活性化するために光源から皮内または皮下までの光ダクトを作り出す。

#### 【0024】

特定の実施形態では、方法は局所組成物を治療エリアの上に塗布することをさらに含み、局所組成物は発蛍光団を含む。蛍光化合物は皮内/皮下組成物の中の発蛍光団を活性化できる発光スペクトルを持ちうる。このようにして、軟組織のより深い照射が得られうる。特定の実施形態では、光照射の前に局所組成物が塗布される。

30

#### 【0025】

さまざまな態様によると、本開示は皮膚の若返りのための方法に關し、この方法は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を治療されるエリアに皮内または皮下で投与することと、治療されるエリアの上の皮膚に生体光組成物を局所的に塗布することと、局所の生体光組成物中の発蛍光団によって吸収され発色団に光を放射させることができる波長を持つ光を用いて局所の生体光組成物を照射することとを含み、発蛍光団は局所の生体光組成物から放射した光を吸収することができ、この方法は皮膚を美容的に若返らせるためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。特定の実施形態では、組成物は注射可能であり、かつ23~40ゲージの針を通して注射できる。特定の実施形態では、欠陥部に即時のリフトアップを提供するために、しわもしくはひだまたは瘢痕の下に組成物を注射する。次いで、組成物の照射は注射した組成物の周囲でさらに皮膚の若返りを提供するためにコラーゲン合成を刺激しうる。

40

#### 【0026】

別の態様から、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組織充填剤組成物が提供され、この組成物はヒトの中への注射または移植のために適している。

#### 【0027】

特定の実施形態では、組成物は粘着性ゲルである。組成物は水和ゲルとしうる。組成物は、透明としても、または透光性としてもよい。

#### 【0028】

50

特定の実施形態では、組成物の投与中、および少なくとも照射の一部期間中、組織充填剤媒体は組成物の中に発蛍光団を保持する。あるいは、発蛍光団は組織への投与後に組織充填剤媒体からにじみ出る場合がある。

【0029】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は生分解性である。組織充填剤媒体は、ヒアルロン酸、コラーゲン、ポリ-L-乳酸などの任意の生分解性および生体適合性材料を含みうる。完全な生分解は約3~18ヶ月で生じうる。発蛍光団は、組織充填剤媒体の生分解速度に影響する場合も影響しない場合もある。

【0030】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は架橋したヒアルロン酸を含む。架橋したヒアルロン酸は、組成物の約0.1~約2%、約2~約30%、約2~約25%、約2~約20%、約2~約15%、約2~約10%、約2~約5%、4~約30%、約4~約25%、約4~約20%、約4~約15%、約4~約10%、約4~約5%としうる。特定の実施形態では、架橋したヒアルロン酸は微粒子形態である。粒子は水和されうる。粒子は粘着性としうる。特定の実施形態では、発蛍光団は架橋ヒアルロン酸粒子の中にある。

【0031】

特定の実施形態では、組成物は粒子を支持する注射可能な媒体をさらに含む。注射可能な媒体は、流体としうる。注射可能な媒体は、粒子よりも粘性が低くてもよく、かつ/または粒子よりも粘着性が低くてもよい。例えば、粒子は粘着性としてもよく、かつ注射可能な媒体は非粘着性としてもよい。発蛍光団は、注射可能な媒体中または粒子中としてもよく、または両方としてもよい。特定の実施形態では、注射可能な媒体は、架橋していない、または架橋したヒアルロン酸粒子よりも比較的架橋度が低いヒアルロン酸を含む。

【0032】

特定の実施形態では、組成物は光を反射する粒子をさらに含む。光を反射する粒子は、ガラスまたは二酸化ケイ素としうる。

【0033】

特定の実施形態では、発蛍光団は親水性発色団である。発蛍光団は、水溶性としうる。特定の実施形態では、発蛍光団は組成物中ではリポソーム形態ではない。

【0034】

特定の実施形態では、可視領域内の波長を持つ光によって発蛍光団を活性化できる。特定の実施形態では、発蛍光団は、電磁スペクトルのUV領域の光を吸収しない。特定の実施形態では、活性化した時に、発蛍光団は可視領域内の波長を持つ光を放射できる。放射した光は、電磁スペクトルのバイオレット、青、緑、黄、オレンジ、または赤部分のうちの一つ以上の中とすることができます。あるいは、発蛍光団は赤外領域で放射できる。

【0035】

特定の実施形態では、エリアの照射後に発蛍光団を光退色できる。特定の実施形態では、発蛍光団は照射の5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、または65分後に光退色されうる。特定の実施形態では、発蛍光団は1~30秒、15~45秒、30~60秒、0.75~1.5分、1~2分、1.5~2.5分、2~3分、2.5~3.5分、3~4分、3.5~4.5分、4~5分、5~10分、10~15分、15~20分、20~25分、または25~30分後に光退色しうる。治療時間は最高約90分間、約80分間、約70分間、約60分間、約50分間、約40分間、または約30分間の範囲としうる。照射は、連続的ともまたはパルスともしうる。照射は、組成物またはエリアの数時間または数日後の再照射を含んでもよい。

【0036】

特定の実施形態では、発蛍光団は代謝を必要とする感光剤ではない。例えば、特定の実施形態では、発蛍光団はポルフィリン、ポルフィリノーゲン、ヘマトポルフィリン、フェオホルビド、クロリン、バクテリオクロリン、イソ-バクテリオクロリン、ならびにジヒドロ-テトラピロールおよびテトラヒドロ-テトラピロールではない。特定の実施形態では、発蛍光団は天然細胞、ガン細胞、またはその他の細胞構造に結合しない。

【0037】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、組成物はグルコサミンを含まない。特定の実施形態では、組成物がヒアルロン酸を含む場合、組成物はグルコサミンを含まない。特定の実施形態では、組成物は過酸化物などの酸素源を含まない。特定の実施形態では、組成物は疎水性発蛍光団を含まない。特定の実施形態では、組成物は光重合性ではない。特定の実施形態では、組成物はモノマーを含まない。特定の実施形態では、組成物は官能基化鎖を持つヒアルロン酸を含まない。前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は、トリエタノールアミン(TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム(NVC)のうちの1つ以上(例えば、1、2または3個)を含まない。特定の実施形態では、組成物は、トリエタノールアミン(TEA)、N-ビニル-2-ピロリドン(NVP)、またはN-ビニルカプロラクタム(NVC)のいずれも含まない。

10

#### 【0038】

前述または以下のいずれかの特定の実施形態では、組成物は滅菌組成物である。特定の実施形態では、オートクレーブを使用するなど、熱および/または圧力によって組成物を滅菌できる。特定の実施形態では、組成物をガンマ線放射で滅菌できる。上記の態様のいずれかの特定の実施形態では、皮下または皮内で定置した組成物は即時の「リフトアップ」を提供することができるが、これは部分的にその粘着性または粘弾性の特性に起因しうる。これは皮膚の若返りの外観を提供するために皮膚上のしわおよびひだを滑らかにする上で有益である。特定の実施形態では、皮下または皮内で定置した組成物の「リフトアップ」効果は組織充填剤媒体が分解する、圧縮される、かつ/または分散されるのに従い経時に減退する。したがって、本開示の特定の実施形態によって、時間とともに減退するリフトアップ効果を即時に皮膚に提供することと同時に、皮内または皮下組成物においてまたはその周囲での経時に増加する新しいコラーゲンの合成によって、長持ちする皮膚の若返り効果を得ることができる。組織充填剤の分解とコラーゲン合成とが相互にぴったり接合すると、実質的に連続的な皮膚の若返り効果が達成されうる。

20

#### 【0039】

特定の実施形態では、体内の組成物上のまたはその周囲の新しいコラーゲンは、コラーゲンタイプ、コラーゲンの機械的特性、およびコラーゲン原線維配向に関して細胞外基質に実質的に適合する。これは、コラーゲン合成を誘発するがリフトアップ効果を提供しない(例えば、ポリ-L-乳酸に基づく充填剤)か、リフトアップ効果を提供するが有意なコラーゲン合成を誘発しない(例えば、ヒアルロン酸ベースの真皮充填剤)か、またはリフトアップ効果を提供しかつ細胞外基質に対する異なる特性を持つコラーゲン合成を誘発する(例えば、恒久的な真皮充填剤)かのいずれの既存の分解性組織充填剤媒体とは異なる。

30

#### 【0040】

さまざまな態様によると、本書に記述されるように、本開示は軟組織内のコラーゲン合成を刺激するための組成物の使用に関する。別の態様から、本書に記述されるように、軟組織の美容的強化のための組成物の使用が提供される。別の態様から、本書に記述されるように、瘢痕化を阻害または治療するための組成物の使用が提供される。別の態様から、本書に記述されるように、皮膚の若返りのための組成物の使用が提供される。別の態様から、本書に記述されるように、局所の生体光組成物と併せた皮膚の若返りのための組成物の使用が提供される。

40

#### 【0041】

さまざまな態様によると、本開示は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物のコラーゲン合成を刺激する方法での使用に関し、方法は、軟組織内の治療されるエリアに組成物を投与する工程と、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いたエリアの照射の工程とを含み、方法はエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

#### 【0042】

さまざまな態様によると、本開示は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物の軟組織の美容的強化のための方法での使用に関し、方法は、軟組織内の治療されるエリアに組成物を投与する工程と、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いたエリアの照

50

射の工程とを含み、方法は軟組織を美容的に強化する。

【0043】

さまざまな態様によると、本開示は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物の瘢痕化を阻害または治療するための方法での使用に関し、方法は、軟組織内の治療されるエリアに組成物を投与する工程と、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いたエリアの照射の工程とを含み、方法は瘢痕化を美容的に阻害または治療する。

【0044】

さまざまな態様によると、本開示は二つ以上の組織充填剤媒体を含む組織充填剤組成物に関し、組成物はヒトの中への注射または移植のために適している。

【0045】

さまざまな態様によると、本開示はコラーゲン合成を刺激する方法に関し、この方法は、軟組織内の治療されるエリアへ組織充填剤媒体を含む第一の組成物を投与することと、治療されるエリアの表面上に発蛍光団を含む第二の組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法はエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】ストークスシフトを例示するグラフである。

【図2】皮膚のさまざまな層での光の吸収を示す図である (Samson et al. Evidence Report/Technology Assessment 2004, 1111-97ページ)。

【図3】供与体および受容体の発色団の吸収および発光スペクトルを例示するグラフである。受容体発色団の吸収スペクトルと供与体発色団の発光スペクトルとの間のスペクトルの重複も示されている。

【図4】供与体発光と受容体吸収との間に関与する結合遷移を例示するヤプロンスキーフの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

本開示は、組織充填剤として使用することができかつ生体光でもある組成物を提供する。本開示の組織充填剤組成物は、光活性化外因性発色団を組織充填剤媒体と共に含み、かつ軟組織に注射可能もしくは移植可能、または任意の他のやり方で軟組織に送達可能である。本開示は、かかる組織充填剤組成物を使用する、軟組織増強などの軟組織の美容的強化、若返りもしくは再形成、瘢痕の抑止もしくは治療、または創傷治癒の促進などのコラーゲン合成の刺激のために有用な方法も提供する。

【0048】

本開示のさらなる詳細の記述を続ける前に、特定の組成物または過程段階はさまざまに異なりうるという理由から、本開示はこれらに限定されないことが理解されるべきである。本書および添付した請求項で使用する時、文脈により明らかにそうでないことが示されていない限り、単数形（「a」、「an」、および「the」）には、複数の対象物が含まれることに注意する必要がある。

【0049】

本書で使用される場合、値または範囲の文脈での「約」という用語は、与えられた値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、さらに好ましくは5%以内の値または範囲を指す。

【0050】

「および／または」という用語は本書で使用される場合、もう一方のあるなしに問わらず、二つの特定された特徴または構成要素のそれぞれの特定開示として解釈されるべきことをここで指摘しておく。例えば、「Aおよび／またはB」は、それぞれが本書に個別に提示されたかのように、(i) A、(ii) B、(iii) AおよびBのそれぞれの特定開示として解釈されるものとする。

【0051】

10

20

30

40

50

「生体光」とは、生体関連の文脈での、光子の生成、操作、検出および適用を意味する。すなわち、生体光組成物は、主に光子の生成および操作のために、その生理的効果を発揮する。生体光組成物は、活性酸素種を生成する場合もある。「生体光組成物」は、本書に記述されるように、光によって活性化され、生物関連の適用のために光子および／または活性酸素種を生成しうる組成物である。

#### 【0052】

「発色団」、「光活性化剤」および「光活性剤」という用語は、本書では互換的に使用される。発色団とは、光照射に接触した時、光を吸収することができる化合物を意味する。発色団は容易に光励起を受け、次にそのエネルギーをその他の分子に移動することができ、かつ／または光として放射できる。発色団は、合成発色団とも、または天然発色団ともしうる。

10

#### 【0053】

「発蛍光団」は、本書で使用される場合、例えば、蛍光、リン光、または任意の他の手段による光励起に際して光を放射できる発色団を意味する。

#### 【0054】

「組織充填剤」は、本書で使用される場合、真皮充填剤などの真皮エリアでの使用のために適した、または真皮エリアで使用されるもの、または、例えば、足場または送達材料として任意の他の軟組織での使用のために適したもののような、組織増強、再生、または再形成のために適した、または一般的に使用される材料を意味する。組織充填剤としては、ヒドロゲル類を含む、生分解性材料および非生分解性材料、ならびに天然および合成材料が挙げられる。組織充填剤を注射または移植などの任意の手段によって投与できる。組織充填剤を皮下、真皮下、および／または皮内などの任意の軟組織部位に投与できる。本書で使用される場合、「真皮充填剤」は、表皮の下で、および／または皮下の上もしくは下などの真皮エリアで、組織増強、再生、または再形成などのために使用される材料を意味する。皮下および／もしくは皮内注射、または移植などの任意の他の手段によって真皮充填剤を送達できる。

20

#### 【0055】

本書で使用される場合、「軟組織」という表現は、その他の身体の構造および器官を接続、支持、または包囲する組織で、骨ではないものを指す。軟組織としては、腱、韌帯、筋膜、皮膚、線維組織、脂肪、および滑膜（結合組織である）、ならびに筋肉、神経および血管（これは結合組織ではない）が挙げられる。これはしばしば、そうでないものによって定義される。軟組織は、「細網内皮系および神経膠を除く上皮でない間葉」と定義されている。

30

#### 【0056】

本書で使用される場合、「注射可能な」とは、軟組織内への注射のためにシリンジによって針を通して引き出しうる、または押し出しうる流動性材料を意味する。軟組織としては、腱、韌帯、筋膜、皮膚、真皮、線維組織、脂肪、滑膜、筋肉、神経、および血管が挙げられる。

40

#### 【0057】

本書で使用される場合、「瘢痕化を阻害または治療する」とは、瘢痕形成を防止もしくは最少化すること、または既存の瘢痕を減少することを意味する。瘢痕化は、やけどまたは外科手術的な切開などの、任意の創傷の結果である可能性がある。

#### 【0058】

「光退色」とは、発色団の光化学的破壊である。

#### 【0059】

「光」または「作用光」という用語は、特定の光源（例えば、ランプ、LED、レーザー）から放射され、物質（例えば、上記で定義される発色団または光活性剤）によって吸収できる光エネルギーを意味することを意図する。好みの実施形態では、光は、例えば、360 nm～760 nmの電磁スペクトルの可視領域内のピーク波長を持つ。

#### 【0060】

50

「創傷」とは、例えば、急性、亜急性、遅延または治癒困難創傷、および慢性創傷を含む、任意の組織の傷害を意味する。創傷の例には、開放創および閉鎖創を含みうる。創傷としては、例えば、切断、やけど、切開、切除、病変、裂傷、擦り傷、穿刺または穿通創、手術創、挫傷、血腫、圧挫損傷、潰瘍（例えば、褥瘡、静脈性潰瘍、動脈性潰瘍、または糖尿病性潰瘍などの）、歯周炎（歯周組織の炎症）によって起こる創傷が挙げられる。

#### 【0061】

「肌の若返り」とは、一つ以上の皮膚の老化もしくは皮膚の損傷の兆候を、減少、縮小、遅延、または逆転することを意味する。皮膚の若返りは、一般的に皮膚の美容的外観を改善すること、または皮膚の美容的強化も意味する。例えば、皮膚の明度の増加、毛穴サイズの減少、小皺またはしわの低減、薄く透明な皮膚の改善、堅さの改善、肉付きの改善、下層にある脂肪または骨の損失に起因する組織損失またはたるんだ皮膚の増強、乾燥肌（痒い場合がある）の改善、そばかす、しみ、クモ状静脈、またはまだらな顔色の低減または逆転、荒れてガサガサの肌の改善、または伸ばすと消える小皺の改善が挙げられる。本開示によると、本開示の組成物、方法、および使用の特定の実施形態によって、上記の症状の一つ以上を改善する場合があり、または上記の老化の兆候の一つ以上を減少、縮小、遅延、または逆転さえする場合がある。

10

#### 【0062】

一部の実施形態では、本開示は組織充填剤として軟組織内に注射または移植できる生体光組成物を提供する。本開示は、体内生体光組成物を提供する。生体光組成物は、広い意味で、特定の波長の光（例えば、光子）によって活性化される組成物である。これらの組成物は、発色団に放射光を起こさせる適切な波長を持つ光によって活性化できる少なくとも一つの外因性発色団を含有する。活性化する光および／または放射した光には、それ自体の治療的な効果がある。活性化した発色団および／または光は、組成物内または治療部位において含有されるその他の薬剤の光化学的活性化にもつながりうる。例えば、酸素放出剤の存在下ではかかる薬剤が活性化される場合があり、一重項酸素などの酸素ラジカルの形成をもたらす。酸素放出剤は、血液などの内部酸素源となりうる。

20

#### 【0063】

一部の態様では、本開示は少なくとも第一の発色団および組織充填剤媒体を含む生体光組成物を提供する。発色団が特定の波長の光子を吸収する時、発色団は励起される。これは不安定な状態であり、分子は基底状態に戻ろうとして過剰のエネルギーを放出する。一部の発色団については、基底状態に戻る時、過剰エネルギーを光として放射することが好ましい。この過程は蛍光と呼ばれ、かつこれらの発色団は「発蛍光団」としても知られている。放射された蛍光のピーク波長は、変換過程のエネルギー損失のために、吸収波長と比べて長波長に向かって移行する。これはストークスシフトと呼ばれ、図1に例示されている。適正な環境では（例えば、生体光組成物中では）、このエネルギーの大部分は、組成物のその他の構成要素へ、または直接的に治療部位に移動される。

30

#### 【0064】

理論に束縛されるものではないが、光活性化された発色団によって放射される蛍光は、生物細胞および組織によって認識され、好ましいバイオモジュレーションにつながりうる、そのフェムト秒、ピコ秒、またはナノ秒の放射特性のために治療特性を持ちうると考えられる。さらに、放射された蛍光は、より長い波長を持つため、活性化光よりも深く組織中に浸透する（図2）。一部の実施形態では組成物を通過する活性化光を含む、このような広い範囲の波長を用いて、皮内、皮下、またはその他の軟組織を照射することは、細胞および組織に対して異なった補助的効果を持ちうる。

40

#### 【0065】

特定の実施形態では、短い波長および表皮からの深さのために経皮的に照射される場合には、通常はこれらの軟組織部位到達しない波長の光を用いて、生体光組成物の周辺の組織が照射されることになる。特定の実施形態では、これは使用時に生体光組成物の周辺の軟組織にコラーゲン生成の刺激などの治療的または美容的な恩恵をもたらす。これは、典型的な組織充填剤の任意の物理的充填およびリフトアップ効果に追加されるだけでなく、

50

組織充填剤から局所的に与えられた応力によって誘発されることによる任意のコラーゲン生成に追加されうる。さらに、生成されたコラーゲンは、一部の既存の組織充填剤で見られる異物反応を通した線維状コラーゲン形成と比較して、治療されるエリアの細胞外コラーゲン基質のものにより厳密に適合しうる。すなわち、コラーゲンのタイプ、コラーゲンの機械的特性、およびコラーゲン線維方向が天然コラーゲンのものとよりも厳密に適合することになる。

#### 【0066】

一部の事例では、本開示の生体光組成物は、細胞情報伝達の変更を引き起こすことができる場合があり、これにより線維芽細胞の刺激を通したコラーゲン沈着の増加およびこれによる細胞外基質の局所的な修正が生成される。

10

#### 【0067】

本開示の生体光組成物は、組成物中へ、また組成物を通した光の消散を許容するために、実質的に透明/透光性である場合があり、かつ/または高い光透過率を持つ場合がある。このようにして、組成物の周囲の組織のエリアを、組成物によって放射される蛍光と、組成物を活性化するために照射する光の両方で治療できる。生体光組成物の透過率%は、例えば、Perkin-Elmer Lambda 9500シリーズUV-可視分光光度計を使用して、250 nm ~ 800 nmの波長範囲で測定できる。一部の実施形態では、可視領域内の透過率が測定されて平均化される。一部のその他の実施形態では、生体光材料の透過率は発色団を除外して測定される。一部の実施形態では、本書に開示された組成物の透過率は460 nmで測定される。透過率は厚さに依存するため、各サンプルの厚さを分光光度計に装填する前にキャピラリーで測定できる。透過率値を、以下の式に従って100 mmの厚さ（または任意の厚さ）に正規化できる。

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

式中、 $t_1$ =実際の試料の厚さであり、 $t_2$ =透過率測定値を正規化できる厚さである。当該技術分野において、透過率測定は多くの場合1 cmに正規化される。一部の実施形態では、生体光組成物は、可視領域内で約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、または約85%を超える透過率を持つ。一部の実施形態では、透過率は電磁スペクトルの可視領域内（例えば、400 ~ 700 nm）で約70%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%または約99%を超える。

20

#### 【0068】

本開示の生体光組成物は、注射可能もしくは移植可能であり、または軟組織部位に任意の他の手段によって体内に送達可能である。

30

#### 【0069】

これらの組成物は、組成物を構成する構成要素に基づいて説明されうる。追加的にまたは代替的に、本開示の組成物は機能的特性および構造的特性を持ち、これらの特性は組成物を定義および記述するためにも使用されうる。本開示の組成物の個別の構成要素は、以下に詳述される。

40

#### 【0070】

本開示の組成物は、例えば、皮膚または組織に自然には存在しない、外因性であると見なすことができる一つ以上の発色団を含む。適した発色団は、蛍光色素（または染料）などの発蛍光団または蛍光色素とすることができる、その他の染料グループまたは染料（生物学的および組織学的染料、食品着色料、カロテノイド、天然蛍光およびその他の染料）も使用できる。適した光活性剤は、一般に安全と認められる（GRAS）ものでありうる。皮膚またはその他の組織によって良好に耐えることができない光活性剤を生体光組成物中に封入または化学修飾された形態で含むことができる。

#### 【0071】

特定の実施形態では、本開示の生体光組成物は、光の適用に際して部分的または完全な光退色を受ける第一の発色団を含む。光退色とは、色の喪失として一般的に視覚できる、

50

発色団の光化学的破壊を意味する。一部の実施形態では、第一の発色団は、約380～800 nm、約380～700 nm、約400～700 nm、または約380～600 nmの波長などの、可視スペクトルの範囲の波長で吸収する。これらの実施形態では、第一の発色団はUV光によって活性化されない。その他の実施形態では、第一の発色団は、約200～800 nm、約200～700 nm、約200～600 nm、または約200～500 nmの波長で吸収する。一つの実施形態では、第一の発色団は、約200～600 nmの波長で吸収する。一部の実施形態では、第一の発色団は、約200～300 nm、約250～350 nm、約300～400 nm、約350～450 nm、約400～500 nm、約400～600 nm、約450～650 nm、約600～700 nm、約650～750 nm、または約700～800 nmの波長で光を吸収する。

## 【0072】

10

特定の発色団の光学的特性は発色団の周囲の媒体に応じて変化しうることが、当業者には理解されるであろう。従って、本書で使用される場合、特定の発色団の吸収および/または放射波長（またはスペクトル）は、本開示の生体光組成物で測定される波長（またはスペクトル）に対応する。

## 【0073】

本書に開示された生体光組成物は、少なくとも一つの追加的発色団を含みうる。発色団を組み合わせることは、組み合わされた染料分子による光吸収を増加し、かつ吸収およびフォトバイオモジュレーションの選択性を強化しうる。これは、新しい感光性および/または選択的発色団混合物の生成の複数の可能性を作り出す。

## 【0074】

20

このような複数発色団組成物が光で照射される時、エネルギー移動が発色団間で起こる可能性がある。共鳴エネルギー移動として知られるこの過程は、励起された「供与体」発色団（本書では第一の発色団とも呼ばれる）がその励起エネルギーを「受容体」発色団（本書では第二の発色団とも呼ばれる）に移動させる、光物理的過程である。共鳴エネルギー移動の効率および有向性は、供与体および受容体発色団のスペクトル特性に依存する。特に、発色団間のエネルギーの流れは、吸収および発光スペクトルの相対的位置付けおよび形状を反映する、スペクトルの重複に依存する。エネルギー移動が起こるためには、供与体発色団の放射スペクトルが、受容体発色団の吸収スペクトルと重複する必要がある（図3）。エネルギー移動は、供与体放射の減少またはクエンチングおよび励起状態の存続時間の減少を通して現れ、受容体放射強度の増加も伴う。図4は、供与体放射と受容体吸収との間に関与する結合遷移を例示するヤプロンスキー図である。エネルギー移動の効率を高めるためには、供与体発色団は、光子を吸収しつつ光子を放出する良好な能力を持つべきである。さらに、供与体発色団の発光スペクトルと受容体発色団の吸収スペクトルとの間の重複が多いほど、供与体発色団は受容体発色団へとより良好にエネルギーを移動できると考えられる。

30

## 【0075】

特定の実施形態では、本開示の生体光組成物は、第二の発色団をさらに含む。一部の実施形態では、第一の発色団は、第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約80%、少なくとも約50%、少なくとも約40%、少なくとも約30%、少なくとも約20%、または少なくとも約10%重複する発光スペクトルを持つ。一つの実施形態では、第一の発色団は、第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約20%重複する発光スペクトルを持つ。一部の実施形態では、第一の発色団は第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約1～10%、少なくとも約5～15%、少なくとも約10～20%、少なくとも約15～25%、少なくとも約20～30%、少なくとも約25～35%、少なくとも約30～40%、少なくとも約35～45%、少なくとも約50～60%、少なくとも約55～65%、または少なくとも約60～70%重複する発光スペクトルを持つ。

40

## 【0076】

本書で使用される場合、スペクトルの重複%は、スペクトル四半値全幅（FWQM）で測定された、供与体発色団の放射波長範囲と受容体発色団の吸収波長範囲との重複%を意味する。例えば図2は、供与体および受容体発色団の正規化された吸収および発光スペクトルを示す。受容体発色団の吸収スペクトルのスペクトルFWQMは、約60 nm（515 nm～約575 n

50

m) 以上である。供与体発色団のスペクトルと受容体発色団の吸収スペクトルとの重複は約40 nm (515 nm ~ 約555 nm) である。従って、重複%は、40 nm / 60 nm × 100 = 66.6%として計算できる。

【0077】

一部の実施形態では、第二の発色団は可視スペクトルの範囲の波長の光を吸収する。特定の実施形態では、第二の発色団は、約50 ~ 250 nm、約25 ~ 150 nm、または約10 ~ 100 nmの範囲内の、第一の発色団の吸収波長よりも比較的長い吸収波長を持つ。

【0078】

上述のように、本開示の組成物への光の適用は、発色団間のエネルギー移動のカスケードを生じさせる。特定の実施形態では、このようなエネルギー移動のカスケードは軟組織内側からの光子の放射を提供し、これは光子が経皮的に進む場合よりも深く進むことを可能にする。一部の実施形態では、このようなエネルギー移動のカスケードは、熱の同時生成を伴わない。一部の実施形態では、エネルギー移動のカスケードは、組織損傷を引き起こさない。

【0079】

随意に、生体光組成物が第一および第二の発色団を含む時、第一の発色団は組成物の重量あたり約0.001 ~ 40%の量で存在し、第二の発色団は組成物の重量あたり約0.001 ~ 40%の量で存在する。特定の実施形態では、発色団または発色団の組み合わせの重量あたりの合計重量は、組成物の重量あたり約0.001 ~ 40.001%の量でありうる。特定の実施形態では、第一の発色団は、組成物の重量あたり、約0.001 ~ 0.01%、約0.001 ~ 0.05%、約0.005 ~ 0.01%、約0.01 ~ 1%、約0.01 ~ 2%、約0.05 ~ 1%、約0.05 ~ 2%、約1 ~ 5%、約2.5 ~ 7.5%、約5 ~ 10%、約7.5 ~ 12.5%、約10 ~ 15%、約12.5 ~ 17.5%、約15 ~ 20%、約17.5 ~ 22.5%、約20 ~ 25%、約22.5 ~ 27.5%、約25 ~ 30%、約27.5 ~ 32.5%、約30 ~ 35%、約32.5 ~ 37.5%、または約35 ~ 40%の量で存在する。特定の実施形態では、第二の発色団は、組成物の重量あたり、約0.001 ~ 1%、約0.001 ~ 2%、約0.001 ~ 0.01%、約0.01 ~ 0.1%、約0.1 ~ 1.0%、約1 ~ 2%、約1 ~ 5%、約2.5 ~ 7.5%、約5 ~ 10%、約7.5 ~ 12.5%、約10 ~ 15%、約12.5 ~ 17.5%、約15 ~ 20%、約17.5 ~ 22.5%、約20 ~ 25%、約22.5 ~ 27.5%、約25 ~ 30%、約27.5 ~ 32.5%、約30 ~ 35%、約32.5 ~ 37.5%、または約35 ~ 40%の量で存在する。特定の実施形態では、発色団または発色団の組み合わせの合計重量%は、組成物の重量あたり、約0.001 ~ 1%、約0.01 ~ 1%、約0.01 ~ 2%、約0.05 ~ 2%、約0.5 ~ 1%、約0.5 ~ 2%、約1 ~ 5%、約2.5 ~ 7.5%、約5 ~ 10%、約7.5 ~ 12.5%、約10 ~ 15%、約12.5 ~ 17.5%、約15 ~ 20%、約17.5 ~ 22.5%、約20 ~ 25%、約22.5 ~ 27.5%、約25 ~ 30%、約27.5 ~ 32.5%、約30 ~ 35%、約32.5 ~ 37.5%、または約35 ~ 40.05%の量でありうる。

【0080】

一部の実施形態では、発色団(複数可)は、光活性化時のその放射蛍光が電磁スペクトルの青、緑、黄、オレンジ、赤、および赤外部分の一つ以上の中にあり、例えば約450 nm ~ 約500 nm、490 nm ~ 約800 nm、または約470 nm ~ 約700 nmの範囲内のピーク波長を持つように選択される。特定の実施形態では、放射蛍光は、0.005 ~ 約10 mW/cm<sup>2</sup>、または約0.5 ~ 約5 mW/cm<sup>2</sup>のピーク出力密度を持つ。

【0081】

本開示の生体光組成物に使用されうる適した発色団としては、以下が挙げられるがこれに限定されない。

【0082】

クロロフィル染料：例示的なクロロフィル染料としては、クロロフィルa、クロロフィルb、油溶性クロロフィル、細菌クロロフィルa、細菌クロロフィルb、細菌クロロフィルc、細菌クロロフィルd、プロトクロロフィル、プロトクロロフィルa、両親媒性クロロフィル誘導体1、および両親媒性クロロフィル誘導体2が挙げられるがこれらに限定されない。

【0083】

キサンテン誘導体：例示的なキサンテン染料としては、エオシンB(4',5'-ジプロモ,2',7'-ジニトロ-o-フルオレセイン,ジアニオン)、エオシンY、エオシンY(2',4',5',7'-テ

10

20

30

40

50

トラブロモ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン (2',4',5',7'-テトラブロモ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン (2',4',5',7'-テトラブロモ-フルオレセイン, ジアニオン) メチルエステル、エオシン (2',4',5',7'-テトラブロモ-フルオレセイン, モノアニオン) p-イソプロピルベンジルエステル、エオシン誘導体 (2',7'-ジブロモ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (4',5'-ジブロモ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (2',7'-ジクロロ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (4',5'-ジクロロ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (2',7'-ジヨード-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (4',5'-ジヨード-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (トリブロモ-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン誘導体 (2',4',5',7'-テトラクロロ-o-フルオレセイン, ジアニオン)、エオシン、エオシンセチルピリジニウム塩素イオン対、エリスロシンB (2',4',5',7'-テトラヨード-フルオレセイン, ジアニオン)、エリスロシン、エリスロシンジアニオン、エリチオシンB、フルオレセイン、フルオレセインジアニオン、フロキシンB (2',4',5',7'-テトラブロモ-3,4,5,6-テトラクロロ-フルオレセイン, ジアニオン)、フロキシンB (テトラクロロ-テトラブロモ-フルオレセイン)、フロキシンB、ローズベンガル (3,4,5,6-テトラクロロ-2',4',5',7'-テトラヨードフルオレセイン, ジアニオン)、ピロニンG、ピロニンJ、ピロニンY、4,5-ジブロモ-ローダミンメチルエステルを含むローダミンなどのローダミン染料、4,5-ジブロモ-ローダミンn-ブチルエステル、ローダミン101メチルエステル、ローダミン123、ローダミン6G、ローダミン6Gヘキシリエスチル、テトラブロモ-ローダミン123、およびテトラメチル-ローダミンエチルエステルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0084】

メチレンブルー染料：例示的なメチレンブルー誘導体としては、1-メチルメチレンブルー、1,9-ジメチルメチレンブルー、メチレンブルー、メチレンブルー (16  $\mu$ M)、メチレンブルー (14  $\mu$ M)、メチレンバイオレット、ブロモメチレンバイオレット、4-ヨードメチレンバイオレット、1,9-ジメチル-3-ジメチル-アミノ-7-ジエチル-アミノ-フェノチアジン、および1,9-ジメチル-3-ジメチルアミノ-7-ジブチル-アミノ-フェノチアジンが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0085】

アゾ染料：例示的なアゾ (またはジアゾ) 染料としては、メチルバイオレット、ニュートラルレッド、パラレッド (ピグメントレッド1)、アマランス (アゾルビンS)、カルモイシン (アゾルビン、フードレッド3、アシッドレッド14)、アルーラレッドAC (FD&C 40)、タートラジン (FD&Cイエロー-5)、オレンジG (アシッドオレンジ10)、ポンソー4R (フードレッド7)、メチルレッド (アシッドレッド2)、およびムレキシド-ブルブル酸アンモニウムが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0086】

本開示の一部の態様では、本書に開示の生体光組成物の一つ以上の発色団は、アシッドブラック1、アシッドブルー22、アシッドブルー93、アシッドフクシン、アシッドグリーン、アシッドグリーン1、アシッドグリーン5、アシッドマゼンタ、アシッドオレンジ10、アシッドレッド26、アシッドレッド29、アシッドレッド44、アシッドレッド51、アシッドレッド66、アシッドレッド87、アシッドレッド91、アシッドレッド92、アシッドレッド94、アシッドレッド101、アシッドレッド103、アシッドローセイン、アシッドルビン、アシッドバイオレット19、アシッドイエロー1、アシッドイエロー9、アシッドイエロー-23、アシッドイエロー-24、アシッドイエロー-36、アシッドイエロー-73、アシッドイエロー-S、アクリジンオレンジ、アクリフラビン、アルシアンブルー、アルシアンイエロー、アルコール可溶性エオシン、アリザリン、アリザリンブルー-2RC、アリザリンカルミン、アリザリンシアニンBBS、アリザロールシアニンR、アリザリンレッドS、アリザリンパープリン、アルミノン、アミドブラック10B、アミドシュワルツ、アニリンブルー-WS、アントラセンブルー-SWR、オーラミン0、アゾカルミンB、アゾカルミンG、アゾイックジアゾ5、アゾイックジアゾ48、アズールA、アズールB、アズールC、ベーシックブルー-8、ベーシックブルー-9、ベーシックブルー-12、ベーシックブルー-15、ベーシックブルー-17、ベーシックブルー-50

10

20

30

40

50

–20、ベーシックブルー26、ベーシックブラウン1、ベーシックフクシン、ベーシックグリーン4、ベーシックオレンジ14、ベーシックレッド2(サフラニン0)、ベーシックレッド5、ベーシックレッド9、ベーシックバイオレット2、ベーシックバイオレット3、ベーシックバイオレット4、ベーシックバイオレット10、ベーシックバイオレット14、ベーシックイエロー1、ベーシックイエロー2、ビエブリッヒスカーレット、ビスマルクブラウンY、ブリリアントクリスタルスカーレット6R、カルシウムレッド、カルミン、カルミン酸(アシッドレッド4)、セレスチンブルーB、チャイナブルー、コチニール、コエレスチンブルー、クロムバイオレットCG、クロモトロープ2R、クロモキサンシアニンR、コンゴコリント、コンゴレッド、コットンブルー、コットンレッド、クロセインスカーレット、クロシン、クリスタルポンソーブルー6R、クリスタルバイオレット、ダリア、ダイアモンドグリーンB、DiOC6、ダイレクトブルー14、ダイレクトブルー58、ダイレクトレッド、ダイレクトレッド10、ダイレクトレッド28、ダイレクトレッド80、ダイレクトイエロー7、エオシンB、エオシンブルーイッシュ、エオシン、エオシンY、エオシンイエローイッシュ、エオシノール、エリーガーネットB、エリオクロムシアニンR、エリスロシンB、エチルエオシン、エチルグリーン、エチルバイオレット、エバンスブルー、ファーストブルーB、ファーストグリーンFCF、ファーストレッドB、ファーストイエロー、フルオレセイン、フードグリーン3、ガレイン、ガラミンブルー、ガロシアニン、ゲンチアナバイオレット、ヘマティン、ヘマチン、ヘマトキシリン、ヘリオファーストルビンBBL、ヘルベチアブルー、ヘマテイン、ヘマチン、ヘマトキシリン、ホフマンバイオレット、インペリアルレッド、インドシアニングリーン、イングレインブルー、イングレインブルー1、イングレインイエロー1、INT、ケルメス、ケルメス酸、ケルンエヒトロート、Lac、ラッカイン酸、ラウトバイオレット、ライトグリーン、リサミングリーンSF、ルクソールファーストブルー、マゼンタ0、マゼンタI、マゼンタII、マゼンタIII、マラカイトグリーン、マンチェスタークラウン、マルチウスイエロー、メルプロミン、マーキュロクロム、メタニルイエロー、メチレンアズールA、メチレンアズールB、メチレンアズールC、メチレンブルー、メチルブルー、メチルグリーン、メチルバイオレット、メチルバイオレット2B、メチルバイオレット10B、モルダントブルー3、モルダントブルー10、モルダントブルー14、モルダントブルー23、モルダントブルー32、モルダントブルー45、モルダントレッド3、モルダントレッド11、モルダントバイオレット25、モルダントバイオレット39、ナフトールブルー・ブラック、ナフトールグリーンB、ナフトールイエローS、ナチュラルブラック1、ナチュラルレッド、ナチュラルレッド3、ナチュラルレッド4、ナチュラルレッド8、ナチュラルレッド16、ナチュラルレッド25、ナチュラルレッド28、ナチュラルイエロー6、NBT、ニュートラルレッド、ニューフクシン、ナイアガラブルー3B、ナイトブルー、ナイブルー、ナイブルーA、ナイブルー・オキサゾン、ナイブルー・硫酸エステル、ナイルレッド、ニトロBT、ニトロブルー・テトラゾリウム、ニュークリアファーストレッド、オイルレッド0、オレンジG、オルセイン、パラロサニリン、フロキシンB、フィコビリン、フィコシアニン、フィコエリスリン、フィコエリスリンシアニン(PEC)、フタロシアニン、ピクリン酸、ポンソーブルー2R、ポンソーブルー6R、ポンソーブルーB、ポンソーブルー・デ・キシリジン、ポンソーブルーS、プリムラ、パープリン、ピロニンB、ピロニンG、ピロニンY、ローダミンB、ロザニリン、ローズベンガル、サフロン、サフラニン0、スカーレットR、スカーレットレッド、シャルラッハR、シェラック、シリウスレッドF3B、ソロクロムシアニンR、ソルブルブルー、ソルベントブラック3、ソルベントブルー38、ソルベントレッド23、ソルベントレッド24、ソルベントレッド27、ソルベントレッド45、ソルベントイエロー94、スピリットソルブルエオシン、スーダンIII、スーダンIV、スーダンブラックB、サルファーアイエローS、スイスブルー、タートラジン、チオフラビンS、チオフラビンT、チオニン、トルイジンブルー、トルイジンレッド、トロペオリンG、トリパフラビン、トリパンブルー、ウラニン、ビクトリアブルー4R、ビクトリアブルーB、ビクトリアグリーンB、ウォーターブルーI、ウォーターソルブルエオシン、キシリジンポンソーブルー、またはイエローイッシュエオシンのいずれかから独立して選択される。

特定の実施形態では、治療部位で生体光の影響を提供するために、本開示の組成物には、上記にリストされた発色団のいずれか、またはその組み合わせが含まれる。これは、これらの薬剤の別個の適用であり、単純な染料として、または光重合の触媒としての発色団の使用とは異なる。特定の実施形態では、組成物は発色団の活性化を通して重合または架橋できる化合物を含まない。

【0088】

特定の理論に束縛されるものではないが、発色団の組み合わせの相乗効果とは、生体光効果がその個別の効果の合計よりも大きいことを意味する。有利なことに、これは、生体光材料の反応性の増加、より速いまたは改善された治療時間につながりうる。また、光への暴露時間、使用される光源の出力、および使用される光の波長など、治療条件を、同じまたはより良い治療結果を達成するために変更する必要はない。つまり、発色団の相乗的組み合わせの使用は、光源へのより長い暴露時間、より高い出力の光源、または異なる波長の光源を必要とすることなく、同じまたはより良い治療を可能にしうる。

【0089】

一部の実施形態では、材料は、第一の発色団としてエオシンY、および第二の発色団として、ローズベンガル、フルオレセイン、エリスロシン、フロキシンB、クロロフィリンのいずれか一つ以上を含む。これらの組み合わせは、一部にはこれらの吸収と放射スペクトラルとの重複または近接近のために、活性化された時、互いにエネルギーを移動させることができるので、相乗効果を持つと考えられる。この移動されたエネルギーは、次に蛍光として放射されるか、または活性酸素種の生成につながる。この吸収されて再放射された光は、組成物全体に移動され、治療部位中へも移動されると考えられる。

【0090】

さらなる実施形態では、材料は以下の相乗的組み合わせを含む：エオシンYとフルオレセイン、フルオレセインとローズベンガル、エリスロシンとエオシンY、ローズベンガルまたはフルオレセインとの組み合わせ、フロキシンBとエオシンY、ローズベンガル、フルオレセイン、エリスロシンの一つ以上との組み合わせ。その他の相乗効果のある発色団の組み合わせも可能である。

【0091】

材料中の発色団の組み合わせの相乗効果によって、活性化光(LEDからの青い光など)によって通常は活性化されない発色団が、活性化光によって活性化される発色団からのエネルギー移動を通して活性化されうる。このようにして、光活性化された発色団の異なる特性を利用し、必要な美容または医学的処置に従って調整できる。

【0092】

例えば、ローズベンガルは、分子酸素の存在下で活性化された時、高収率の一重項酸素を生成できるが、放射された蛍光に関しては低い量子収率を持つ。ローズベンガルは、540 nmのあたりにピーク吸収を持つので、緑色の光によって活性化されうる。エオシンYは高い量子収率を持ち、青い光によって活性化されうる。ローズベンガルとエオシンYを組み合わせることによって、治療的蛍光を放射し、青い光で活性化された時に一重項酸素を生成できる組成物が得られる。この場合、青い光はエオシンYを光活性化し、エオシンYはそのエネルギーの一部をローズベンガルに移動するだけでなく、一部のエネルギーを蛍光として放射する。

【0093】

本開示は少なくとも第一の発色団および組織充填剤媒体を含む生体光組成物を提供する。組織充填剤媒体は真皮充填剤としうる。一部の実施形態では、組織充填剤媒体はその供与源によって特徴付けられる。一部の実施形態では、供与源は天然、生物学的、または合成でありうる。生物学的組織充填剤媒体は、生きている生命体に由来するものとできる。一部の実施形態では、組織充填剤媒体は、外部介入無しに産物を一掃する身体の能力によって特徴付けることができる(例えば、生分解性対非生分解性)。組織充填剤媒体および/または生体光組成物は一般的に生体適合性である。組織充填剤媒体および/または生体光組成物は一般的に非毒性である。組織充填剤媒体は、ポリマーを含んでもよい。ポリマ

10

20

30

40

50

ーは、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、ポリリシン、コラーゲン、プロコラーゲン、エラスチン、およびラミニンから成るポリマーの群から選択されうる。ポリマーは、ヒドロキシル、アミン、およびカルボキシル官能基を持つ合成ポリマー、ポリ(ビニルアルコール)、ポリエチレンジリコール、ポリビニルアミン、ポリアリルアミン、脱アセチル化ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、およびポリメタクリル酸から成るポリマーの群から選択されうる。ポリマーは、樹枝状ポリオールおよび樹枝状ポリアミンを含む樹枝状または分枝状ポリマーから成るポリマーの群から選択されうる。ポリマーは、ヒドロキシル、アミン、およびカルボキシル官能基を持つ固体表面から成るポリマーの群から選択されうる。ポリマーは、例えば、デンプンおよびその誘導体、デキストランおよびその誘導体、セルロースおよびその誘導体、キチンおよびキトサン、およびアルギン酸塩ならびにその誘導体を含む多糖類の群から選択される多糖類としうる。一部の実施形態では、組織充填剤媒体は架橋した生体適合性多糖類ゲルである。

#### 【0094】

一部の実施形態では、ポリマーはグリコサミノグリカンである。組織充填剤媒体は、二つ以上の異なるグリコサミノグリカンポリマーをさらに含むことができる。本書で使用される場合、「グリコサミノグリカン」という用語は、「GAG」および「ムコ多糖類」と同じ意味であり、二糖類単位の繰り返しから成る、長い分枝していない多糖類を指す。繰返し単位は、ヘキソース(六炭糖)またはヘキソサミン(窒素を含有する六炭糖)にリンクしたヘキスロン酸およびその医薬的に許容される塩から成る。GAGファミリーのメンバーは、それらが含有しているヘキソサミン、ヘキソース、またはヘキスロン酸単位のタイプ(例えば、グルクロン酸、イズロン酸、ガラクトース、ガラクトサミン、グルコサミンなどの)によって異なり、かつグリコシド連鎖の幾何学的形状によっても異なりうる。グリコサミノグリカンの非限定的な例としては、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、およびヒアルロナンが挙げられる。グリコサミノグリカンの許容される塩の非限定的な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、およびこれらの組み合わせが挙げられる。本書で開示される組成物および方法で有用なグリコサミノグリカンおよびその結果として得られるポリマーは、例えば、米国特許出願公開第2003/0148995号(Piron and Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof)、米国特許出願公開第2008/0089918号(Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Preparation and Uses)、米国特許出願公開第2010/0028438号(Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, U.S. Patent Publication)、および米国特許出願公開第2006/0194758号(Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained)、ならびに国際特許出願公開広報第2004/073759号(Di Napoli, Composition and Method for Intraoperative Soft Tissue Augmentation)に記述され、その各々はその全体を参照により本明細書に組み込まれる。本書で開示される方法で有用なGAGは市販されており、例えば、ヒアルロナンベースの真皮充填剤であるJUVEDERM(商標)、JUVEDERM(商標)30、JUVEDERM(商標)Ultra、JUVEDERM(商標)Ultra Plus、JUVEDERM(商標)Ultra XC、JUVEDERM(商標)Ultra Plus XC、JUVEDERM VOLUMA(商標)XC、およびJUVEDERM VOLUMA(商標)(Allergan Inc.、米国カリフォルニア州アーバイン市)などである。

#### 【0095】

生物学的かつ生分解性の組織充填剤媒体の例は、生命体、ヒト、ならびに/または動物の組織および/もしくは産物に由来する材料を含むものである。このような媒体の例としては以下のものが挙げられる。ヒアルロン酸(HA)(以下のものなど:トリHA、ウシHA、および非動物安定化HA(「NASHA」)(例えば、RESTYLANE(登録商標)、Captique(登録商標)、およびJuvederm(登録商標)注射可能真皮充填剤))、(コラーゲンI、コラーゲンII、コラーゲンIII、架橋したおよび/または架橋していない、ウシ、ブタ、ヒト、および自己コラーゲンなどの)コラーゲン。コラーゲンベースの充填剤の追加的な例とし

10

20

30

40

50

ては、ZYPLAST（登録商標）（ウシの組織に由来するコラーゲン）、ZYDERM（登録商標）I（ウシの組織に由来するコラーゲン）、ZYDERM（登録商標）II（ウシの組織に由来するコラーゲン）、EVOLENCE（商標）（ブタに由来するコラーゲン）、およびFIBREL（商標）（ブタに由来するコラーゲン）が挙げられる。コラーゲンベースの組織充填剤は一般的に動物由来であり、かつ非動物ベースの充填剤より高いアレルギー反応の発生と関連付けられてきた。例えば、NASHA組織充填剤は細菌由来であり、コラーゲンベースの充填剤よりもアレルギー反応の発生率が低い。多くのNASHA組織充填剤は即時の充填効果を提供するが、軟組織部位における線維芽細胞の局所的な機械的変形に起因する最低限のコラーゲン形成も誘発する可能性がある。当業者によって理解される可能性があるように、一部の実施形態では、充填剤媒体は自己複製性であり、（コラーゲン生成細胞または線維芽細胞などの）生きている細胞を含むことができる。こうして、一部の実施形態では組成物は生物学的かつ生分解性の組織充填剤媒体を含む。

10

## 【0096】

合成、生分解性、組織充填剤媒体としては、RADIANCE（商標）およびRADIESSE（商標）（カルシウムおよびリンをベースとしたマイクロスフェア）、LARESSE（登録商標）（カルボキシメチルセルロースおよびポリエチレンオキシド）、SCULPTRA（登録商標）（ポリ-L-乳酸のマイクロスフェア）、その他のポリ酸類、ポリエーテル類、およびポリマーが挙げられる。カルシウムおよびリンをベースとしたマイクロスフェアは、新しいコラーゲン成長のための足場として作用する水性のゲル中に懸濁したカルシウムヒドロキシアバタイト粒子を含む。粒子は経時的にカルシウムイオンおよびリンイオンの中へと分解し、これらは通常の代謝過程によって除去される。分解には、典型的には最高18カ月またはさらに長くかかる。ポリ-L-乳酸ベースの充填剤はコラーゲン生成を経時的に刺激すると考えられるので、「刺激性」と見なされる。したがって、即時の充填効果は見られない。これらはまた肉芽腫および結節形成とも関連付けられてきた。

20

## 【0097】

合成の非生分解性組織充填剤媒体は、体内で容易には破壊されない化合物を含む。合成の非生分解性組織充填剤媒体は、生物学的構成要素を含むことができる（またその逆也可能である）。一部の実施形態では、生成物の少なくとも一部はさまざまな身体過程によって著しく破壊することができない。合成の非生分解性充填剤媒体の例としては以下のものが挙げられる。ARTEFIL（商標）およびARTECOL（商標）（ウシコラーゲン担体中に懸濁したポリメチルメタクリレート（PMMA）マイクロスフェア）、SILSKIN（登録商標）（液体の医療グレードシリコーン）、DERMALIVE（商標）およびDERMADEEP（商標）（安定化ヒアルロン酸にアクリルヒドロゲルヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）およびエチルメタクリレート（EMA）コポリマー粒子を加えたもの）およびさまざまなもの他のポリマー、ポリ酸類、およびポリエーテル類。一部の実施形態では、担体は迅速な生分解性を持つ。これらの非分解性充填剤の一部は、身体の免疫反応の一部として非分解性材料の周囲のコラーゲンの線維芽細胞沈着を刺激することになる。場合によっては、新規に形成されたコラーゲンは身体の天然コラーゲン基質に対してタイプ、原線維アラインメント、および/または機械的特性が厳密に適合しない場合がある。また、材料の非分解性に起因して合併症が発生する場合もあり、治療するのに分解性充填剤を用いる場合もより長くかかり、かつより困難である場合もある。さらに、恒久的な充填剤は、場合によっては瘢痕化につながる重篤な線維形成反応と関連付けられてきた。

30

## 【0098】

当業者は理解できるように、一部の実施形態では、上述の充填剤のいずれか一つの成分または成分の組み合わせを、さまざまな実施形態の他の充填剤（または代替充填剤）と、また特定の結果のために、組み合わせることができる。

40

## 【0099】

一部の実施形態では、組織充填剤媒体は以下から選択される。コラーゲン、脂肪、ヒトまたは動物由来コラーゲン、ウシコラーゲン、I型コラーゲン、II型コラーゲン、III型コラーゲン、グルタルアルデヒドによって格子を形成するように架橋した3.5%ウシ真皮コラ

50

ーゲン、天然ヒトコラーゲン、自己コラーゲン、ポリメチルメタクリレートマイクロスフェア（隨意にウシコラーゲン中で懸濁する）、被験者の組織から調製されたコラーゲン線維の懸濁液、死体真皮に由来するヒト組織コラーゲン基材、ポリ酸類およびポリエーテル類（例えば、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびポリエチレンオキシド）、凍結乾燥した無細胞のヒトの死体真皮、微粒化した凍結乾燥した無細胞のヒト死体真皮、培養した自己線維芽細胞、ヒアルロン酸、非動物性安定化ヒアルロン酸誘導体、水性ゲル担体中に懸濁したカルシウムヒドロキシルアバタイトのマイクロスフェア、非動物起源のハイ Langel 中に懸濁したデキストランビーズ（例えば、直径40～60 μm）、ウシコラーゲンで可溶化したエラスチンペプチド、シリコーン、ウシコラーゲンで可溶化したエラスチンペプチド、ポリ-L-乳酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、グリコシリ化コラーゲン、PMMA、骨形成カルシウムアバタイト、培養したヒトの細胞、延伸PTFE（e-PTFE）、ePTFEのSOFTFORM（登録商標）、およびいくつかのこれらの任意の組み合わせ。注射可能な充填剤媒体のさらなる例としては、以下のものが挙げられる。AQUAMID（登録商標）（水および架橋したポリマーを含む）、ARTEFIL（登録商標）（ウシコラーゲン中で懸濁したPMMAマイクロスフェア）、LARESSE（登録商標）真皮充填剤（吸収可能な医療用ポリマーを含む合成生体適合性ポリマー非HAゲル）、ARTECOLL（登録商標）（ウシコラーゲン中で懸濁したPMMAマイクロスフェア）、BELOTERO（登録商標）、BIO-ALCAMID（商標）（合成網状ポリマー（ポリアルキルイミド）、CAPTIQUE（商標）（非動物性ヒアルロン酸）、COSM ODERM（商標）（ヒトコラーゲン皮膚充填剤）、COMOPLAST（商標）、CYMETRA（登録商標）、オートロゲン、DERMALOGEN（登録商標）、FASCIAN（商標）（筋膜）、筋膜、脂肪、Hydrafom（商標）（トリヒアルロン酸）、JUVEDERM（登録商標）、JUVEDERM VOLBELLA、JU VEDERM VOLUMA、JUVADERM ESTHELIS、JUVADERM FORTELIS、RESTYLANE（登録商標）、PERL ANE（登録商標）（生合成した動物ヒアルロン酸）、RADIESSE（商標）（カルシウムおよびリンベースのマイクロスフェア）、SCULPTRA（登録商標）（ポリ-L-乳酸（PLLA））、コラーゲン、ヒアルロン酸、ZYDERM（登録商標）、ZYPLAST（登録商標）（ウシの組織に由来するコラーゲン）、DERMALIVE（登録商標）、（ヒアルロン酸およびアクリルヒドロゲル粒子）、DERMADEEP（登録商標）（ヒアルロン酸およびアクリルヒドロゲル粒子）、Hydrafill（登録商標）、ISOLAGEN（登録商標）（自己培養したヒト線維芽細胞）、LARESS E（登録商標）（カルボキシメチルセルロース（CMC）およびポリエチレンオキシド（PEO）充填剤）、PURAGEN（商標）（架橋したヒアルロン分子を二重に含む充填剤）、REVIDERM（登録商標）INTRA（スーパーコイルした安定化ヒアルロン酸内に懸濁した可撓性デキストランマイクロビーズを含む充填剤）、SCULPTRA（商標）（旧称NEW-FILL（商標）、ポリ-L-乳酸由来の充填剤）、Teosyal、SURGIDERM（登録商標）（3Dヒアルロン酸基材技術に関与するヒアルロン酸充填剤）、OUTLINE（登録商標）、ANIKA（登録商標）、Cosmetic tissue augmentation（CTA、Anika）、およびこれらの組み合わせ。

## 【0100】

組織充填剤のその他の例としては以下のものが挙げられる。AllerganのJuvederm（登録商標）、VOLIFT（登録商標）、GaldermのEmervel（登録商標）、Anika TherapeuticsのElevess（登録商標）、NeogenesisのRegenovue（登録商標）。

## 【0101】

一部の実施形態では、組織充填剤媒体に追加的な薬剤が組み合わされる。ポリマーと組み合わせられた薬剤は、麻酔薬または鎮痛剤（例えば、リドカイン）、またはビタミン（例えば、ビタミンC）を含みうる。追加的な薬剤は、成長因子、ペプチド、および細胞などの生体活性構成要素を含みうる。

## 【0102】

一部の実施形態では、組織充填剤媒体は室温で、例えば、約3カ月、約6カ月、約9カ月、約12カ月、約15カ月、約18カ月、約21カ月、約24カ月、約27カ月、約30カ月、約33カ月、または約36カ月の間、実質的に安定している。本実施形態のその他の態様では、真皮充填剤組成物は室温で、例えば、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも9カ月、少なくとも12カ月、少なくとも15カ月、少なくとも18カ月、少なくとも21カ月、少なくと

10

20

30

40

50

も24カ月、少なくとも27カ月、少なくとも30カ月、少なくとも33カ月、または少なくとも36カ月の間、実質的に安定している。本実施形態のその他の態様では、組織充填剤組成物は室温で、例えば、約3カ月～約12カ月、約3カ月～約18カ月、約3カ月～約24カ月、約3カ月～約30カ月、約3カ月～約36カ月、約6カ月～約12カ月、約6カ月～約18カ月、約6カ月～約24カ月、約6カ月～約30カ月、約6カ月～約36カ月、約9カ月～約12カ月、約9カ月～約18カ月、約9カ月～約24カ月、約9カ月～約30カ月、約9カ月～約36カ月、約12カ月～約18カ月、約12カ月～約24カ月、約12カ月～約30カ月、約12カ月～約36カ月、約18カ月～約24カ月、約18カ月～約30カ月、または約18カ月～約36カ月の間、実質的に安定している。

#### 【0103】

一部の実施形態では、組織充填剤媒体は分解性であり、in vivoで、約1カ月、2カ月、3カ月、約3カ月～約12カ月、約3カ月～約18カ月、約3カ月～約24カ月、約6カ月～約12カ月、約6カ月～約18カ月、約9カ月～約12カ月、約9カ月～約18カ月、約12カ月～約24カ月、約12カ月～約30カ月、約12カ月～約36カ月、約18カ月～約24カ月、約18カ月～約30カ月、または約18カ月～約36カ月で分解する。

#### 【0104】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は架橋したヒアルロン酸を含む。ヒアルロン酸は、連鎖球菌発酵過程を通すなどの非動物由来であってもよく、これは次に架橋によって安定化される。このような細菌由来のヒアルロン酸は、動物ベースのヒアルロン酸より短い鎖長およびより小さい分子量を持つ(4～6メガダルトンと比較して約1～3メガダルトン)。

#### 【0105】

ヒアルロン酸の架橋を、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル(BDDE)(例えば、Restylane、Juvederm、およびBoletero真皮充填剤)、ジビニルスルホン(DVS)(例えば、Hylaform、Captique、およびPrevelle真皮充填剤)、2,7,8-ジエポキシオクタン(DEO)、米国特許出願公開第2014/0039062号(この内容は参照により本明細書に組み込まれる)に記載のポリエチレングリコールベースの架橋剤、および米国特許第8,124,120号(この内容は参照により本明細書に組み込まれる)に記載のpH緩衝液の存在下でのビスカルボジイミドなどの架橋剤を使用して達成できる。架橋は、ヒアルロン酸の分解をより遅くさせる。架橋のタイプおよび程度は、分解の速度、粘弾性特性だけでなく、組織充填剤媒体の安定性も決定する。しかし、架橋度に対する可能性のある制限は、生体適合性の減少(例えば、炎症性応答および肉芽腫形成のin vivoでの増加)および充填剤を注射不可能にする高い粘度でありうる。

#### 【0106】

組織充填剤媒体は、可溶性流体構成要素の中に比較的不溶性の架橋したヒアルロン酸構成要素を含みうる。架橋したヒアルロン酸構成要素は、粘着性粒子を含みうる。可溶性流体構成要素は、遊離ヒアルロン酸(架橋していない)、または組織充填剤組成物のボアが細い針を通した送達を容易にできる任意のその他の流体構成要素を含みうる。ヒアルロン酸(架橋したヒアルロン酸構成要素と架橋していないヒアルロン酸構成要素との両方を含む)の濃度は、約4.5～約40 mg/mL、約4.5～約35 mg/mL、約4.5～約30 mg/mL、約4.5～約25 mg/mL、約4.5～約20 mg/mL、約4.5～約15 mg/mL、約4.5～約10 mg/mLで変化できる。ヒアルロン酸(架橋したヒアルロン酸構成要素と架橋していないヒアルロン酸構成要素との両方を含む)の濃度は、約10 mg/mL、約12 mg/mL、約14 mg/mL、約16 mg/mL、約18 mg/mL、約20 mg/mL、約22 mg/mL、または約24 mg/mLでありうる。架橋していないヒアルロン酸構成要素は、合計ヒアルロン酸の約30%～約100%、または合計ヒアルロン酸含有量の約40～100%、約40～99%、約40～98%、約40～95%、約40～90%、約40～85%、約40～80%、約40～75%、約40～70%、約40～65%、約40～60%、約40～55%、約40～50%、約40～45%、約50～100%、約50～99%、約50～98%、約50～95%、約50～90%、約50～85%、約50～80%、約50～75%、約50～70%、約50～65%、約50～60%、約50～55%、約60～100%、約60～99%、約60～98%、約60～95%、約60～90%、約60～85%、約60～80%、約60～75%、約60～70%を組成物中に含みうる。架橋したヒアルロン酸構成要素は、合計ヒアルロン酸含有量の約1%～約20%を組成物中に含みうる。特定の実施形態では、架橋したヒアルロン酸構成要素は約1%～約15%、

約1%～約14%、約1%～約13%、約1%～約12%、約1%～約11%、約1%～約10%、約1%～約9%、約1%～約8%、約1%～約7%、約1%～約6%、約1%～約5%、約1%～約4%、約1%～約3%、約1%～約2%を含む。特定の実施形態では、架橋したヒアルロン酸構成要素は、約1%～約12%、約3%～約10%、または約4%～約10%を含む。

#### 【0107】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は、架橋したヒアルロン酸粒子を流体構成要素内に含み、この粒子は同じサイズでも異なるサイズでもありうる。粒子は、27～40Gの針の細い針のボアを通過できるサイズでありうる。粒子サイズは100～1000マイクロメートル、または約200～1000マイクロメートル、約250～1000マイクロメートル、約300～1000マイクロメートル、約350～1000マイクロメートル、約400～1000マイクロメートル、約450～1000マイクロメートル、約500～1000マイクロメートル、約550～1000マイクロメートル、約600～1000マイクロメートル、約650～1000マイクロメートル、約700～1000マイクロメートル、約200～900マイクロメートル、約250～900マイクロメートル、約300～900マイクロメートル、約350～900マイクロメートル、約400～900マイクロメートル、約450～900マイクロメートル、約500～900マイクロメートル、約550～900マイクロメートル、約600～900マイクロメートル、約650～900マイクロメートル、約700～900マイクロメートル、200～800マイクロメートル、約250～800マイクロメートル、約300～800マイクロメートル、約350～800マイクロメートル、約400～800マイクロメートル、約450～800マイクロメートル、約500～800マイクロメートル、約550～800マイクロメートル、約600～800マイクロメートル、約650～800マイクロメートル、または約700～800マイクロメートルの範囲とし10うる。

#### 【0108】

組織充填剤組成物の凝集性は、移植または注射部位の周囲の軟組織を機械的に持ち上げるのが望ましい適用では望ましい特性でありうる。弾性係数G'は、ゲルの堅さを特徴付けるため、および変形に抵抗する材料の能力を表すためにしばしば使用される。ヒアルロンゲルでは、架橋度およびヒアルロン酸濃度は組成物の係数に影響を与える。ヒアルロン酸濃度および架橋が増加すると、充填剤の係数が増加することになる。特定の実施形態では、組織充填剤媒体の弾性係数G'は100～800 Pa、約100～700 Pa、約100～600 Pa、約100～500 Pa、約200～600 Pa、または約200～500 Paの範囲である。

#### 【0109】

特定の実施形態では、組織充填剤媒体は水和される。水和の程度は、軟組織に投与されると媒体がどれくらい膨潤するかを判定する上で一因子である。

#### 【0110】

本開示の生体光組成物には多くの用途がある。理論に束縛されるものではないが、本開示の生体光組成物は、皮膚の若返りのために使用されうる。本開示の生体光組成物は、創傷治癒または組織修復を促進しうる。本開示の生体光組成物は、軟組織の美容的強化を提供しうる。本開示の生体光組成物は、瘢痕化を阻害または治療しうる。本開示の生体光組成物は、コラーゲン合成を刺激しうる。このコラーゲン合成は、組織修復、皮膚の若返り、または軟組織の美容的強化のために有用でありうる。従って、本開示の目的は、創傷に生体光治療を提供することであり、この方法は創傷治癒を促進する。本開示の目的は、創傷に生体光治療を提供する方法を提供することであり、この方法はコラーゲン合成を促進する。本開示の目的は、創傷に生体光治療を提供する方法を提供することであり、この方法は瘢痕形成を防止する。皮膚組織に生体光治療を提供する方法であって、この方法が皮膚の若返りを促進するために使用される方法を提供することも、本開示の目的である。皮膚組織に生体光治療を提供する方法であって、この方法がコラーゲン合成を促進するために使用される方法を提供することも、本開示の目的である。

#### 【0111】

特定の実施形態では、本開示は創傷に生体光治療を提供する方法を提供し、この方法は、創傷内の治療されるエリアに組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み

10

20

30

40

50

、この方法はエリア内の創傷治癒を刺激する。

【0112】

また別の態様では、本開示は皮膚の若返りを促進する方法を提供する。特定の実施形態では、本開示は皮膚の若返りを提供する方法を提供し、この方法は、軟組織内の治療されるエリアに組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法はエリア内のコラーゲン合成を刺激する。組織充填剤媒体は即時の充填効果を提供してもよく、かつ組成物はコラーゲン合成を誘発しうる。

【0113】

また別の態様では、本開示は軟組織の美容的強化の方法を提供する。特定の実施形態では、本開示は軟組織の美容的強化のための方法を提供し、この方法は、組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を治療されるエリアに皮内または皮下で投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法は軟組織を美容的に強化するためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

10

【0114】

また別の態様では、本開示は、瘢痕化の阻害または治療の方法を提供する。特定の実施形態では、本開示は瘢痕化の阻害または治療のための方法を提供し、この方法は、瘢痕もしくは創傷の中または周囲の治療されるエリアに組織充填剤媒体および発蛍光団を含む組成物を投与することと、発蛍光団によって吸収できる波長を持つ光を用いてエリアを照射することとを含み、この方法は瘢痕形成を防止または減少するためにエリア内のコラーゲン合成を刺激する。

20

【0115】

本書で開示される方法では、生体光組成物を注射または移植（例えば、シリンジおよび針等を使用して）によって治療部位における軟組織の中または下へ投与（例えば、皮下投与、皮内投与、表皮下投与）できる。当業者は治療される軟組織に従って適切な針のボアサイズを選択できる。皮内の適用では、27G～40G、典型的には30Gまたは32Gのゲージサイズの針を使用できる。ゲージサイズが大きいほど針のボアは細くなる。本開示の生体光組成物を、例えば、真皮の乳頭層内など表面的に注射または移植でき、または真皮の網状層内に注射または移植できる。

30

【0116】

生体光組成物を皮内または皮下で真皮の中に連続的な様式（例えば、リニアスレッディング）で、または皮内または皮下にピンで刺して形成した生体光組成物の別個のポケットを使用して（例えば、連続穿刺技法）投与できる。組成物の軟組織部位への投与と同時に、または投与後に、生体光組成物を照射できる。

【0117】

特定の実施形態では、約1 mLの生体光組成物を皮内または皮下で投与する。特定の実施形態では、約1 mL未満の生体光組成物を皮内または皮下で投与する。特定の実施形態では、約0.1～0.2 mL、約0.2～0.3 mL、約0.3～0.4 mL、約0.4～0.5 mL、約0.5～0.6 mL、約0.6～0.7 mL、約0.7～0.8 mL、約0.8～0.9 mL、約0.9～1.0 mLの生体光組成物を皮内または皮下で投与する。

40

【0118】

本開示の方法での使用に適した生体光組成物は、上述の生体光組成物の任意の実施形態から選択されうる。例えば、本開示の方法で有用な生体光組成物は、光の適用時、少なくとも部分的に光退色を受ける第一の発色団を含みうる。第一の発色団は、約200～800 nm、約200～700 nm、約200～600 nm、または約200～500 nmの波長で吸収しうる。一つの実施形態では、第一の発色団は、約200～600 nmの波長で吸収する。一部の実施形態では、第一の発色団は、約200～300 nm、約250～350 nm、約300～400 nm、約350～450 nm、約400～500 nm、約450～650 nm、約600～700 nm、約650～750 nm、または約700～800 nmの波長で光を吸収する。その他の例では、本開示の方法に適した生体光組成物は、少なくとも一つの追加的発色団（例えば、第二の発色団）をさらに含みうる。第二の発色団の吸収ス

50

ペクトルは、第一の発色団の発光スペクトルと少なくとも約80%、少なくとも約50%、少なくとも約40%、少なくとも約30%、または少なくとも約20%重複する。一部の実施形態では、第一の発色団は第二の発色団の吸収スペクトルと少なくとも約1～10%、少なくとも約5～15%、少なくとも約10～20%、少なくとも約15～25%、少なくとも約20～30%、少なくとも約25～35%、少なくとも約30～40%、少なくとも約35～45%、少なくとも約50～60%、少なくとも約55～65%、または少なくとも約60～70%重複する発光スペクトルを持つ。

#### 【0119】

生体光組成物に光を照射すると、第一の発色団から第二の発色団へのエネルギーの移動が起こりうる。その後、第二の発色団は、エネルギーを蛍光として放射してもよく、かつ／または活性酸素種を生成しうる。本開示の方法の特定の実施形態では、光の適用によって起こるエネルギー移動には、熱の同時生成を伴わず、または組織損傷を引き起こさない。

10

#### 【0120】

本開示の方法では、生体光組成物は経皮的に（身体の外側から）、または軟組織の中から（例えば、光ファイバーまたは光ダクトを使用して）照射されうる。特定の実施形態では、生体光組成物は皮膚表面から組成物へと光ダクトをそれ自体で形成しうる。このような光ダクトを形成するために、皮膚の穿刺点から軟組織の中の組成物まで組成物の経路が形成される。本開示の方法では、体内のエリアへの組成物の投与と同時にまたはその直後に生体光組成物を照射しうる。

#### 【0121】

本開示の方法では、任意の作用光源を使用できる。任意のタイプのハロゲン、LEDまたはプラズマアークランプまたはレーザーが適切でありうる。作用光に適した光源の主要特性は、この光源は組成物中に存在する一つ以上の光活性因子を活性化するために適切な波長（または複数の波長）の光を照射することである。一つの実施形態では、アルゴンレーザーが使用される。別の実施形態では、チタンリン酸カリウム（KTP）レーザー（例えば、GreenLight（商標）レーザー）が使用される。別の実施形態では、太陽光を使用しうる。また別の実施形態では、LED光硬化装置が作用光の光源である。また別の実施形態では、作用光の光源は、約200～800 nmの波長を持つ光源である。別の実施形態では、作用光の光源は、約400～600 nmまたは約400～700 nmの波長を持つ可視光源である。また別の実施形態では、作用光の光源は青い光である。また別の実施形態では、作用光の光源は赤い光である。また別の実施形態では、作用光の光源は緑色の光である。さらに、作用光源は、適切な出力密度を持つべきである。非平行光源（LED、ハロゲン、またはプラズマランプ）の適切な出力密度は、約1 mW/cm<sup>2</sup>～約200 mW/cm<sup>2</sup>の範囲である。レーザー光源の適切な出力密度は、約0.5 mW/cm<sup>2</sup>～約0.8 mW/cm<sup>2</sup>の範囲である。

20

#### 【0122】

本開示の方法の一部の実施形態では、被験者の皮膚、創傷または粘膜表面で光は、約1 mW/cm<sup>2</sup>～約500 mW/cm<sup>2</sup>、1～300 mW/cm<sup>2</sup>、または1～200 mW/cm<sup>2</sup>のエネルギーを持ち、与えられるエネルギーは、治療されている状態、光の波長、被験者の皮膚から光源までの距離、および生体光組成物の厚さに少なくとも依存する。特定の実施形態では、被験者の皮膚で光は、約1～40 mW/cm<sup>2</sup>、または20～60 mW/cm<sup>2</sup>、または40～80 mW/cm<sup>2</sup>、または60～100 mW/cm<sup>2</sup>、または80～120 mW/cm<sup>2</sup>、または100～140 mW/cm<sup>2</sup>、または120～160 mW/cm<sup>2</sup>、または140～180 mW/cm<sup>2</sup>、または160～200 mW/cm<sup>2</sup>、または110～240 mW/cm<sup>2</sup>、または110～150 mW/cm<sup>2</sup>、または190～240 mW/cm<sup>2</sup>である。

30

#### 【0123】

本開示の方法の一部の実施形態では、生体光局所組成物を追加的な照射源または唯一の照射源としうる。これらの実施形態では、生体光局所組成物は発蛍光団を含んでもよく、これにより活性化光（例えば、LEDまたはレーザー光源からの）で照射された時、より長い波長を持つ光を放射することになる（ストークのシフト）。活性化光および／または生体光局所組成物からの光は組織充填剤組成物内の発蛍光団を活性化しうる。このようにして、組織充填剤組成物周辺の組織は異なる強度の幅広い帯域幅の光で照射される。局所の

40

50

生体光組成物は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願公開広報第WO 2010/051636号、同第WO 2010/051641号、および同第WO 2013/155620号のうちの一つに記述されるようにしる。

#### 【0124】

特定の実施形態では、組成物中の発色団（複数可）は、太陽および天井照明からのものを含む周辺光によって光励起できる。特定の実施形態では、発色団（複数可）は、電磁スペクトルの可視領域の光によって光活性化できる。光は、太陽光、電球、LED装置、テレビ、コンピュータ、電話、携帯装置上などの電子表示スクリーン、携帯装置上のフラッシュライトなど、任意の光源によって放射できる。本開示の方法では、任意の光源を使用できる。例えば、周辺光と直接太陽光または人工直接光との組み合わせを使用しる。周辺光には、LED電球、蛍光電球などの天井照明、および間接太陽光を含むことができる。

10

#### 【0125】

必要とされる作用光への暴露の期間は、生体光組成物の皮膚表面下の深さ、介在組織の密度および構成要素、介在組織のタイプ、組織充填剤組成物内の発色団の濃度、出力密度、光源の波長および帯域幅、生体光組成物の厚さ、および光源からの治療距離に依存する。蛍光による治療部位の照射は、数秒または数分の一秒で行いうるが、本開示の組成物上で吸収、反射、および再放射された光と、治療されている組織とこの光との相互作用との相乗効果を活かすために、暴露時間の延長は有益である。

#### 【0126】

一つの実施形態では、生体光組成物が投与された組織の作用光への暴露時間は、1分～5分の間である。別の実施形態では、生体光組成物が投与された組織の作用光への暴露時間は、1分～5分の間である。一部のその他の実施形態では、生体光組成物は、約1分～3分の間照射される。特定の実施形態では、1～30秒、15～45秒、30～60秒、0.75～1.5分、1～2分、1.5～2.5分、2～3分、2.5～3.5分、3～4分、3.5～4.5分、4～5分、5～10分、10～15分、15～20分、20～25分、または20～30分の間、光が適用される。治療時間は、最高約90分間、約80分間、約70分間、約60分間、約50分間、約40分間、または約30分間の範囲でありうる。当然のことながら、線量を維持するために、治療領域に送達されるフルエンス率を調節することによって治療時間を調節できる。例えば、送達されるフルエンスは、約4～約60 J/cm<sup>2</sup>、約10～約60 J/cm<sup>2</sup>、約10～約50 J/cm<sup>2</sup>、約10～約40 J/cm<sup>2</sup>、約10～約30 J/cm<sup>2</sup>、約20～約40 J/cm<sup>2</sup>、約15 J/cm<sup>2</sup>～25 J/cm<sup>2</sup>、または約10～約20 J/cm<sup>2</sup>でありうる。

20

#### 【0127】

また別の実施形態では、作用光の光源は、適切な暴露時間、治療エリアの上方で連続的な動きをしている。また別の実施形態では、生体光組成物および作用光の複数回の適用が行なわれる。一部の実施形態では、生体光組成物または組織は、少なくとも2回、3回、4回、5回、または6回、作用光に暴露される。一部の実施形態では、作用光への暴露の前に、局所生体光組成物の新しい塗布が行なわれる、または軟組織に新しい生体光組成物が投与される。

30

#### 【0128】

方法を必要に応じて繰り返しする。例えば、組織充填剤媒体が生分解性材料である特定の実施形態では、組織充填剤媒体の完全分解の近くまたは分解後に方法を繰り返しする。組織充填剤媒体の分解時間は、充填剤媒体のタイプおよびその固有の分解特性（粘度など）、軟組織中の充填剤の量、軟組織内でのその配置、および組織の深さに依存する。本開示の特定の実施形態に依存する方法を繰り返す期間は、約2カ月間から最高約24カ月間の範囲でありうる。特定の実施形態では、発蛍光団は照射後分解されず、この場合は組成物を光退色するまで再照射できる。

40

#### 【0129】

方法は、組成物が投与された後エリアを揉むことをさらに含みうる。

#### 【0130】

表皮および真皮は、それぞれ皮膚の第一の層および第二の層である。真皮は、皮膚の構

50

造要素である結合組織を含む。異なる機能を持つさまざまなタイプの結合組織がある。エラスチン線維は、皮膚に弾力性を与え、コラーゲンは皮膚に強度を与える。

【0131】

真皮と表皮の間の接合点は、重要な構造である。真皮・表皮接合部は、連結して指のような上皮小稜を形成する。表皮の細胞は、真皮の血管から栄養素を受け取る。上皮小稜は、これらの血管および必要な栄養素に曝される表皮の表面積を増加させる。

【0132】

皮膚の老化には、皮膚への著しい生理学的变化が伴う。新しい皮膚細胞の生成は減速し、真皮・表皮接合部の上皮小稜は平らになる。エラスチン線維の数は増加するが、その構造および結合力は減少する。皮膚の老化と共に、コラーゲンの量および真皮の厚さも減少する。

10

【0133】

コラーゲンは、皮膚の細胞外基質の主な構成要素で、構造骨組を提供する。老化過程の間、コラーゲン合成の減少およびコラーゲン線維の不溶化は、真皮の菲薄化および皮膚の生物力学特性の低下に寄与する。

【0134】

皮膚の生理学的变化は、しばしば経時老化、内因性老化、および光老化と呼ばれる、顕著な老化症状をもたらす。皮膚はより乾燥し、粗さおよび落屑が増加し、外観がくすみ、最も明瞭には小皺およびしわが現れる。皮膚の老化のその他の症状または兆候には、薄く透明な皮膚、（こけた頬と眼窩並びに手および首の堅さの顕著な喪失につながる）下層脂肪の減少、骨量の減少（骨量減少のために骨が皮膚から離れて縮小し、皮膚のたるみを生じる）、乾燥肌（痒い場合がある）、皮膚を冷却するために十分に汗をかくことができないこと、望ましくない顔の毛、そばかす、しみ、クモ状静脈、荒れてガサガサの肌、伸ばすと消える小皺、たるんだ皮膚、まだらな顔色が含まれるがこれに限定されない。

20

【0135】

真皮・表皮接合部は、表皮のケラチン生成細胞を、真皮の下部にある細胞外基質から分離する基底膜である。この膜は、ケラチン生成細胞と接触している基底膜、および細胞外基質と接触している下層網状板の2つの層から構成される。基底膜は、IV型コラーゲンおよび、構造ネットワークおよび細胞付着のための生体接着特性を提供する役割を果たす分子であるラミニンを豊富に含む。

30

【0136】

ラミニンは、基底膜にのみ存在する糖タンパク質である。これは、非対称な十字の形状に配置され、ジスルフィド結合で一緒に保持された3つのポリペプチド鎖（アルファ、ベータおよびガンマ）から成る。3つの鎖は、ラミニン1およびラミニン5を含む、ラミニンの12の異なるイソ型を生じる、異なるサブタイプとして存在する。

【0137】

真皮は、-インテグリンおよびその他のタンパク質から成る、ケラチン生成細胞上にある特定接合点である半接着斑に、ケラチン生成細胞の基底膜の所でVII型コラーゲン原線維によって固定されている。ラミニン、および特にラミニン5は、基底ケラチン生成細胞中の半接着斑膜貫通タンパクとVII型コラーゲンとの間の実際の固定点を構成する。

40

【0138】

ラミニン5合成およびVII型コラーゲンの発現は、老化した皮膚では減少することが証明されている。これによって、真皮と表皮の間の接触が失われ、皮膚が弾力性を失い、垂れ下がるようになる。

【0139】

一般的に表情じわと呼ばれる別のタイプのしわは特に真皮での復元力の低下を必要とするが、このために、顔の表情を作る顔の筋肉が皮膚にストレスを与える時に皮膚が元の状態にも戻ることができず、表情じわを生じる。

【0140】

本開示の組成物および方法は、皮膚の若返りを促進する。特定の実施形態では、本開示

50

の組成物および方法は、コラーゲン合成を促進する。特定のその他の実施形態では、本開示の組成物および方法は、小皺またはしわの出現、薄く透明な皮膚、（こけた頬と眼窩並びに手および首の堅さの顕著な喪失につながる）下層脂肪の減少、骨量の減少（骨量減少のために骨が皮膚から離れて縮小し、皮膚のたるみを生じる）、乾燥肌（痒い場合がある）、皮膚を冷却するために十分に汗をかくことができない、望ましくない顔の毛、そばかす、しみ、クモ状静脈、荒れてガサガサの肌、伸ばすと消える小皺、たるんだ皮膚、またはまだらな顔色が含まれるがこれに限定されない皮膚老化の一つ以上の兆候を減少、軽減、遅延または逆転さえしうる。特定の実施形態では、本開示の組成物および方法は、毛穴サイズの減少を誘発し、皮膚小区分のスカルプチャーを高め、かつ／または皮膚の透光性を高めうる。さらに、本開示の組成物および方法は、明度およびきめを改善すること、毛穴サイズを減少すること、および皮膚を引き締めることなどによって皮膚の美容的外観を強化しうる。

10

#### 【0141】

本開示の生体光材料および方法は、創傷の治療、創傷治癒の促進、組織修復の促進および／または運動機能（例えば、関節の動き）の改善を含む、美容術の防止もしくは減少のために使用されうる。本開示の生体光材料および方法によって治療されうる創傷としては、例えば、異なる方法で始まり（例えば、長期間のベッド休養による褥瘡、外傷または手術によって誘発された創傷、やけど、糖尿病または静脈不全に関連した潰瘍、歯周炎などの状態によって誘発された創傷）、異なる特性を持つ皮膚および皮下組織への傷害が挙げられる。特定の実施形態では、本開示は、例えば、やけど、切開、切除、病変、裂傷、剥離、刺創または穿通創、手術創、挫傷、血腫、圧挫損傷、切断、痛みおよび潰瘍の治療ならびに／または治癒を促進するための生体光材料および方法を提供する。

20

#### 【0142】

本開示の生体光組成物および方法は、耐久性のある構造的、機能的、および美容的閉合を作るための順序正しくタイムリーな一連のイベントをたどらなかつた創傷である、慢性皮膚潰瘍または創傷の治療および／または治癒を促進するために使用されうる。慢性創傷の大部分は、その病因に基づいて、褥瘡、神経障害性（糖尿病性足部）潰瘍および血管性（静脈性または動脈性）潰瘍の3つのカテゴリーに分類できる。

#### 【0143】

例えば、本開示は、糖尿病性潰瘍の治療および／または治癒の促進のための生体光組成物および方法を提供する。糖尿病患者は、神経性および血管性の両方の合併症のために、足およびその他の潰瘍形成を起こしやすい。末梢神経障害は、足および／または脚の感覚の変化または完全喪失を起こす可能性がある。進行した神経障害を持つ糖尿病患者は、鋭さと鈍さとを識別する能力をすべて失う。神経障害患者は、足への切り傷または外傷に、数日または数週間、全く気が付かないことがある。進行した神経障害を持つ患者は、持続的な圧力損傷を感じる能力を失い、その結果、組織虚血および壞死が起こり、例えば足底潰瘍形成につながりうる。微小血管疾患は、糖尿病の重大な合併症の一つで、潰瘍形成にもつながりうる。特定の実施形態では、慢性創傷の治療のための生体光材料および方法が本明細書に提供されており、慢性創傷は、糖尿病の神経性および／または血管性の合併症による糖尿病性足潰瘍および／または潰瘍形成によって特徴付けられる。

30

#### 【0144】

その他の例では、本開示は、褥瘡の治療および／または治癒の促進のための生体光組成物および方法を提供する。褥瘡は床擦れ、褥瘡性潰瘍および坐骨結節潰瘍を含み、患者にかなりの痛みおよび不快感を起こさせる可能性がある。褥瘡は、皮膚に長時間圧力が加えられた結果として起こる可能性がある。従って、個人の体重または質量のために、患者の皮膚に圧力がかかる可能性がある。褥瘡は、皮膚のエリアへの血液供給が、2時間または3時間を超えて妨害または遮断された時に発症する可能性がある。影響を受けた皮膚エリアは、赤くなり、痛みおよび壞死が起こる可能性がある。治療しない場合、皮膚が破れて開き、感染する可能性がある。従って褥瘡は、例えば、長時間ベッドに横になる、車椅子に座る、および／またはギブス包帯を装着することから圧力下にある皮膚のエリアに起こる

40

50

皮膚潰瘍である。褥瘡は、人が寝たきり、無意識、痛みを感じることができない、または動けない時に起こる可能性がある。褥瘡は、臀部エリア（仙骨または腸骨稜上）、または足のかかとなど、体の骨張った隆起部に起こることがよくある。

#### 【0145】

本開示の生体光材料および方法によって治療できる創傷の追加的なタイプには、米国特許出願公開第20090220450号に開示されているものが含まれ、これは参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0146】

創傷治癒過程には3つの明確な段階がある。第一に、創傷が起こった時から最初の2~5日までに典型的に起こる炎症段階では、血小板が凝集して顆粒を沈着し、フィブリンの沈着を促進し、成長因子の放出を刺激する。白血球が創傷部位に移動し、破片を消化して創傷から外に移動し始める。この炎症段階の間、単球もマクロファージに変換され、これは血管形成および線維芽細胞の生成を刺激するために成長因子を放出する。

10

#### 【0147】

第二に、典型的には2日~3週間までに起こる増殖段階では、肉芽組織が形成され、上皮形成および収縮が開始される。この段階の重要な細胞タイプである線維芽細胞は、増殖してコラーゲンを合成し、創傷を満たして、その上で上皮細胞が成長する強い基質を提供する。線維芽細胞がコラーゲンを生成すると、血管形成が近くの血管から拡大し、肉芽組織を生じる。肉芽組織は、典型的には創傷の基部から成長する。上皮形成には、創傷を密封するために、上皮細胞の、創傷表面からの移動を伴う。上皮細胞は、類似のタイプの細胞に接触する必要性によって促進され、これらの細胞がその上を移動するグリッドとして機能するフィブリン鎖のネットワークによって誘導されている。筋線維芽細胞と呼ばれる収縮性細胞が創傷中に現れ、創傷の閉鎖を助ける。これらの細胞は、コラーゲン合成および収縮性を示し、肉芽創では一般的である。

20

#### 【0148】

第三に、3週間から数年まで起こりうる創傷治癒の最終段階の再形成段階では、瘢痕中のコラーゲンが繰り返し分解および再合成を受ける。この段階の間、新しく形成された皮膚の引張強度が増加する。

#### 【0149】

しかし、創傷治癒の速度が増すと、瘢痕形成の関連増加がよく起こる。瘢痕化は、大部分の成体動物およびヒト組織における治癒過程の結果である。瘢痕組織は、通常、機能品質が劣るため、それを置換する組織と同一ではない。瘢痕のタイプには、萎縮性、肥大性およびケロイド性瘢痕、および瘢痕拘縮が含まれるがこれに限定されない。萎縮性瘢痕は平らで、谷または穴として周辺の皮膚よりも下にくぼんでいる。肥大性瘢痕は、元の病変の境界内に留まっている隆起した瘢痕であり、異常なパターンで配列された過剰なコラーゲンを含むことがよくある。ケロイド性瘢痕は、元の創傷の縁を超えて広がる隆起した瘢痕であり、周辺の正常皮膚に部位特異的な方法で侵入し、異常な形状で配置された渦巻き状コラーゲンをしばしば含む。

30

#### 【0150】

それに対して、正常皮膚は、バスケットウェーブパターンに配列されたコラーゲン線維から成り、これは真皮の強度と弾性の両方に寄与する。従って、より滑らかな創傷治癒過程を達成するためには、コラーゲン生成を刺激するだけでなく、瘢痕形成を減少させる方法でそれを行うアプローチが必要である。

40

#### 【0151】

本開示の生体光組成物および方法は、実質的に均一な上皮形成の促進、コラーゲン合成の促進、制御された収縮の促進によって、および/または瘢痕組織の形成の低減によって、創傷治癒を促進する。特定の実施形態では、本開示の生体光組成物および方法は、実質的に均一な上皮形成を促進することによって創傷治癒を促進しうる。一部の実施形態では、本開示の生体光組成物および方法は、コラーゲン合成を促進する。一部の実施形態では、本開示の生体光組成物および方法は、制御された収縮を促進する。特定の実施形態では

50

、本開示の生体光組成物および方法は、例えば、瘢痕組織の形成を減少させることによって、創傷治癒を促進する。特定の実施形態では、生体光組成物は、瘢痕の修正を最適化するために創傷閉鎖中またはその後に使用できる。

#### 【0152】

生体光組成物は、週1回または、医師によって適切と見なされる間隔などの定期的な間隔で投与されうる。あるいは、一旦投与されると、発色団を使い果たすまで定期的な間隔で生体光組成物は光活性化されうる。

#### 【0153】

抗生素質治療などの局所的または全身性でありうるでありうる補助療法も使用しうる。創傷閉鎖を補助するためおよび／または組成物を除去するために、陰圧補助創傷閉鎖も使用できる。

#### 【0154】

一部の事例では、本書で定義するように、生体光組成物の投与の頻度は当初投与される充填剤のタイプおよび／または量に依存しうる。その厚さ、粘度、および弾力性に依存して、充填剤を数か月ほど早くに、また2年ほど遅くに再投与できる。このように、単位時間当たりの投与の問題は、充填剤のタイプ、配置、組織部位の深さ、および投与した量に依存しうる。

#### 【0155】

本開示は、本開示の組成物のいずれかの調製および／または投与のためのキットも提供する。キットは、本開示の生体光組成物を含む容器を含みうる。容器は、光不透過性、気密および／または空気漏れ抵抗性でありうる。模範的容器には、シリンジ、バイアル、またはパウチを含むがこれに限定されない。一部の実施形態では、組織充填剤媒体および発色団組成物は、投与前にユーザーによって混合されるように別個の容器で提供される。一部の実施形態では、組織充填剤媒体および発色団組成物は単一の予混合組成物で提供される。一部の実施形態では、キットは手持ち式の注射装置を含む。

#### 【0156】

その他の実施形態では、キットは、組成物の治療を向上させる全身性または局所性薬剤を含む。例えば、キットは、にきび治療または創傷治癒のための全身性または局所性抗生素質またはホルモン治療を含みうる。

#### 【0157】

本開示による生体光組成物の使い方についての書面指示をキットに含みうる、または本開示の組成物を含む容器に含みうる、もしくは組み込みうる。

#### 【0158】

キットの特定の実施形態では、キットは、生体光組成物の発色団を活性化するために適切な波長を持つ携帯光などの光源をさらに含みうる。携帯光は、電池式または再充電式でありうる。

#### 【0159】

特定の実施形態では、キットは、一つ以上の導波管をさらに含みうる。

#### 【0160】

特定の実施形態では、キットは、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願公開広報第WO 2010/051636号、同第WO 2010/051641号、および同第WO 2013/155620号のうちのいずれかに記述される局所の生体光組成物をさらに含みうる。

#### 【0161】

同等の組成物の同一性、方法およびキットは、通常の実施者の技能の範囲内であり、本開示の教えを考慮すると、通常の実験以上のものを必要としない。本開示の実施は、以下の実施例からさらに完全に理解されるが、これらは例示目的のみで本書に提示されており、いかなる方法でも本開示を制限するものとして解釈されるべきではない。

#### 実施例

#### 【0162】

以下の実施例は、本発明の実践を例示するために与えられている。それらは、本発明の

10

20

30

40

50

範囲全体を制限または定義することを目的としていない。

【 0 1 6 3 】

実施例 1

発蛍光団および真皮充填剤を含む本開示による組成物が調製された。真皮充填剤と発蛍光団との以下の組み合わせが使用された。

- 1) JUVEDERM VOLBELLA+フルオレセイン+エオシンY
- 2) JUVEDERM VOLBELLA+エオシンY+エオシンB
- 3) JUVEDERM VOLBELLA+エオシンY
- 4) JUVEDERM VOLUMA+フルオレセイン+エオシンY
- 5) JUVEDERM VOLUMA+エオシンY
- 6) JUVEDERM VOLUMA+エオシンY+エオシンB
- 7) ESTHELIS+エオシンY+フルオレセイン
- 8) FORTELIS+エオシンY+フルオレセイン
- 9) PERLANE (登録商標) +フルオレセイン+エオシンY
- 10) PERLANE (登録商標) +エオシンY+エオシンB
- 11) PERLANE (登録商標) +エオシンY
- 12) RESTYLANE (登録商標) +フルオレセイン+エオシンY
- 13) RESTYLANE (登録商標) +エオシンY+エオシンB
- 14) RESTYLANE (登録商標) +エオシンY

10

20

【 0 1 6 4 】

例えば、組成物7) および8) を以下のように調製した。

- 7) 0.75 gのFORTELISを9.38 mLのエオシンY (9.6 mg/mL) および9.38 mLのフルオレセイン (9.6 mg/mL) と混合して、エオシンYの最終的な濃度を0.012%に、フルオレセインの最終的な濃度を0.012%にした。
- 8) 0.75 gのESTHELISを9.38 mLのエオシンY (9.6 mg/mL) および9.38 mLのフルオレセイン (9.6 mg/mL) と混合して、エオシンYの最終的な濃度を0.012%に、フルオレセインの最終的な濃度を0.012%にした。

【 0 1 6 5 】

実施例2

I型コラーゲンおよびIII型コラーゲン遺伝子発現レベルへの真皮充填剤で媒介された効果が、真皮ヒト線維芽細胞 (DHF) 内で評価された。真皮充填剤ゲルは、コラーゲン合成でのその潜在的な効果を評価するために *in vitro* で評価された。コラーゲンは、皮膚細胞外基質 (ECM) の不可欠な構成要素であり、かつ皮膚の若返りの上ではコラーゲン合成の増加が好ましい。

30

【 0 1 6 6 】

この研究では真皮充填剤ゲルとして、JUVEDERM VOLUMA (VB) 、 JUVADERM VOLBELLA (V15) 、 RESTYLANE (登録商標) (RL) 、 ESTHELIS (EB) 、 および JUVADERM VOLBELLA (V15) と、RESTYLANE (登録商標) (RL) と、ESTHELIS (EB) との混合物 (ゲルA) が使用された。真皮充填剤のコラーゲン合成に対する効果は、真皮ヒト線維芽細胞 (DHF) 内で試験された。I型コラーゲンおよびIII型コラーゲンmRNAは、qRT-PCRによって定量された。DHFはガラス底のディッシュ上に培養された。真皮充填剤ゲルは、ガラスディッシュの反対側に塗布され (2 mm厚さ) 、青い可視光 (KLOX THERA (商標) ランプ) を使用して5分間 (300秒) 、5 cmの距離で照射された。試験された真皮充填剤ゲルは、エオシンYのみ、またはエオシンYとフルオレセイン (各々0.011%) との両方の組み合わせを含んでいた。対照として発色団を含まない真皮充填剤ゲルが使用された。

40

【 0 1 6 7 】

DHF細胞は、コラーゲン発現パターンに対する青い光の照射の効果を評価するために、ゲルを用いずに光を単独で用いても治療された。RNA抽出およびcDNA合成を実施するために、照射の16時間後、細胞を収集した。異なる条件下でのコラーゲンmRNAレベルをqRT-PCRによって評価した。TGF-1 (5 ng/mL) がコラーゲン遺伝子発現を引き起こすために使

50

用され、すべての実験で陽性対照として機能した。結果はひだのmRNA発現レベルとして未処置の対照と比較して提示される。

データは表1に要約されている。

【0168】

【表1】

表1: 未処置の対照と比較した、処理から16時間後のDHF内でのI型コラーゲンおよびIII型コラーゲンmRNAの発現。

真皮充填剤ゲル	I型コラーゲンmRNA	III型コラーゲンmRNA
光 (KLOX Thera (商標) ランプ)	1.62	1.55
VB+発色団なし	0.46	1.1
VB+エオシンY	2.48	1.16
V15+発色団なし	0.47	1.58
V15+エオシンY	1.7	1.2
V15+エオシンY+フルオレセイン	0.74	1.7
RL+発色団なし	1.17	0.75
RL+エオシンY	1	0.8
RL+エオシンY+フルオレセイン	1.6	0.98
EB+発色団なし	1.29	1.46
EB+エオシンY+フルオレセイン	1.13	1.64
ゲルA+発色団なし	2.3	1.57
ゲルA+エオシンY+フルオレセイン	2.9	2.33

【0169】

ゲルA+エオシンY+フルオレセインは、I型コラーゲンおよびIII型コラーゲン遺伝子発現で、未処置の対照と比較して肯定的な効果（それぞれ最大2.9および2.33倍の増加）を示した。興味深いことに、ゲルA発色団なしの試験されたサンプルに対するI型コラーゲンおよびIII型コラーゲン遺伝子発現のわずかな誘発（それぞれ2.3および1.57）も観察され、これはゲルAの青い光を伝達できるより高い能力の結果である可能性があり、これはその効果をDHF細胞上に行使し、コラーゲンmRNA発現をもたらす。

【0170】

EB、RL、およびV15を含む組織充填剤媒体の混合物（ゲルA）は、個別に塗布された組織充填剤媒体より、ならびに光単独と比較して、DHF細胞内でI型コラーゲンmRNA発現をより高いレベルまで刺激した。I型コラーゲンおよびIII型コラーゲンmRNA発現のDHF細胞での刺激は、発色団がゲルAに追加された時、ゲルAに発色団が含まれていない時と比較して増加した。

【0171】

実施例3

技法は滅菌条件下で実施される。上唇エリアの皮膚を0.5%のクロルヘキシジン（または類似の消毒剤）で浄化した。このとき、HA充填剤を用いて低速の真皮注射または皮下注射を行った。各々のエリアを過度に充填しないように注意した。注射の完了後、所望の結果を達成するためにエリアを柔らかく揉んだ。発色団ゲルを塗布し、LED光を使用して上唇の領域当たり5分間、エリアを照射した。光を用いた治療に続いて、生理食塩水ワイプを用いてゲルを除去した。

【0172】

実施例4

発蛍光団およびヒアルロン酸を含む真皮充填剤を含む本開示による組成物を、患者の顔

10

20

30

40

50

の上のひだの下に皮内注射しうる。発蛍光団を *in situ* で光活性化するために、発蛍光団の吸収スペクトルと重複する光を用いて組成物を照射しうる。発蛍光団は周辺の軟組織に蛍光光を照射しうる。

【0173】

実施例5

発蛍光団およびヒアルロン酸を含む真皮充填剤を含む本開示による組成物を、患者の顔の上のひだの下に皮内注射しうる。ひだの上方、注射した組成物のすぐ上に局所の生体光組成物の薄い層を定置しうる。局所組成物中の発蛍光団の吸収スペクトルと重複して発蛍光団を光活性化する光で局所組成物を照射してもよく、また注射した本開示の組成物中の発蛍光団の吸収スペクトルと重複しうる発光スペクトルを持つ光をこれに放射しうる。発蛍光団は周辺の軟組織に蛍光光を照射しうる。

【0174】

本発明についてその具体的な実施形態と関連して記述してきたが、さらなる修正が可能であること、および本出願が概して本発明の原理に従い、かつ本発明が属する当該技術分野の範囲内での既知のまたは慣習的な行為の範疇内である本開示からのかかる逸脱を含む本発明のあらゆる変形、使用、または適合を包含し、また上記に示した本質的な特徴、および以下の添付の請求項の範囲に示すように適用しうることを意図していることが理解されるであろう。

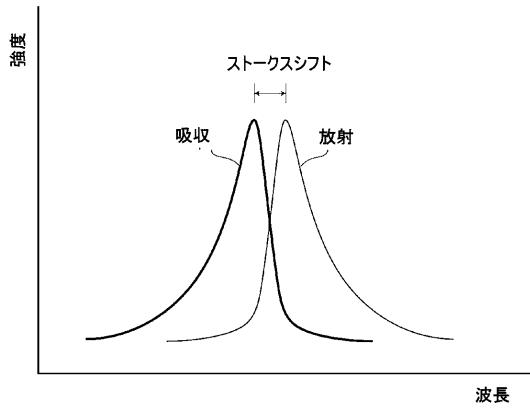
【0175】

本書で述べたすべての書類は、参照により本明細書に組み込まれる。

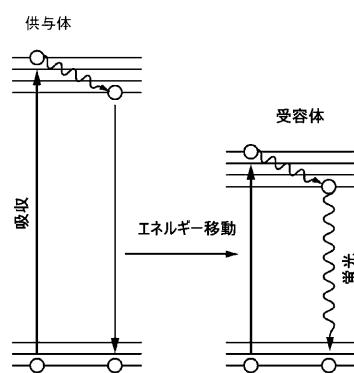
10

20

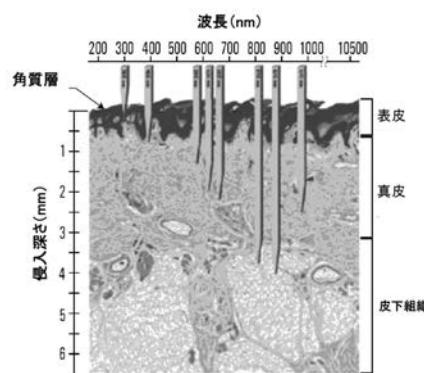
【図1】



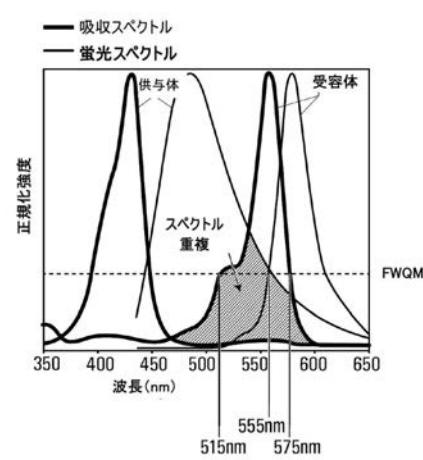
【図4】



【図2】



【図3】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CA2015/050261</b>															
<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>            IPC: <i>A61L 27/40</i> (2006.01), <i>A61K 41/00</i> (2006.01), <i>A61L 27/48</i> (2006.01), <i>A61N 5/06</i> (2006.01),  <i>A61P 17/02</i> (2006.01), <i>A61Q 19/00</i> (2006.01), <i>A61F 2/02</i> (2006.01)</p>																	
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  <i>A61L 27/40, A61K 41/00, A61L 27/48, A61N 5/06, A61P 17/02, A61Q 19/00, A61F 2/02</i></p>																	
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)            Canadian Patent Database, Scopus, Questel Orbit, Google            Keywords: biophotonic, phototherapy, photoactive*, collagen, tissue filler, dermal filler, intradermal*, subdermal*, implant*, inject*, light therapy, chromophore, fluorophore, skin, eosin, fluorescein, xanthene, photodynamic, scar*, skin rejuvenat*, wrinkle*</p>																	
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">CA 2695386 (ELISSEEFF et al.) 05 February 2009 (05-02-2009) *abstract; page 3, lines 23-26; page 4, lines 18-20, page 5, first paragraph; page 6, lines 8-13; page 13, lines 22-23; page 14, lines 23-27; page 15, lines 6-24*</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-41, 45-66</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">42-44, 67-69</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2007/084468 (NEUBERGER et al.) 26 July 2007 (26-07-2007) *abstract; page 1, lines 8-11; page 5, line 31 to page 6, line 2; page 6, line 27 to page 7, line 11; page 8, lines 14-18; page 9, lines 20-22; examples 4 and 6*</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-41, 45-66</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">42-44, 67-69</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CA 2695386 (ELISSEEFF et al.) 05 February 2009 (05-02-2009) *abstract; page 3, lines 23-26; page 4, lines 18-20, page 5, first paragraph; page 6, lines 8-13; page 13, lines 22-23; page 14, lines 23-27; page 15, lines 6-24*	1-41, 45-66	Y		42-44, 67-69	X	WO 2007/084468 (NEUBERGER et al.) 26 July 2007 (26-07-2007) *abstract; page 1, lines 8-11; page 5, line 31 to page 6, line 2; page 6, line 27 to page 7, line 11; page 8, lines 14-18; page 9, lines 20-22; examples 4 and 6*	1-41, 45-66	Y		42-44, 67-69
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	CA 2695386 (ELISSEEFF et al.) 05 February 2009 (05-02-2009) *abstract; page 3, lines 23-26; page 4, lines 18-20, page 5, first paragraph; page 6, lines 8-13; page 13, lines 22-23; page 14, lines 23-27; page 15, lines 6-24*	1-41, 45-66															
Y		42-44, 67-69															
X	WO 2007/084468 (NEUBERGER et al.) 26 July 2007 (26-07-2007) *abstract; page 1, lines 8-11; page 5, line 31 to page 6, line 2; page 6, line 27 to page 7, line 11; page 8, lines 14-18; page 9, lines 20-22; examples 4 and 6*	1-41, 45-66															
Y		42-44, 67-69															
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p>																	
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 2px;">* Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td style="width: 10%; padding: 2px;">"T"</td> <td style="width: 60%; padding: 2px;">later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">"X"</td> <td style="padding: 2px;">document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">"Y"</td> <td style="padding: 2px;">document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">"&amp;"</td> <td style="padding: 2px;">document member of the same patent family</td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		"&"	document member of the same patent family			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention															
	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone															
	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art															
	"&"	document member of the same patent family															
Date of the actual completion of the international search 03 June 2015 (03-06-2015)		Date of mailing of the international search report 17 June 2015 (17-06-2015)															
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer  Geneviève Fortier, PhD (819) 994-3433															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CA2015/050261</b>
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2873068 (LOUPIS et al.) 05 December 2013 (05-12-2013) *abstract; page 18 to page 21, line 5; page 23, line 17 to page 24, line 12; page 27, lines 13-14*	45-51, 56-60, 65, 66
Y	CA 2883717 (LOUPIS et al.) 20 March 2014 (20-03-2014) *the whole document*	42-44, 67-69
A	WO 01/72301 (DEES et al.) 04 October 2001 (04-10-2001) *abstract; claims 1-4, 8-30, 33-44*	1-69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. <b>PCT/CA2015/050261</b>
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2695386A1	05 February 2009 (05-02-2009)	AU2008283763A1 BRP10814895A2 CN101790360A EP2173296A1 JP2010535071A KR20100043081A TW201008602A US2009074868A1 US8945624B2 US2011002997A1 WO2009018555A1	05 February 2009 (05-02-2009) 03 February 2015 (03-02-2015) 28 July 2010 (28-07-2010) 14 April 2010 (14-04-2010) 18 November 2010 (18-11-2010) 27 April 2010 (27-04-2010) 01 March 2010 (01-03-2010) 19 March 2009 (19-03-2009) 03 February 2015 (03-02-2015) 06 January 2011 (06-01-2011) 05 February 2009 (05-02-2009)
WO2007084468A2	26 July 2007 (26-07-2007)	WO2007084468A3 AR059079A1 EP1983965A2 EP1983965A4 EP1983965B1 ES2446490T3 TW200803845A TW1397411B US2007166369A1 US8999933B2	22 November 2007 (22-11-2007) 12 March 2008 (12-03-2008) 29 October 2008 (29-10-2008) 24 June 2009 (24-06-2009) 06 November 2013 (06-11-2013) 07 March 2014 (07-03-2014) 16 January 2008 (16-01-2008) 01 June 2013 (01-06-2013) 19 July 2007 (19-07-2007) 07 April 2015 (07-04-2015)
CA2873068A1	05 December 2013 (05-12-2013)	AU2013270353A1 CN104394888A EP2854853A1 IL235687A KR20150023294A US2015119789A1 WO2013177686A1	27 November 2014 (27-11-2014) 04 March 2015 (04-03-2015) 08 April 2015 (08-04-2015) 29 January 2015 (29-01-2015) 05 March 2015 (05-03-2015) 30 April 2015 (30-04-2015) 05 December 2013 (05-12-2013)
CA2883717A1	20 March 2014 (20-03-2014)	AU2013248900A1 AU2013315303A1 CA2868893A1 CN104350125A EP2838974A1 GB201307157D0 GB2499921A GB2499921B KR20150008858A MX2014012631A US2013281913A1 US2015119788A1 WO2013155620A1 WO2014040176A1	23 October 2014 (23-10-2014) 19 March 2015 (19-03-2015) 24 October 2013 (24-10-2013) 11 February 2015 (11-02-2015) 25 February 2015 (25-02-2015) 29 May 2013 (29-05-2013) 04 September 2013 (04-09-2013) 19 November 2014 (19-11-2014) 23 January 2015 (23-01-2015) 15 January 2015 (15-01-2015) 24 October 2013 (24-10-2013) 30 April 2015 (30-04-2015) 24 October 2013 (24-10-2013) 20 March 2014 (20-03-2014)

(Continuation on supplemental sheet)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CA2015/050261**

(Continuation of page 4)

WO0172301A1

04 October 2001 (04-10-2001)

AU716504B2	24 February 2000 (24-02-2000)
AU716507B2	24 February 2000 (24-02-2000)
AU750633B2	25 July 2002 (25-07-2002)
AU760418B2	15 May 2003 (15-05-2003)
AU1452100A	22 May 2000 (22-05-2000)
AU2368700A	12 July 2000 (12-07-2000)
AU4346801A	17 September 2001 (17-09-2001)
AU4410099A	30 December 1999 (30-12-1999)
AU4761501A	08 October 2001 (08-10-2001)
AU5152998A	22 May 1998 (22-05-1998)
AU5312501A	23 October 2001 (23-10-2001)
AU5391799A	28 February 2000 (28-02-2000)
AU5425498A	22 May 1998 (22-05-1998)
AU5460799A	28 February 2000 (28-02-2000)
AU7057200A	13 March 2001 (13-03-2001)
AU7686001A	30 January 2002 (30-01-2002)
AU2003296371A1	30 June 2004 (30-06-2004)
AU2008255204A1	25 June 2009 (25-06-2009)
AU2008255204B2	11 July 2013 (11-07-2013)
CA2252782A1	07 May 1998 (07-05-1998)
CA2252783A1	07 May 1998 (07-05-1998)
CA2320795A1	11 November 1999 (11-11-1999)
CA2333175A1	16 December 1999 (16-12-1999)
CA2339252A1	17 February 2000 (17-02-2000)
CA2339252C	12 February 2008 (12-02-2008)
CA2339384A1	17 February 2000 (17-02-2000)
CA2339384C	08 July 2008 (08-07-2008)
CA2348094A1	11 May 2000 (11-05-2000)
CA2352094A1	29 June 2000 (29-06-2000)
CA2352094C	07 December 2010 (07-12-2010)
CA2380805A1	22 February 2001 (22-02-2001)
CA2380805C	13 April 2010 (13-04-2010)
CA2402187A1	04 October 2001 (04-10-2001)
CA240554A1	18 October 2001 (18-10-2001)
CA2415280A1	24 January 2002 (24-01-2002)
CA2415280C	29 June 2010 (29-06-2010)
CA2505975A1	24 June 2004 (24-06-2004)
CN1317952A	17 October 2001 (17-10-2001)
CN1132557C	31 December 2003 (31-12-2003)
CN1226147A	18 August 1999 (18-08-1999)
CN1226148A	18 August 1999 (18-08-1999)
CN1310596A	29 August 2001 (29-08-2001)
CN1317951A	17 October 2001 (17-10-2001)
CN1325284A	05 December 2001 (05-12-2001)
CN100382846C	23 April 2008 (23-04-2008)
CN1331797A	16 January 2002 (16-01-2002)
CN1372467A	02 October 2002 (02-10-2002)
CN1423557A	11 June 2003 (11-06-2003)
CN101926789A	29 December 2010 (29-12-2010)
EP0977592A1	09 February 2000 (09-02-2000)
EP0977592A4	10 January 2001 (10-01-2001)
EP1032321A1	06 September 2000 (06-09-2000)
EP1032321A4	06 September 2000 (06-09-2000)
EP1076578A1	21 February 2001 (21-02-2001)
EP1087717A1	04 April 2001 (04-04-2001)
EP1087717A4	28 May 2003 (28-05-2003)
EP1100394A1	23 May 2001 (23-05-2001)
EP1100394A4	16 March 2005 (16-03-2005)
EP1109506A1	27 June 2001 (27-06-2001)
EP1109506A4	09 September 2009 (09-09-2009)
EP1126782A1	29 August 2001 (29-08-2001)

(Continuation on supplemental sheet)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CA2015/050261**

(Continuation of page 5)

EP1126782A4	04 June 2003 (04-06-2003)
EP1126782B1	04 June 2008 (04-06-2008)
EP1192450A1	03 April 2002 (03-04-2002)
EP1192450A4	21 May 2003 (21-05-2003)
EP1192450B1	03 December 2014 (03-12-2014)
EP120078A1	05 June 2002 (05-06-2002)
EP120078A4	09 June 2004 (09-06-2004)
EP120078B1	27 August 2008 (27-08-2008)
EP1265546A1	18 December 2002 (18-12-2002)
EP1265546A4	09 August 2006 (09-08-2006)
EP1284727A1	26 February 2003 (26-02-2003)
EP1284727A4	02 June 2004 (02-06-2004)
EP1284727B1	30 June 2010 (30-06-2010)
EP1292298A1	19 March 2003 (19-03-2003)
EP1292298A4	25 June 2003 (25-06-2003)
EP1292298B1	28 March 2007 (28-03-2007)
EP1311261A1	21 May 2003 (21-05-2003)
EP1311261A4	02 June 2004 (02-06-2004)
EP1311261B1	23 January 2008 (23-01-2008)
EP1578454A1	28 September 2005 (28-09-2005)
EP2020242A2	04 February 2009 (04-02-2009)
EP2020242A3	11 February 2009 (11-02-2009)
EP2020242B1	19 October 2011 (19-10-2011)
JP2002533355A	08 October 2002 (08-10-2002)
JP3735770B2	18 January 2006 (18-01-2006)
JP2002522110A	23 July 2002 (23-07-2002)
JP4662631B2	30 March 2011 (30-03-2011)
JP2004503592A	05 February 2004 (05-02-2004)
JP4989837B2	01 August 2012 (01-08-2012)
JP2003506488A	18 February 2003 (18-02-2003)
JP5689573B2	25 March 2015 (25-03-2015)
JP2000511929A	12 September 2000 (12-09-2000)
JP2001503748A	21 March 2001 (21-03-2001)
JP2002513650A	14 May 2002 (14-05-2002)
JP2002517419A	18 June 2002 (18-06-2002)
JP2002522111A	23 July 2002 (23-07-2002)
JP2002528472A	03 September 2002 (03-09-2002)
JP2003526091A	02 September 2003 (02-09-2003)
JP2003528143A	24 September 2003 (24-09-2003)
JP2003531834A	28 October 2003 (28-10-2003)
JP2006510677A	30 March 2006 (30-03-2006)
US5829448A	03 November 1998 (03-11-1998)
US5832931A	10 November 1998 (10-11-1998)
US5998597A	07 December 1999 (07-12-1999)
US6042603A	28 March 2000 (28-03-2000)
US6096036A	01 August 2000 (01-08-2000)
US6270496B1	07 August 2001 (07-08-2001)
US6331286B1	18 December 2001 (18-12-2001)
US6493570B1	10 December 2002 (10-12-2002)
US2002122236A1	05 September 2002 (05-09-2002)
US6519076B2	11 February 2003 (11-02-2003)
US2002033989A1	21 March 2002 (21-03-2002)
US6525862B2	25 February 2003 (25-02-2003)
US2001039413A1	08 November 2001 (08-11-2001)
US6592581B2	15 July 2003 (15-07-2003)
US2003167006A1	04 September 2003 (04-09-2003)
US6986740B2	17 January 2006 (17-01-2006)
US6991776B2	31 January 2006 (31-01-2006)
US7036516B1	02 May 2006 (02-05-2006)
US7346387B1	18 March 2008 (18-03-2008)
US7353829B1	08 April 2008 (08-04-2008)

(Continuation on next supplemental sheet)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CA2015/050261**

(Continuation from page 6)

US7384623B1	10 June 2008 (10-06-2008)
US2001022970A1	20 September 2001 (20-09-2001)
US7390668B2	24 June 2008 (24-06-2008)
US2005154049A1	14 July 2005 (14-07-2005)
US7402299B2	22 July 2008 (22-07-2008)
US2002161035A1	31 October 2002 (31-10-2002)
US7648695B2	19 January 2010 (19-01-2010)
US2008207746A1	28 August 2008 (28-08-2008)
US7863047B2	04 January 2011 (04-01-2011)
US2007208076A1	06 September 2007 (06-09-2007)
US8470296B2	25 June 2013 (25-06-2013)
US2008118567A1	22 May 2008 (22-05-2008)
US8557298B2	15 October 2013 (15-10-2013)
US2008118578A1	22 May 2008 (22-05-2008)
US8974363B2	10 March 2015 (10-03-2015)
US2002001567A1	03 January 2002 (03-01-2002)
US2003133940A1	17 July 2003 (17-07-2003)
US2005019264A1	27 January 2005 (27-01-2005)
US2005207976A1	22 September 2005 (22-09-2005)
US2005282889A1	22 December 2005 (22-12-2005)
US2006095097A1	04 May 2006 (04-05-2006)
US2006095101A1	04 May 2006 (04-05-2006)
US2006199859A1	07 September 2006 (07-09-2006)
US2007010575A1	11 January 2007 (11-01-2007)
US2007078076A1	05 April 2007 (05-04-2007)
US2009117199A1	07 May 2009 (07-05-2009)
US2010076246A1	25 March 2010 (25-03-2010)
US2011097280A1	28 April 2011 (28-04-2011)
WO0007514A1	17 February 2000 (17-02-2000)
WO0007514A9	19 April 2001 (19-04-2001)
WO0007515A1	17 February 2000 (17-02-2000)
WO0025665A1	11 May 2000 (11-05-2000)
WO0037927A1	29 June 2000 (29-06-2000)
WO0112181A1	22 February 2001 (22-02-2001)
WO0166030A1	13 September 2001 (13-09-2001)
WO0176595A1	18 October 2001 (18-10-2001)
WO0205812A1	24 January 2002 (24-01-2002)
WO9818398A1	07 May 1998 (07-05-1998)
WO9818399A1	07 May 1998 (07-05-1998)
WO9956810A1	11 November 1999 (11-11-1999)
WO9963900A1	16 December 1999 (16-12-1999)
WO2004052407A1	24 June 2004 (24-06-2004)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人 100163658  
弁理士 小池 順造

(74) 代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文

(74) 代理人 100137729  
弁理士 赤井 厚子

(74) 代理人 100151301  
弁理士 戸崎 富哉

(72) 発明者 ニコリス、アンドレス  
カナダ国、ケベック州 エイチ3ズィー 1シー3、ウェストマウント、スイテ 400、376  
ヴィクトリア

(72) 発明者 ヘパート、リセ  
カナダ国、ケベック州 エイチ1ジー 5エックス2、モントリオール、6035 イースト ゴ  
ワイン ブールバード

F ターム(参考) 4C076 AA09 BB11 BB31 BB32 CC18 CC19 DD26 EE06 EE10 EE13  
EE23 EE37 EE41 EE43 EE57 FF35 FF68  
4C081 AB36 AB37 BB03 CC01 CD08 CD11 CD12 CF03 DA11 DA12  
4C084 AA17 MA27 MA63 MA66 MA67 NA14 ZA892  
4C086 AA01 BA08 BA17 EA13 MA02 MA05 MA27 MA63 MA66 MA67  
NA14 ZA89