



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0140716
(43) 공개일자 2016년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/52 (2006.01) A61B 18/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/52 (2013.01)
A61K 8/498 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7028095
(22) 출원일자(국제) 2015년04월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년10월10일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2015/050261
(87) 국제공개번호 WO 2015/149177
국제공개일자 2015년10월08일
(30) 우선권주장
61/973,659 2014년04월01일 미국(US)

(71) 출원인
클록스 테크놀로지스 인크.
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 보울 아르
만 프라피에 275
(72) 발명자
니콜리스 안드레아스
캐나다 퀘벡 에이치3지 1썸3 웨스트마운트 스위트
400 빅토리아 376
허버트 리즈
캐나다 퀘벡 에이치1지 5엑스2 몬트리올 이스트
구앵 블러바드 6035
(74) 대리인
석혜선, 김용인

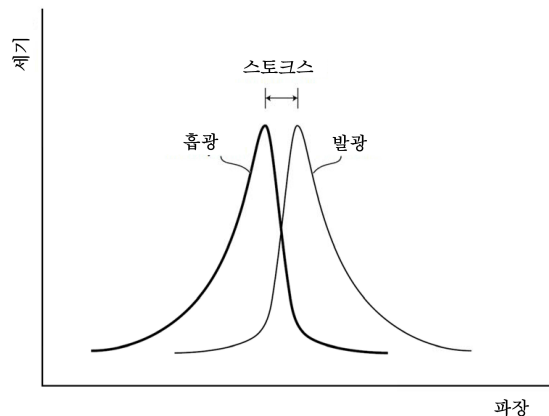
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 조직 필러 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 연조직 내의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물이 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는, 콜라겐 합성, 연조직의 미용적 향상을 자극하고/하거나 흉터 형성을 억제하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/735 (2013.01)

A61L 27/14 (2013.01)

A61L 27/54 (2013.01)

A61N 5/0616 (2013.01)

A61B 2018/0047 (2013.01)

A61L 2300/442 (2013.01)

A61L 2400/06 (2013.01)

A61L 2430/34 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

콜라겐 합성을 자극하기 위한 방법으로서,

- 연조직 내의 치료 대상 영역에 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물을 투여하는 단계로서, 상기 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 단계;
 - 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고,
- 상기 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극하는 방법.

청구항 2

연조직의 미용적 향상을 위한 방법으로서,

- 치료 대상 영역에 조성물을 피내 또는 피하로 투여하는 단계로서, 상기 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 단계;
 - 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고,
- 상기 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 연조직을 미용적으로 향상시키는 방법.

청구항 3

흉터를 억제하거나 치료하기 위한 방법으로서,

- 흉터 또는 상처 내부 또는 주변의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하는 단계로서, 상기 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 단계;
 - 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계;
- 상기 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 흉터 형성을 방지하거나 감소시키는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 치료 대상 영역은 연조직인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 대상 영역은 인간 대상체의 얼굴, 목, 귀, 가슴, 엉덩이, 팔, 겨드랑이, 손, 다리 또는 발 상에 있는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 대상 영역은 흉터 내 또는 주변인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 대상 영역은 상처 내 또는 주변인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 대상 영역은 튜살을 포함하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 주사에 의한 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 이식에 의한 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 점착성 겔인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 수화된 겔인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 투명하거나 반투명한 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 조성물의 투여 동안 그리고 적어도 조사의 일부 동안 조성물 내에 형광단을 보유하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 생분해성인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 진피 필러인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 폴리머를 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 폴리머는 단백질, 펩티드, 폴리펩티드, 폴리리신, 콜라겐, 전구-콜라겐, 엘라스틴 및 라미닌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 폴리머는 폴리(비닐알코올), 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐아민, 폴리알릴아민, 탈아세틸화 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산 및 폴리메타크릴산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 콜라겐, 지방, 인간 또는 동물 유래 콜라겐, 소과 동물의 콜라겐, I형 콜라겐, II형 콜라겐, III형 콜라겐, 글루타르알데히드로 가교화되어 격자를 형성하는 3.5% 소과 동물 진피 콜라겐, 천연의 인간 콜라겐, 자가유래 콜라겐, 폴리메틸메타크릴레이트 미소구, 대상체의 조직으로부터 제조된 콜라겐 섬유의 현탁액, 사체 진피로부터 유도된 인간 조직 콜라겐 기질, 폴리산 및 폴리에테르, 동결건조된 무세포성 인간 사체 진피, 동결건조된, 미소화된 무세포성 인간 사체 진피, 배양된 자가유래 섬유아세포, 히알루론산, 비-동물-안정화 히알루론산 유도체, 수성 겔 담체 중에 현탁된 칼슘하이드록실아파타이트 미소구, 비동물 유래의 히알란 겔 중에 현탁된 텍스트란 비드, 소과 동물의 콜라겐을 수반하는 가용화된 엘라스틴 펩티드, 실리콘, 소과 동물의 콜라겐을 수반하는 가용화된 엘라스틴 펩티드, 폴리-L-락트산, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 글리코실화 콜라겐, PMMA, 골-형성 칼슘아파타이트, 배양된 인간 세포, 팽창된 PTFE (e-PTFE), ePTFE의 SOFTFORM®, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 가교화된 히알루론산을 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 가교화된 히알루론산은 입자 형태인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 조성물은 입자를 지지하는 주사가능한 매질을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 주사가능한 매질이 입자 형태의 히알루론산에 비해 상대적으로 덜 가교화된 히알루론산을 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 광반사 입자를 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 친수성 발색단인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 가시광 영역 내의 파장을 갖는 광에 의해 활성화될 수 있는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화되는 경우, 상기 형광단은 가시광 영역 내의 파장을 갖는 광을 방출할 수 있는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 영역의 조사 이후 광퇴색될 수 있는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 조성물 중에서 리포솜의 형태가 아닌 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 광감작화제가 아닌 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 크산텐 염료인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 크산텐 염료는 에오신 B, 에오신 Y, 에오신 유도체, 에리트로신, 플루오레세인, 플록신 B 및 로즈 벵갈로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 형광단을 추가로 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 제2 형광단은 크산텐 염료인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 크산텐 염료는 에오신 B, 에오신 Y, 에오신 유도체, 에리트로신, 플루오레세인, 플록신 B 및 로즈 벵갈로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 영역은 피내 또는 피하 투여와 동시에 또는 그 직후에 조사되는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조사는 형광단을 활성화하기에 충분한 시간 동안인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조사는 형광단을 광퇴색시키기에 충분한 시간 동안인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 진피에 대하여 외부에 위치되는 광원에 의하여 조사되는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피내 또는 피하로의 투여는 진피의 외부로부터 조성물까지의 조성물의 경로를 제공하는 것을 포함하는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 치료된 영역 상으로 국소 조성물을 적용하는 것을 포함하고, 여기에서 국소 조성물이 형광단을 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 형광 화합물은 피내 조성물 중의 형광단을 활성화시킬 수 있는 방출 스펙트럼을 갖는 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 국소 조성물은 광 조사 이전에 적용되는 방법.

청구항 45

조직 필러 조성물로서,

조직 필러 매질; 및

적어도 하나의 형광단을 포함하고,

상기 조성물은 인간 내로 주사 또는 이식하기에 적절한 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 조성물은 점착성 겔인 조성물.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 조성물은 수화된 겔인 조성물.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 투명하거나 반투명한 조성물.

청구항 49

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 조성물의 투여 동안 그리고 적어도 조사의 일부 동안 조성물 내에 형광단을 보유하는 조성물.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 생분해성인 조성물.

청구항 51

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직 필러 매질은 가교화된 히알루론산을 포함하는 조성물.

청구항 52

제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가교화된 히알루론산은 입자 형태인 조성물.

청구항 53

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 입자를 지지하는 주사가능한 매질을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 54

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사가능한 매질은 입자 형태의 히알루론산에 비하여 상대적으로 덜 가교화된 히알루론산을 포함하는 조성물.

청구항 55

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 광반사 입자를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 56

제45항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 친수성 발색단인 조성물.

청구항 57

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 가시광 영역 내의 파장을 갖는 광에 의하여 활성화될 수 있는 조성물.

청구항 58

제45항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화되는 경우, 상기 형광단은 가시광 영역 내의 파장을 갖는 광을 방출할 수 있는 조성물.

청구항 59

제45항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 영역의 조사 이후 광퇴색될 수 있는 조성물.

청구항 60

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광단은 조성물 중에서 리포솜의 형태가 아닌 조성물.

청구항 61

연조직 내의 처리되어야 할 영역에 조성물을 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법이 영역 내에서 콜라겐 합성을 촉진하는, 콜라겐 합성을 자극하기 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도.

청구항 62

연조직 내의 처리되어야 할 영역에 조성물을 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법이 연조직을 미용적으로 향상시키는, 연조직의 미용적 향상을 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도.

청구항 63

연조직 내의 처리되어야 할 영역에 조성물을 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법이 흉터 형성을 미용적으로 억제하거나 치료하는, 흉터 형성을 억제하거나 치료하기 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도.

청구항 64

제51항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 조직 필러 매질을 포함하는 조직 필러 조성물.

청구항 65

하나 이상의 조직 필러 매질을 포함하며, 여기에서 조성물이 인간 내로 주사 또는 이식하기에 적절한 조직 필러 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 적어도 하나의 형광단을 추가로 포함하는 조직 필러 조성물.

청구항 67

콜라겐 합성을 자극하기 위한 방법으로서,

- 제1 조성물을 연조직 내의 처리되어야 할 영역에 투여하는 단계로서, 상기 제1 조성물은 조직 필러 매질을 포함하는 단계;
 - 치료 대상 영역 상의 표면 상에 형광단을 포함하는 제2 조성물을 투여하는 단계; 및
 - 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고,
- 상기 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 제1 조성물은 하나 이상의 조직 필러 매질을 포함하는 방법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 제2 조성물은 하나 이상의 형광단을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호참조

[0002]

본 출원은 그의 내용이 여기에 참조로 포함되는 2014년 4월 1일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/973,659호의 우선권을 주장한다.

[0003]

본 발명은 일반적으로 조직 필러 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 특히, 그러나 비배타적으로, 본 발명은 연조직 내로 주입되거나 이식될 수 있는 조직 필러 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

조직 필러는 의료 및 미용 분야에서 조직 증강, 재생 또는 정형을 위하여 사용된다. 미용 분야에서, 조직 필러는 진피 필러로 알려져 있으며, 주름 및 접힘부의 필링, 손실 조직을 대체하거나 볼, 하악 또는 턱을 정형하는 것과 같은 얼굴 윤곽형성에 의하여 피부의 외양을 개선할 수 있는 주입가능한 재료이다. 조직 필러는 또한 함몰된 흉터를 일시적으로 상승시키는 것에 의하여 흉터를 치료하는 데 사용된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 의료 및 미용 분야에서 유용한 신규하고 개선된 조직 필러 조성물 및 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

과제의 해결 수단

- [0006] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 의료 및 미용 징후를 위한 조직 필러로서 유용한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0007] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 연조직 내의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 콜라겐 합성을 자극하는 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극한다.
- [0008] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 치료 대상 영역에 조성물을 피내 또는 피하로 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 연조직의 미용적 향상을 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 연조직을 미용적으로 향상시킨다.
- [0009] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 치료 대상 영역에 조성물을 피내 또는 피하로 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 피부 회생을 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 피부를 미용적으로 회생시킨다.
- [0010] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 흉터 또는 상처 내부 또는 주변의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 흉터를 억제하거나 치료하기 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 흉터 형성을 방지하거나 감소시킨다.
- [0011] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 상처 내의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 상처 치유를 촉진하기 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내의 상처 치료를 자극한다.
- [0012] 본 발명의 특정한 구체예의 도움으로, 형광단에 의해 방출된 광이 달리는 콜라겐이 합성되지 않거나 콜라겐 합성이 최소가 될 수 있는 조성물 주변의 연조직 내에서의 콜라겐 합성을 유도하거나 자극할 수 있다. 예를 들어, 형광단에 의하여 유도되는 콜라겐 합성은 추가로 기계적인 수단에 의한 조직 필러 매질에 의하거나(예를 들어 조직 필러 매질이 히알루론산을 포함하는 경우) 이물 반응에 의하여(예를 들어 조직 필러 매질이 비생분해성 재료인 경우) 고유적으로 유도되는 임의의 콜라겐 합성일 수 있다. 형광단이 활성화되어 형광 또는 인광을 방출하는 경우, 주변 연조직이 진피 외측으로부터 또는 단일 광원으로부터 조사되는 경우 보다 더 넓은 스펙트럼의 광으로 조사된다. 또한, 주변 연조직은 경피로 이러한 연조직에 도달할 수 있는 것보다 더 짧은 파장의 광으로 조사될 수 있다. 이렇게 하여, 진피층/상피층/피하층 등과 같은 연조직의 보다 효율적이고 파장 특이적인 조사가 달성되어 치료 또는 미용효과를 야기할 수 있다.
- [0013] 특정한 구체예에 있어서, 치료 대상 영역은 연조직이다. 치료 대상 영역은 인간 대상체의 얼굴, 목, 귀, 가슴, 엉덩이, 팔, 겨드랑이, 손, 생식기, 다리 또는 발 등과 같은 신체의 임의의 부위일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 치료 대상 영역은 흉터 내 또는 주변이다. 흉터는 수술-후 흉터일 수 있다. 흉터는 오래 묵은 또는 신생의 흉터일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 치료 대상 영역은 상처 내 또는 주변이다. 상처는 화상을 포함하여 급성 또는 만성인 상처일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 치료 대상 영역은 튜살을 포함한다. 치료 대상 영역은 튜살 내 또는 주변일 수 있다.
- [0014] 특정한 구체예에 있어서, 조성물의 투여는 주사에 의한다. 주사는 바늘을 이용하여 수행될 수 있다. 바늘은 27G 내지 40G, 전형적으로 30G 또는 32G의 게이지를 가질 수 있다. 주사에 의한 투여는 선형 쓰레딩으로 알려진 연속 주사이거나 연속 천공하여 미세액적을 침적시킬 수 있다. 특정한 다른 구체예에 있어서, 조성물의 투여는 이식에 의한다.
- [0015] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 점착성 겔이다. 조성물은 수화된 겔일 수 있다. 조성물은 투명하거나 반투명할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 점착성 겔이다. 조직 필러 매질은 수화된 겔일 수 있다. 조직 필러 매질은 투명하거나 반투명할 수 있다.
- [0016] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 조성물의 투여 동안 그리고 적어도 조사의 일부 동안 조성물 내에

형광단을 보유한다. 달리, 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질/조성물은 조직에로의 투여 이후 형광단이 조성물/조직 필러 매질로부터 침출되는 것을 허용할 수 있다.

[0017] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 생분해성이다. 조직 필러 매질은 히알루론산(HA), 콜라겐, 폴리-L-락트산 등과 같은 임의의 생분해성 및 생체적합성 재료일 수 있다. 약 3 내지 18개월 이내에 완전한 생분해가 일어날 수 있다. 형광단은 조직 필러 매질의 생분해 속도에 영향을 주거나 주지 않을 수 있다.

[0018] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 가교화된 히알루론산(가교화된 HA)을 포함한다. 가교화된 히알루론산은 조성물의 약 0.1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 30%, 약 2% 내지 약 25%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 5%, 4% 내지 약 30%, 약 4% 내지 약 25%, 약 4% 내지 약 20%, 약 4% 내지 약 15%, 약 4% 내지 약 10%, 약 4% 내지 약 5%일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 가교화된 히알루론산은 입자 형태이다. 입자는 수화될 수 있다. 입자는 점착성일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 가교화된 히알루론산 입자 내에 존재한다.

[0019] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 추가로 입자를 지지하는 주사가능한 매질을 포함한다. 주사가능한 매질은 유체일 수 있다. 주사가능한 매질은 입자 보다 덜 점성이고/이거나 덜 점착성일 수 있다. 예를 들어, 입자는 점착성이고 주사가능한 매질은 비-점착성일 수 있다. 형광단은 주사가능한 매질 또는 입자 중에 또는 둘 다에 존재할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 주사가능한 매질은 비가교화된 또는 가교화된 히알루론산 입자에 비해 덜 가교화된 히알루론산을 포함한다.

[0020] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 추가로 광반사 입자를 포함한다. 광반사 입자는 유리 또는 이산화규소일 수 있다.

[0021] 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 친수성 발색단이다. 형광단은 수용성일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 조성물 중에서 리포솜의 형태가 아니다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 가시 영역 내의 파장을 갖는 광에 의해 활성화될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 전자기 스펙트럼의 UV 영역 내의 광을 흡수하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 활성화되는 경우, 형광단은 가시 영역 내의 파장을 갖는 광을 방출할 수 있다. 방출된 광은 전자기 스펙트럼의 보라색, 청색, 녹색, 황색, 오렌지색 또는 적색 부분 중의 하나 이상 이 내일 수 있다. 달리, 형광단은 적외선 영역 내에서 방출할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 영역의 조사 이후 광퇴색될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 조사 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 65분 이후 광퇴색될 수 있다. 조사는 연속적이거나 맥동적일 수 있다. 조사는 수 시간 또는 수 일 이후 조성물 또는 영역의 재-조사를 포함할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 광퇴색에 의하여, 광감도가 감소되거나 회피된다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 소화되어야 할 것이 요구되는 광감작화제가 아니다. 예를 들어, 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 포르피린, 포르피리노겐, 헤마토포르피린, 페오포바이드, 클로린, 박테리오클로린, 이소-박테리오클로린 및 디하이드로-테트라피롤과 테트라하이드로-테트라피롤이 아니다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 천연의 세포 또는 세포상 구조에 결합하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 영역은 피내 또는 피하 투여와 동시에 또는 그 직후에 조사된다. 달리 말하면, 조성물의 투여와 조사 사이에 숙성 기간이 없다.

[0022] 특정한 구체예에 있어서, 조사는 형광단을 활성화하기에 충분한 시간 동안이다. 특정한 구체예에 있어서, 조사는 형광단을 광퇴색하기에 충분한 시간 동안이다. 특정한 구체예에 있어서, 조사는 1 내지 30초, 15 내지 45초, 30 내지 60초, 0.75 내지 1.5분, 1 내지 2분, 1.5 내지 2.5분, 2 내지 3분, 2.5 내지 3.5분, 3 내지 4분, 3.5 내지 4.5분, 4 내지 5분, 5 내지 10분, 10 내지 15분, 15 내지 20분, 20 내지 25분, 또는 25 내지 30분 동안이다. 치료 시간은 약 90분, 약 80분, 약 70분, 약 60분, 약 50분, 약 40분, 또는 약 30분 이하의 범위일 수 있다.

[0023] 특정한 구체예에 있어서, 조성물이 진피 외부에 위치되는 광원에 의해 조사된다. 달리 말하면, 조사는 경피적이다.

[0024] 특정한 구체예에 있어서, 피내 또는 피하 적용은 진피의 외표면으로부터 HA-자극된 세포의 경로를 제공하고, 그에 의하여 광원으로부터 피내 또는 피하까지의 광도관을 형성시켜 조성물을 활성화하도록 한다.

[0025] 특정한 구체예에 있어서, 방법은 치료 영역 상에 국소 조성물을 적용시키는 것을 추가로 포함하며, 여기에서 국소 조성물이 형광단을 포함한다. 형광 화합물은 피내/피하 조성물 중의 형광단을 활성화할 수 있는 방출 스펙트럼을 가질 수 있다. 이렇게 하여 연조직의 보다 깊은 조사가 얻어질 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 국소 조성물이 광 조사 직전에 적용된다.

- [0026] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 치료 대상 영역에 조성물을 피내로 또는 피하로 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 치료 대상 영역 상의 피부에 생체 광자성 조성물을 국소적으로 적용시키고; 국소 생체 광자성 조성물을 국소 생체 광자성 조성물 중의 발색단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하여 발색단이 광을 방출하도록 하는 것을 포함하는 피부 회생을 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 형광단이 국소 생체 광자성 조성물로부터 방출되는 광을 흡수할 수 있고, 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극하여 미용적으로 피부를 회생시킨다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 주사가능하고 23 내지 40 게이지 바늘을 통하여 주사될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 주름 또는 접힘부 또는 상처 아래에 주사되어 결함에 대한 즉시적인 리프팅을 제공한다. 계속해서 조성물의 조사가 주사된 조성물 주변에서 콜라겐 합성을 자극하여 추가로 피부 회생을 제공할 수 있다.
- [0027] 다른 양태로부터 조직 필러 매질; 및 형광단을 포함하는 조직 필러 조성물이 제공되며; 여기에서 조성물은 인간 내로의 주사 또는 이식에 적절하다.
- [0028] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 점착성 겔이다. 조성물은 수화된 겔일 수 있다. 조성물은 투명하거나 반투명할 수 있다.
- [0029] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 조성물의 투여 동안 그리고 적어도 조사의 일부 동안 조성물 내에 형광단을 보류한다. 달리, 형광단은 조직에로의 투여 이후 조직 필러 매질로부터 침출될 수 있다.
- [0030] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 생분해성이다. 조직 필러 매질은 히알루론산, 콜라겐, 폴리-L-락트산 등과 같은 임의의 생분해성 및 생체적합성 재료를 포함할 수 있다. 약 3 내지 18개월 이내에 완전한 생분해가 일어날 수 있다. 형광단은 조직 필러 매질의 생분해 속도에 영향을 주거나 주지 않을 수 있다.
- [0031] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 가교화된 히알루론산을 포함한다. 가교화된 히알루론산은 조성물의 약 0.1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 30%, 약 2% 내지 약 25%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 5%, 4% 내지 약 30%, 약 4% 내지 약 25%, 약 4% 내지 약 20%, 약 4% 내지 약 15%, 약 4% 내지 약 10%, 약 4% 내지 약 5%일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 가교화된 히알루론산은 입자 형태이다. 입자는 수화될 수 있다. 입자는 점착성일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 가교화된 히알루론산 입자 내에 존재한다.
- [0032] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 추가로 입자를 지지하는 주사가능한 매질을 포함한다. 주사가능한 매질은 유체일 수 있다. 주사가능한 매질은 입자 보다 덜 점성이고/이거나 덜 점착성일 수 있다. 예를 들어, 입자는 점착성이고 주사가능한 매질은 비-점착성일 수 있다. 형광단은 주사가능한 매질 또는 입자 중에 또는 둘 다에 존재할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 주사가능한 매질은 비가교화된 또는 가교화된 히알루론산 입자에 비해 덜 가교화된 히알루론산을 포함한다.
- [0033] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 추가로 광반사 입자를 포함한다. 광반사 입자는 유리 또는 이산화규소일 수 있다.
- [0034] 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 친수성 발색단이다. 형광단은 수용성일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 조성물 중에서 리포솜의 형태가 아니다.
- [0035] 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 가시 영역 내의 파장을 갖는 광에 의해 활성화될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 전자기 스펙트럼의 UV 영역 내의 광을 흡수하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 활성화되는 경우, 형광단은 가시 영역 내의 파장을 갖는 광을 방출할 수 있다. 방출된 광은 전자기 스펙트럼의 보라색, 청색, 녹색, 황색, 오렌지색 또는 적색 부분 중의 하나 이상 이내일 수 있다. 달리, 형광단은 적외선 영역 내에서 방출할 수 있다.
- [0036] 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 영역의 조사 이후 광퇴색될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 조사 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 65분 이후 광퇴색될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 1 내지 30초, 15 내지 45초, 30 내지 60초, 0.75 내지 1.5분, 1 내지 2분, 1.5 내지 2.5분, 2 내지 3분, 2.5 내지 3.5분, 3 내지 4분, 3.5 내지 4.5분, 4 내지 5분, 5 내지 10분, 10 내지 15분, 15 내지 20분, 20 내지 25분, 또는 25 내지 30분 이후 광퇴색될 수 있다. 치료 시간은 약 90분, 약 80분, 약 70분, 약 60분, 약 50분, 약 40분 또는 약 30분 이하의 범위일 수 있다. 조사는 연속적이거나 맥동적일 수 있다. 조사는 수 시간 또는 수 일 이후 조성물 또는 영역의 재-조사를 포함할 수 있다.
- [0037] 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 소화되어야 할 것이 요구되는 광감작화제가 아니다. 예를 들어, 특정한 구체

예에 있어서, 형광단은 포르피린, 포르피리노겐, 헤마토포르피린, 페오포바이드, 클로린, 박테리오클로린, 이소-박테리오클로린 및 디하이드로-테트라피롤과 테트라하이드로-테트라피롤이 아니다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 천연의 세포, 암 세포 또는 다른 세포상 구조에 결합하지 않는다.

[0038] 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 글루코사민을 포함하지 않는다. 조성물이 히알루론산을 포함하는 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 글루코사민을 포함하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 과산화물 등과 같은 산소의 공급원을 포함하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 소수성 형광단을 포함하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 광중합가능하지 않다. 특정 실시형태들에서, 조성물은 단량체를 포함하지 않는다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 관능화된 세포 수반하는 히알루론산을 포함하지 않는다. 이전 또는 이후의 임의의 것들 중 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 트리에탄올아민(TEA), N-비닐-2-피롤리돈(NVP), 또는 N-비닐 카프로락탐(NVC) 중 하나 이상(예를 들어, 하나, 둘 또는 셋)을 포함하지 않는다. 특정 실시예들에서, 상기 조성물은 트리에탄올아민(TEA), N-비닐-2-피롤리돈(NVP), 또는 N-비닐 카프로락탐(NVC) 중 어느 것도 포함하지 않는다.

[0039] 상술하거나 후술하는 임의의 것 중 특정 실시예들에서, 본 조성물은 멸균 조성물이다. 특정 실시예들에서, 본 조성물은 예컨대 오토클레이브를 사용하는 것으로, 열 및/또는 압력에 의해 멸균될 수 있다. 특정 실시예들에서, 본 조성물은 감마선 조사에 의해 멸균될 수 있다. 상기 양태들 중의 임의의 것 중의 특정한 구체예에 있어서, 피하 또는 피내 위치된 조성물이 부분적으로는 그의 점착성 또는 점탄성 특성으로 인할 수 있는 즉시적인 '리프팅'을 제공할 수 있다. 이는 피부 상의 선 및 접합부를 평활화하여 피부 회생의 외양을 제공하는 데 이롭다. 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질이 분해되고, 압축되고/되거나 분산됨에 따라 시간의 경과에 따라 피하 또는 피내 위치된 조성물의 '리프팅' 효과가 약화된다. 따라서, 본 발명의 특정한 구체예의 도움으로, 시간에 따라 점진적으로 감소하는 즉시적인 리프팅 효과를 피부에 제공하고, 동시에 피내 또는 피하 조성물 또는 그 주변에서의 시간의 경과에 따라 증가하는 신규한 콜라겐의 합성을 제공하는 것에 의하여 연장된 피부 회생 효과가 얻어질 수 있다. 조직 필러 분해 및 콜라겐 합성을 서로 연결함에 따라, 실질적으로 연속적인 피부 회생 효과가 달성될 수 있다.

[0040] 특정한 구체예에 있어서, 체내 조성물 상 또는 그 주변에서의 신규한 콜라겐은 실질적으로 콜라겐 형태, 콜라겐 기계적인 특성 및 콜라겐 섬유상 배향의 관점에서 세포외 기질과 매칭된다. 이는 콜라겐 합성을 유도하나 리프팅 효과를 제공하지 못하는(예를 들어 폴리-L-락탐 기반의 필러), 또는 리프팅 효과를 제공하나 유의미한 콜라겐 합성을 유도하지 못하는(예를 들어 히알루론산 기반의 진피 필러), 또는 리프팅 효과를 제공하고 세포외 기질에 대하여 다른 특성을 갖는 콜라겐 합성을 유도하는(예를 들어 영구 진피 필러) 현존하는 분해가능한 조직 필러 매질과는 상이하다.

[0041] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 연조직 내부에서 콜라겐 합성을 자극하기 위한, 여기에서 기술된 바와 같은 조성물의 용도에 관한 것이다. 다른 양태로부터, 연조직의 미용적 향상을 위한, 여기에서 기술된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다. 다른 양태로부터, 흉터 형성을 억제하거나 치료하기 위한, 여기에서 기술된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다. 다른 양태로부터, 피부 회생을 위한, 여기에서 기술된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다. 다른 양태로부터, 국소 생체 피부 회생을 위한 생체 광자성 조성물과 함께 여기에서 기술된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.

[0042] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 콜라겐 합성을 자극하기 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 방법은 조성물을 연조직 내의 치료 대상 영역에 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법은 영역 내에서의 콜라겐 합성을 자극한다.

[0043] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 연조직의 미용적 향상을 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 방법은 조성물을 연조직 내의 치료 대상 영역에 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법은 연조직을 미용적으로 향상시킨다.

[0044] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 흉터 형성을 억제하거나 치료하기 위한 방법에서의 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 방법은 조성물을 연조직 내의 치료 대상 영역에 투여하는 단계 및 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 단계를 포함하고; 여기에서 방법은 흉터 형성을 미용적으로 억제하거나 치료한다.

[0045] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 하나 이상의 조직 필러 매질을 포함하는 조직 필러 조성물에 관한 것이고, 여기에서 조성물은 인간 내로의 주사 또는 이식에 적절하다.

[0046] 여러 양태에 따르면, 본 발명은 연조직 내의 치료 대상 영역에 제1 조성물을 투여하고, 여기에서 제1 조성물은 조직 필러 매질을 포함하고; 치료 대상 영역 상의 표면 상에 형광단을 포함하는 제2 조성물을 투여하고; 영역을 형광단에 의하여 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 콜라겐 합성을 자극하기 위한 방법에 관한 것이며; 여기에서 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극한다.

발명의 효과

[0047] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 스토크스 이동을 나타내는 그래프이다.

도 2는 피부의 여러 층에서의 광의 흡수를 묘사하는 도면이다(Samson et al. EvidenceReport/TechnologyAssessment2004, 111, pages1-97참조).

도 3은 공여자 및 수용자 발색단의 흡수 및 방출 스펙트럼을 나타내는 그래프이다. 수여자 발색단의 흡광 스펙트럼과 공여자 발색단의 발광 스펙트럼 간의 스펙트럼 중첩 또한 도시되어 있다.

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본 발명은 조직 필러로서 사용될 수 있고 생체 광자성인 조성물을 제공한다. 본 발명의 조직 필러 조성물은 조직 필러 매질과 함께 광활성 외인성 발색단을 포함하고 주사가가능하거나 이식가능하거나 임의의 다른 방법으로 연조직에 전달가능할 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 조직 필러 조성물을 사용하여 콜라겐 합성을 자극하고; 연조직 증강, 회생 또는 정형 등과 같은 미용적 연조직 향상; 흉터의 억제 또는 치료; 또는 상처 치유를 촉진하는 데 유용한 방법을 제공한다.

[0050] 계속해서 본 발명을 더욱 상세하게 개시하기 전에, 본 발명은 특정 조성물들 또는 공정 단계들로 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.

[0051] 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.

[0052] 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.

[0053] "생체 광자성(biophotonic)"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 조성물은 또한 활성산소종을 생성할 수 있다. "생체 광자성 조성물"은 생물학적으로 연관된 적용을 위해 광에 의해 활성화되어 광자 및/또는 활성산소종을 생성할 수 있는 여기에서 기술된 바와 같은 조성물이다.

[0054] "발색단", "광 활성화제" 및 "광활성제"란 용어는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 발색단은 광 복사에 의해 접촉되는 경우에 광을 흡수할 수 있는 화학적 화합물을 의미한다. 발색단은 용이하게 광여기를 진행하고, 계속해서 그의 에너지를 다른 분자로 전달하고/하거나 광으로 방출할 수 있다. 발색단은 합성 발색단 또는 천연적으로 발생하는 발색단일 수 있다.

[0055] 여기에서 사용된 바와 같은 "형광단"은 예를 들어 형광, 인광 또는 임의의 다른 수단에 의하여 광여기에 의하여 광을 방출할 수 있는 발색단을 의미한다.

[0056] 여기에서 사용되는 경우 "조직 필러"는 진피 필러 등과 같이 진피 영역 내에서 사용하거나 사용되기에 적절한

것, 또는 예를 들어 스캐폴드 또는 전달 재료로서 임의의 다른 연조직 내에서 사용하거나 사용되기에 적절한 것 등과 같이 조직 증강, 재생 또는 정형을 위하여 적절하거나 일반적으로 사용되는 재료를 의미한다. 조직 필러는 생분해성이고 비-생분해성인 재료와 마찬가지로 하이드로겔을 포함하여 천연 및 합성 재료를 포함한다. 조직 필러는 주사 또는 이식에 의하는 것과 같은 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 조직 필러는 피하(subcutaneous), 피하(hypodermic) 및/또는 피내(intradermal) 등과 같은 임의의 연조직 부위에 투여될 수 있다. 여기에서 사용되는 경우 "진피 필러"는 조직 증강, 재생 또는 정형을 위한 것과 같이 표피 하 및/또는 하피의 상 또는 하 등과 같은 진피 영역 내에서 사용될 수 있는 재료를 의미한다. 진피 필러는 피하 및/또는 피내 주사에 의하거나, 이식 등과 같은 임의의 다른 수단에 의해 전달될 수 있다.

[0057] 여기에서 사용된 바와 같이, 표현 "연조직"은 뼈가 아닌 신체의 다른 구조 및 기관을 연결하거나, 지지하거나 감싸는 조직을 의미한다. 연조직은 힘줄, 인대, 근막, 피부, 섬유상 조직, 지방 및 활막(이들은 연결 조직임) 및 근육, 신경 및 혈관(이들은 연결 조직이 아님)을 포함한다. 이는 때때로 그것이 무엇이 아닌 것이라고 정의된다. 연조직은 "세망내피계 및 신경교를 제외한 비-상피의, 골외 간충직"으로 정의된다.

[0058] 여기에서 사용되는 경우 "주사가능한"은 연조직 내로 주사하기 위하여 주사기에 의하여 바늘을 통하여 끌어당기거나 밀어낼 수 있는 흐름가능한 재료를 의미한다. 연조직은 힘줄, 인대, 근막, 피부, 진피, 섬유상 조직, 지방, 활막, 근육, 신경 및 혈관을 포함한다.

[0059] 여기에서 사용되는 바와 같은 "흉터 형성을 억제하거나 치료"는 흉터 형성을 방지하거나 최소화하거나 현존하는 흉터를 감소시키는 것을 의미한다. 흉터 형성은 화상 또는 외과적 절개 등과 같은 임의의 상처의 결과일 수 있다.

[0060] "광 퇴색"은 발색단의 광화학적 파괴를 의미한다.

[0061] 용어 "광" 또는 "활성광"은 특정한 광원(예를 들어, 램프, LED, 레이저)으로부터 방출되고 물질(예를 들어, 상기 정의된 발색단 또는 광활성제)에 의해 흡수될 수 있는 광 에너지를 의미하는 것으로 의도된다. 바람직한 구체예에 있어서, 광은 전자기 스펙트럼의 가시 영역 이내의 피크 파장, 예를 들어 360 nm 내지 760 nm를 갖는다.

[0062] "상처"는, 예를 들어 급성 상처, 아급성 상처, 지연된 상처 또는 치유하기 어려운 상처, 및 만성 상처를 포함한, 임의의 조직에 대한 상처를 의미한다. 상처의 예는 개방형 및 폐쇄형 상처 모두를 포함할 수 있다. 상처는, 예를 들어, 절단, 화상, 절개, 절제, 병소, 열상, 찰과상, 천공 또는 관통상, 외과적 창상, 타박상, 혈종, 압박 손상, 궤양(예를 들어, 압박, 정맥, 동맥 또는 당뇨병성 궤양 등과 같은), 치주염에 의해 야기된 상처(치주 조직의 염증)를 들 수 있다.

[0063] "피부 회생"은 피부 노화 또는 피부 손상 중의 하나 이상의 징후를 감소시키거나, 약화시키거나, 지연시키거나 반전시키는 것을 의미한다. 피부 회생은 또한 일반적으로 피부의 미용적 외양 또는 피부의 미용적 향상을 개선하는 것을 의미한다. 예를 들어, 피부의 명도를 증가시키거나; 모공 크기를 감소시키거나; 미세한 선 또는 주름을 감소시키거나; 얇고 투명한 피부를 개선하거나; 강연도를 개선하거나; 풍만함을 개선하거나; 조직 손실 또는 내재하는 지방 또는 골의 손실로 인한 피부 처짐을 증강시키거나; 건성 피부(가려울 수 있음)를 개선하거나; 주근깨, 검버섯, 거미 정맥, 또는 얼룩덜룩한 안색을 개선하거나 반전시키거나; 거칠고 가죽 같은 피부를 개선하거나; 당겼을 때 사라지는 잔주름을 개선하는 것을 포함한다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 조성물, 방법 및 용도의 특정한 구체예에 의하여 상기 상태 중 하나 이상이 개선되거나 상기 노화의 징후 중의 하나 이상이 감소되거나, 약화되거나, 지연되거나 심지어 반전될 수 있다.

[0064] 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 조직 필러로서 연조직 내부에 주사되거나 이식될 수 있는 생체 광자성 조성물을 제공한다. 본 발명은 체내 생체 광자성 조성물을 제공한다. 생체 광자성 조성물은, 넓은 의미에서, 특정한 파장의 광(예를 들어, 광자)에 의하여 활성화되는 조성물이다. 이러한 조성물은 적절한 파장을 갖는 광에 의해 활성화되어 발색단의 광의 방출을 야기하는 적어도 하나의 외인성 발색단을 포함한다. 활성화 및/또는 방출된 광은 그 자체에 대하여 치료학적 효과를 가질 수 있다. 활성화된 발색단 및/또는 광은 또한 조성물 내에 또는 치료 부위에 포함된 다른 약물의 광화학적 활성화를 야기할 수 있다. 예를 들어, 산소-방출제의 존재 중에서, 이러한 약물이 활성화되어 일중항 산소 등과 같은 산소 라디칼의 형성을 야기할 수 있다. 산소-방출제는 혈액 등과 같은 산소의 내부 공급원일 수 있다.

[0065] 일부 양태에 있어서, 본 발명은 적어도 하나의 제1 발색단 및 조직 필러 매질을 포함하는 생체 광자성 조성물을 제공한다. 특정한 파장의 광자를 흡수하는 경우, 발색단이 여기된다. 이는 불안정한 상태이며, 상기 분자는 바닥상태로 되돌아가려고 하며, 과량의 에너지를 잃게 된다. 일부 발색단에 있어서, 상기 바닥상태로 다시 회귀하

는 경우에 과량의 에너지를 광으로써 방출하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 과정을 형광이라 부르며 이러한 발색단이 또한 "형광단"으로 공지되어 있다. 방출된 형광의 피크 파장은 전환 공정에서 에너지의 손실로 인해 흡수 파장에 비해 긴 파장을 향해 이동한다. 이를 '스토크스 이동'이라고 칭하며, 도 1에 도시되어 있다. 적정 환경에서 (예를 들어, 생체 광자성 조성물 중에서) 이러한 에너지의 대부분은 조성물의 다른 구성성분으로 또는 치료 부위에 직접 전달된다.

[0066] 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 형광은 활성화 광 보다 더 긴 파장을 가지며, 그 결과 조직 내로 더 깊이 침투한다 (도 2). 활성화 광이 조성물을 통과하는 일부 구체예를 포함하여, 이러한 광대역의 파장으로의 피내, 피하 또는 다른 연조직을 조사하는 것은 서로 상이하고 세포 및 조직에 대하여 상보적인 효과를 가질 수 있다.

[0067] 특정한 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물을 감싸는 조직 부위는 짧은 파장 및 피부로부터의 깊이로 인하여 경피적으로 조사되는 경우에 정상적으로는 도달하지 못하는 광의 파장으로 조사될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 이는 콜라겐 생산의 자극 등과 같은 용도에서 생체 광자성 조성물을 감싸는 연조직에 치료학적 또는 미용적 이점을 야기할 수 있다. 이는 전형적인 조직 필러의 임의의 물리적인 필링 및 리프팅 효과에 더한 것과 마찬가지로 조직 필러로부터 국소적으로 적용된 스트레스에 의하여 유도되는 것으로 인한 임의의 콜라겐 생산에 더하여 존재할 수 있다. 게다가, 생산되는 콜라겐은 일부 현존하는 조직 필러에 대하여 나타나는 이물 반응을 통한 섬유상 콜라겐 형성에 비하여 치료되는 영역의 세포의 콜라겐 기질의 콜라겐과 보다 더 긴밀하게 매칭될 수 있다. 즉 콜라겐의 형태, 콜라겐의 기계적인 특성, 및 콜라겐 섬유상 방향이 천연의 콜라겐의 그것과 보다 더 긴밀하게 매칭될 수 있다.

[0068] 일부 경우에 있어서, 본 발명의 생체 광자성 조성물은 세포 시그널링에서의 변화를 촉발시켜서 섬유아세포 자극을 통한 콜라겐 퇴적의 증가 및 그에 의한 세포외 기질을 국소적으로 변화시킬 수 있도록 할 수 있다.

[0069] 본 발명의 생체 광자성 조성물은 실질적으로 투명/반투명하고/하거나 조성물 내로 그리고 조성물을 통한 광의 소멸을 허용하도록 높은 광 투과율을 가질 수 있다. 이렇게 하여, 조성물 주변의 조직의 영역이 조성물에 의해 방출된 형광 및 조성물을 활성화하도록 조성물을 조사하는 광 둘 다로 처리될 수 있다. 상기 생체 광자성 조성물의 투과율(%)은, 예를 들어 퍼킨-엘머 람다(Perkin-Elmer Lambda) 9500 시리즈인 UV 가시광선 분광 광도계를 이용하여 250 nm 내지 800 nm의 파장 범위에서 측정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 가시 범위 내의 투과율은 측정되고 평균화된다. 다른 일부 실시예들에서, 생체 광자성 물질의 투과율은 누락된 발색단으로 측정된다. 몇몇 실시예에서, 본원에서 개시한 조성물의 투과율은 460 nm에서 측정된다. 투과율은 두께에 따라 달라지기 때문에, 각 샘플의 두께는 샘플이 분광계에 로딩되기 전에 캘리퍼로 측정될 수 있다. 투과율 값은 하기 식에 따라 $100\mu\text{m}$ 의 두께(또는 임의의 두께)에 대하여 정규화될 수 있다:

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

[0070]

[0071] 여기에서 t_1 =실제 시편 두께, t_2 =투과율 측정값이 정규화될 수 있는 두께. 당해 기술 분야에서, 투과율 측정값은 대개 1cm에 대하여 정규화된다. 일부 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물은 가시광 범위 이내에서 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 또는 약 85%를 초과하는 투과율을 갖는다. 일부 구체예에 있어서, 투과율은 전자기 스펙트럼의 가시광 영역(예를 들어 400 내지 700nm) 이내에서 약 70%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%를 초과한다.

[0072] 본 발명의 생체 광자성 조성물은 주사가능하거나 이식가능하거나, 임의의 다른 수단에 의하여 연조직 부위에 체내로 전달가능하다.

[0073] 이러한 조성물은 조성물을 구성하고 있는 성분에 기초하여 기술될 수 있다. 부가적이거나 대안적으로는, 본 발명의 조성물들은 기능적이고 구조적인 특성을 가지며, 이들 특성은 또한 상기 조성물들을 정의하고 설명하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물의 개별 구성성분들은 아래와 같이 상세히 설명한다.

[0074] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 발색단을 포함하고, 이는 외인성, 예를 들어, 피부 또는 조직 내에 천연적으로 존재하지 않는 것으로 고려될 수 있다. 비록 다른 염료군 또는 염료(생물학적 및 조직학적 염료, 식용 착색제,

카로테노이드류, 천연적으로 발생하는 형광 및 다른 염료)가 또한 사용될 수 있기는 하나, 적절한 발색단은 형광 염료(또는 스테인) 등과 같은 형광단 또는 형광색소일 수 있다. 적절한 광 활성제는 일반적으로 안전하다고 인정되는 물질(Generally Regarded As Safe; GRAS)일 수 있다. 피부 또는 다른 조직에 의하여 잘 견딜 수 없는 광활성제는 캡슐화되거나 화학적으로 변성된 형태로 생체 광자성 조성물 중에 포함될 수 있다.

[0075] 특정한 구체예에 있어서, 본 발명의 생체 광자성 조성물은 광의 적용에 의하여 부분적으로 또는 완전히 광퇴색을 진행하는 제1 발색단을 포함한다. 광퇴색에 대하여는 일반적으로 색의 손실로서 가시화될 수 있는 발색단의 광화학적 파괴로 의미된다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 약 380 내지 800nm, 약 380 내지 700, 약 400 내지 700, 또는 약 380 내지 600nm에서의 파장과 같은 가시광 스펙트럼의 범위 이내의 파장에서 흡수한다. 이러한 구체예에 있어서, 제1 발색단은 자외광에 의하여 활성화되지 않는다. 다른 구체예에서, 제1 발색단은 약 200 내지 800nm, 약 200 내지 700nm, 약 200 내지 600nm 또는 약 200 내지 500nm의 파장에서 흡수한다. 일 실시예에서, 상기 제1 발색단은 약 200 내지 600nm의 파장에서 흡수한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 약 200 내지 300nm, 약 250 내지 350nm, 약 300 내지 400nm, 약 350 내지 450nm, 약 400 내지 500nm, 약 400 내지 600nm, 약 450 내지 650nm, 약 600 내지 700nm, 약 650 내지 750nm 또는 약 700 내지 800nm의 파장에서 광을 흡수한다.

[0076] 특정한 발색단의 광학 특성이 발색단의 주변 매질에 따라 변할 수도 있음을 당해 기술분야에서 숙련된 자에게는 이해될 수 있을 것이다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이 특정한 발색단의 흡광 및/또는 발광 파장 (또는 스펙트럼)은 본 발명의 생체 광자성 물질에서 측정된 파장 (또는 스펙트럼)에 해당한다.

[0077] 본원에 개시된 생체 광자성 조성물들은 적어도 하나의 부가적인 발색단을 포함할 수 있다. 발색단 조합은 조합된 염료 분자에 의해 광-흡수를 증가시키고 흡수 및 광자극-생체조절 선택성을 향상시킬 수 있다. 이것은 새로운 감광성 및/또는 선택성 발색단 혼합물을 생성할 여러 가능성을 생성한다.

[0078] 이 같은 복수 발색단 조성물들이 광 조사되는 경우, 상기 발색단들 사이에서 에너지 전달이 일어날 수 있다. 공명 에너지 전달로서 공지된 이러한 공정은 광 물리학적 공정으로, 상기 공정을 통해 여기된 '공여자' 발색단(본원에서 제1 발색단으로도 지칭됨)은 이의 여기 에너지를 '수용자' 발색단 (본원에서 제2 발색단으로도 지칭됨)으로 전달한다. 공명 에너지 전달의 효율 및 방향성은 공여자 및 수용자 발색단들의 스펙트럼 특성에 의존한다. 특히, 발색단들 사이의 에너지 흐름은 흡광 및 발광 스펙트럼의 상대적인 위치 및 형태를 반영하는 스펙트럼 중첩에 의존한다. 에너지 전달이 일어나기 위해서는, 공여자 발색단의 방출 스펙트럼이 수용자 발색단의 흡수 스펙트럼과 중첩해야 한다 (도 3). 에너지 전달은 그 자체가 공여자 방출의 감소 또는 소실 및 또한 수용자 방출 세기에서의 증가를 수반하는 여기된 상태의 수명의 감소를 통하여 증명된다. 도 4는 공여자 방출과 수용자 흡수 사이에 연관된 결합된 전이를 예시하는 야블론스키(Jablonski) 개략도이다. 에너지 전달 효율을 향상시키기 위하여, 상기 공여자 발색단은 광자를 흡수하고 광자를 방출하는 양호한 능력을 가져야 한다. 게다가, 공여자 발색단의 방출 스펙트럼과 수용자 발색단의 흡수 스펙트럼 사이가 더 중첩될수록, 공여자 발색단으로부터 수용자 발색단으로의 더 나은 에너지를 전달할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0079] 특정한 구체예에 있어서, 본 발명의 생체 광자성 조성물은 추가로 제2 발색단을 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 제2 발색단의 흡수 스펙트럼과 적어도 약 80%, 적어도 약 50%, 적어도 약 40%, 적어도 약 30%, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 10% 중첩하는 방출 스펙트럼을 갖는다. 일 실시예에서, 상기 제1 발색단은 상기 제2 발색단의 흡광 스펙트럼과 적어도 약 20% 중첩하는 발광 스펙트럼을 갖는다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 제2 발색단의 흡수 스펙트럼과 적어도 약 1 내지 10%, 적어도 약 5 내지 15%, 적어도 약 10 내지 20%, 적어도 약 15 내지 25%, 적어도 약 20 내지 30%, 적어도 약 25 내지 35%, 적어도 약 30 내지 40%, 적어도 약 35 내지 45%, 적어도 약 50 내지 60%, 적어도 약 55 내지 65% 또는 적어도 약 60 내지 70% 중첩하는 방출 스펙트럼을 갖는다.

[0080] 여기에서 사용되는 바와 같은 % 스펙트럼 중첩은 스펙트럼 1/4 최대치 전폭(full-width quarter maximum: FWQM)에서 측정된, 공여자 발색단의 방출 파장 범위와 수용자 발색단의 흡수 파장 범위의 % 중첩을 의미한다. 예를 들어, 도 2는 공여자 및 수용자 발색단의 정규화된 흡수 및 방출 스펙트럼을 나타낸다. 상기 수용자 발색단의 흡광 스펙트럼의 스펙트럼 FWQM은 약 60nm (515nm 내지 약 575nm)이다. 상기 수용자 발색단의 흡광 스펙트럼에 대한 상기 공여자 발색단의 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.

[0081] 일부 실시예들에서, 상기 제2 발색단은 가시 스펙트럼 범위에 있는 파장에서 흡광한다. 특정한 구체예에 있어서, 제2 발색단은 약 50 내지 250, 약 25 내지 150 또는 약 10 내지 100nm의 범위 이내에서 제1 발색단의

과장에 비하여 상대적으로 보다 긴 흡수 과장을 갖는다.

[0082] 상기에서 토의된 바와 같이, 본 발명의 조성물들에 대한 광의 적용은 상기 발색단들 사이의 에너지 전달 폭등(cascade)을 초래할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 이러한 에너지 전달의 연속은 광자가 경피적으로 여행하는 경우에 비하여 더 깊이 여행할 수 있는 연조직 내측으로부터의 광자의 방출을 제공한다. 일부 실시예에서, 이 같은 에너지 전달 폭등은 열의 부수적인 생성에 의해 동반되지 않는다. 기타 일부 실시예들에서, 상기 에너지 전달 폭등은 조직 손상을 초래하지 않는다.

[0083] 선택적으로, 생체 광자성 조성물이 제1 및 제2 발색단을 포함하는 경우, 제1 발색단은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 40%의 양으로 존재하고, 제2 발색단은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 40%의 양으로 존재한다. 특정한 구체예에 있어서, 발색단 또는 발색단의 조합의 중량에 대한 총 중량은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 40.001%의 양으로 존재할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 제1 발색단은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 0.01%, 약 0.001 내지 0.05%, 약 0.005 내지 0.01%, 약 0.01 내지 1%, 약 0.01 내지 2%, 약 0.05 내지 1%, 약 0.05 내지 2%, 약 1 내지 5%, 약 2.5 내지 7.5%, 약 5 내지 10%, 약 7.5 내지 12.5%, 약 10 내지 15%, 약 12.5 내지 17.5%, 약 15 내지 20%, 약 17.5 내지 22.5%, 약 20 내지 25%, 약 22.5 내지 27.5%, 약 25 내지 30%, 약 27.5 내지 32.5%, 약 30 내지 35%, 약 32.5 내지 37.5%, 또는 약 35 내지 40%의 양으로 존재한다. 특정한 구체예에 있어서, 제2 발색단은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 1%, 약 0.001 내지 2%, 약 0.001 내지 0.01%, 약 0.01 내지 0.1%, 약 0.1 내지 1.0%, 약 1 내지 2%, 약 1 내지 5%, 약 2.5 내지 7.5%, 약 5 내지 10%, 약 7.5 내지 12.5%, 약 10 내지 15%, 약 12.5 내지 17.5%, 약 15 내지 20%, 약 17.5 내지 22.5%, 약 20 내지 25%, 약 22.5 내지 27.5%, 약 25 내지 30%, 약 27.5 내지 32.5%, 약 30 내지 35%, 약 32.5 내지 37.5%, 또는 약 35 내지 40%의 양으로 존재한다. 특정한 구체예에 있어서, 발색단 또는 발색단의 조합의 중량에 대한 총 중량은 조성물의 중량에 대하여 약 0.001 내지 1%, 약 0.01 내지 1%, 약 0.01 내지 2%, 약 0.05 내지 2%, 약 0.5 내지 1%, 약 0.5 내지 2%, 약 1 내지 5%, 약 2.5 내지 7.5%, 약 5 내지 10%, 약 7.5 내지 12.5%, 약 10 내지 15%, 약 12.5 내지 17.5%, 약 15 내지 20%, 약 17.5 내지 22.5%, 약 20 내지 25%, 약 22.5 내지 27.5%, 약 25 내지 30%, 약 27.5 내지 32.5%, 약 30 내지 35%, 약 32.5 내지 37.5%, 또는 약 35 내지 40.05%의 양일 수 있다.

[0084] 일부 구체예에 있어서, 발색단 또는 발색단들은 광활성화에 의해 예를 들어 약 450nm 내지 약 500nm, 490nm 내지 약 800nm, 또는 약 470nm 내지 약 700nm의 범위 이내의 피크 과장을 갖는 전자기 스펙트럼의 청색, 녹색, 황색, 오렌지색, 적색 및 적외부들 중의 하나 이상의 이내가 되도록 선택된다. 특정한 구체예에 있어서, 방출된 형광은 0.005 내지 약 10 mW/cm², 또는 약 0.5 내지 약 5 mW/cm² 사이의 피크 출력 밀도를 갖는다.

[0085] 본 발명의 생체 광자성 조성물에서 사용될 수 있는 적절한 발색단은 하기를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다:

[0086] **클로로필 염료** - 예시적인 클로로필 염료는 클로로필 a; 클로로필 b; 유용성 클로로필; 박테리오클로로필 a; 박테리오클로로필 b; 박테리오클로로필 c; 박테리오클로로필 d; 프로토클로로필; 프로토클로로필 a; 양친매성 클로로필 유도체 1; 및 양친매성 클로로필 유도체 2를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0087] **크산텐 유도체** - 예시적인 크산텐 염료는 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, 1음이온) 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 G, 피로닌 J, 피로닌 Y; 4,5-디브로모-로다민 메틸 에스테르; 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 포함하는 로다민과 같은 로다민 염료를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

- [0088] 메틸렌 블루 염료 - 예시적인 메틸렌 블루 유도체는 1-메틸 메틸렌 블루; 1,9-디메틸 메틸렌 블루; 메틸렌 블루; 메틸렌 블루(16 μM); 메틸렌 블루 (14 μM); 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 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0089] 아조 염료 - 예시적인 아조 (또는 디아조-) 염료는 메틸 바이올렛, 뉴트럴 레드, 파라 레드(피그먼트 레드 1), 아마란스 (아조루빈 S), 카르모이신 (아조루빈, 식용 적색 3호, 애시드 레드 14), 알루라 레드 AC(FD&C 40), 타르트라진 (FD&C 황색 5호), 오렌지 G (애시드 오렌지 10), 폰소 4R(식용 적색 7호), 메틸 레드(애시드 레드 2), 및 무렉시드-푸르푸르산 암모늄을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0090] 본 발명의 일부 측면에서, 본원에 개시된 생체 광자성 조성물의 하나 이상의 발색단은 애시드 블랙 1, 애시드 블루 22, 애시드 블루 93, 애시드 폭신(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 예오신, 알리자린(Alizarin), 알리자린 블루 2RC, 알리자린 카르민, 알리자린 시아닌 BBS, 알리자롤 시아닌(Alizarol cyanin) R, 알리자린 적색 S, 알리자린 퍼푸린(Alizarin purpurin), 알루미논(Aluminon), 아미도 블랙 10B, 아미도슈워츠(Amidoschwarz), 아닐린 블루 WS, 안트라센 블루 SWR, 아우라민(Auramine) O, 아조카민(Azocarmine) B, 아조카민 G, 아조의 디아조 5, 아조의 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 폭신, 베이직 그린 4, 베이직 오렌지 14, 베이직 레드 2(사프란인 0), 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(Bismarck 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, 크로목산 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, 예오신 B, 예오신 블루이쉬(Eosin Bluish), 예오신, 예오신 Y, 예오신 옐로위쉬(Eosin yellowish), 예오신올(Eosinol), 이리 가넷(Erie garnet) B, 에리오크롬 시아닌(Eriochrome cyanin) R, 에리트로신 B, 에틸 예오신, 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), 젠티안 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), 라우쓰 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(Merbromin), 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, 내츄럴 블랙 1, 내츄럴 레드, 내츄럴 레드 3, 내츄럴 레드 4, 내츄럴 레드 8, 내츄럴 레드 16, 내츄럴 레드 25, 내츄럴 레드 28, 내츄럴 옐로우 6, NBT, 뉴츄럴 레드, 뉴 폭신(New fuchsin), 니아가라 블루(Niagara blue) 3B, 나이트 블루, 나일 블루(Nile blue), 나일 블루 A, 나일 블루 옥사존(oxazone), 나일 블루 설페이트, 나일 레드, 니트로 BT, 니트로 블루 테트라졸륨, 뉴클리어 패스트 레드(Nuclear fast red), 오일 레드 0, 오렌지 G, 오르세인(Orcein), 파라로사닐

린(Pararosanilin), 플록신 B, 피코빌린(phycobilin)류, 피코시아닌(Phycocyanin)류, 피코에리트린(Phycocerythrin)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, 사프란, 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.

[0091] 특정한 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 치료 부위에서 생체 광자성 충격을 제공하기 위하여 상기에서 나열된 임의의 발색단, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이는 이들 제제들의 별개의 적용이며, 단순한 염색제로서 또는 광중합용 촉매로서의 발색단의 용도와는 상이하다. 특정한 구체예에 있어서, 조성물은 발색단의 활성화를 통하여 중합되거나 가교화될 수 있는 화합물을 포함하지 않는다.

[0092] 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 발색단 조합의 상승 효과는 생체 광자성 효과가 그들의 개별 효과의 합보다 크다는 것을 의미한다. 유리하게는, 이는 생체 광자성 물질의 반응성 증가, 더 빠르거나 개선된 치료 시간으로 변환할 수 있다. 또한, 사용하는 노광 시간, 사용하는 광원의 전력, 및 사용하는 광의 파장과 같은, 치료 조건들은 동일하거나 더 나은 치료 결과를 달성하기 위해 변경될 필요가 없다. 다시 말해, 발색단의 상승적 조합의 사용으로 인해 더 긴 광원 노출 시간, 더 높은 광원의 전력, 또는 상이한 파장들의 광원을 필요로 하지 않고도 동일하거나 더 나은 치료를 가능하게 할 수도 있다.

[0093] 일부 실시예들에서, 상기 물질은 제1 발색단으로서 에오신 Y, 제2 발색단으로서 로즈 벵갈, 플루오레세인, 에리트로신, 플록신 B, 클로로필린 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 그러나, 이들 조합이 부분적으로 그들의 흡수 및 방출 스펙트럼과 중첩하거나 매우 인접함에 기인해서 활성화된 때, 그들은 서로에게 에너지를 전달할 수 있는 상승 효과를 가질 것으로 생각된다. 이렇게 전달된 에너지는 이어서 형광으로서 방출되거나, 반응성 산소종의 생산을 야기한다. 이렇게 흡광 및 재-방출 광은 조성물 전체에 전달되고, 또한 치료 부위에도 전달될 것으로 생각된다.

[0094] 추가 실시예들에서, 상기 물질은 하기 상승적인 조합들을 포함한다: 에오신 Y 및 플루오레세인; 플루오레세인 및 로즈 벵갈; 에오신 Y, 로즈 벵갈 또는 플루오레세인과 함께 에리트로신; 에오신 Y, 로즈 벵갈, 플루오레세인 및 에리트로신 중 하나 이상과 함께 플록신 B. 다른 상승적인 발색단 조합들도 가능하다.

[0095] 상기 물질 중의 발색단 조합의 상승 효과에 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 의료 요법에 따라 활용되고 조정될 수 있다.

[0096] 예를 들어, 로즈 벵갈은 분자상 산소의 존재 중에서 활성화되는 경우 일중항 산소를 높은 수율로 생산할 수 있으나; 이는 방출된 형광의 관점에서 낮은 양자 수율을 갖는다. 로즈 벵갈은 540nm 주변에서 피크 흡수를 가지며, 따라서 녹색광에 의해 활성화될 수 있다. 에오신 Y는 높은 양자 수율을 가지며, 청색광에 의해 활성화될 수 있다. 로즈 벵갈을 에오신 Y와 조합함으로써, 당업자는 청색광에 의해 활성화되는 경우에 치료용 형광 광을 방출할 수 있고 일중항 산소를 생성할 수 있는 조성물을 수득한다. 이러한 경우, 상기 청색광은 일부 에너지를 형광으로서 방출할 뿐만 아니라 이의 에너지의 일부를 로즈 벵갈로 전달하는 에오신 Y를 광 활성화한다.

[0097] 본 발명은 적어도 하나의 제1 발색단 및 조직 필러 매질을 포함하는 생체 광자성 조성물을 제공한다. 조직 필러 매질은 진피 필러일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 그의 공급원에 의해 특정된다. 일부 구체예에 있어서, 공급원은 천연, 생물학적 또는 합성 공급원일 수 있다. 생물학적 조직 필러 매질은 살아있는 유기체로부터 유도되는 것일 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 외부 개입 없이 생물물을 제거하는 신체의 능력 (예를 들어, 생분해성 대 비-생분해성)에 의해 특정될 수 있다. 조직 필러 매질 및/또는 생체 광자성 조성물은 일반적으로 생체적합성이다. 조직 필러 매질 및/또는 생체 광자성 조성물은 일반적으로 비-독성이다. 조직 필러 매질은 폴리머를 포함할 수 있다. 폴리머는 단백질, 펩티드, 폴리펩티드, 폴리리신, 콜라겐,

전구-콜라겐, 엘라스틴 및 라미닌으로 이루어지는 폴리머의 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리머는 히드록실, 아민 및 카르복실 관능기를 수반하는 합성 폴리머: 폴리(비닐알코올), 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐아민, 폴리알릴아민, 탈아세틸화 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산 및 폴리메타크릴산으로 이루어지는 폴리머의 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리머는 수지상 폴리올 및 수지상 폴리아민을 포함하여 수지상 또는 분지된 폴리머로 이루어지는 폴리머의 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리머는 히드록실, 아민 및 카르복실 관능기를 수반하는 경질 표면으로 이루어지는 폴리머의 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리머는 다당류, 예를 들어, 녹말 및 그의 유도체; 텍스트란 및 그의 유도체; 셀룰로오스 및 그의 유도체; 키틴 및 키토산 및 알지네이트 및 그의 유도체를 포함하여 다당류의 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 가교화된 생체적합성 다당류 겔이다.

[0098] 일부 구체예에 있어서, 폴리머는 글리코사미노글리칸이다. 조직 필러 매질은 추가로 둘 이상의 서로 다른 글리코사미노글리칸 폴리머를 포함할 수 있다. 여기에서 사용되는 바와 같이, 용어 "글리코사미노글리칸"은 "GAG" 및 "뮤코다당류"와 동의어이고 반복하는 이당류 단위로 이루어지는 길이가 길고 분지되지 않은 다당류를 의미한다. 반복 단위는 헥소오스 (육탄당) 또는 헥소사민 (질소를 포함하는 육탄당)에 연결된 헥수론산 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염으로 이루어진다. GAG 족의 구성원은 이들이 포함하는 헥소사민, 헥소오스 또는 헥수론산 단위의 형태, 예를 들어, 글루쿠론산, 이두론산, 갈락토오스, 갈락토사민, 글루코사민)에 따라 변하고 또한 글리코시드 결합의 기하구조에 따라 변할 수 있다. 글리코사미노글리칸의 비-제한적인 예에는 콘드로이친 설페이트, 더마탄 설페이트, 케라탄 설페이트 및 히알루로난이 포함된다. 글리코사미노글리칸의 수용가능한 염의 비-제한적인 예에는 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 및 이들의 조합이 포함된다. 여기에서 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 글리코사미노글리칸 및 이들의 결과 폴리머는 예를 들어 각각이 그의 전체로서 여기에 참조로 포함되는 문헌 Piron and Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, U.S. Patent Publication 2003/0148995; 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, 미국 공개특허 2008/0089918; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, 미국 공개특허 2010/0028438; 및 Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, 미국 공개특허 2006/0194758; 및 Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, 국제 공개특허 WO 2004/073759에 기술된다. 여기에서 기술된 방법에서 유용한 GAG류는 예를 들어, 히알루로난-기반 진피 필러 JUVEDERM™, JUVEDERM™ 30, JUVEDERM™ Ultra, JUVEDERM™ Ultra Plus, JUVEDERM™ Ultra XC, JUVEDERM™ Ultra Plus XC, JUVEDERM VOLUMA™ XC, 및 JUVEDERM VOLUMA™ (Allergan Inc., 미국 캘리포니아주 어빙 소재)로 상용적으로 획득가능하다.

[0099] 생물학적, 생분해성 조직 필러 매질의 예로는 유기체, 인간, 및/또는 동물 조직 및/또는 생물로부터 유도되는 재료를 포함하는 것이다. 이러한 매질의 예에는 하기의 것이 포함된다: 히알루론산 (HA), (예를 들어 하기의 것: 조류 HA, 소과 동물 HA, 및 비-동물 안정화 HA ("NASHA") (예를 들어, RESTYLANE®, Captique® 및 Juvederm® 주사가 가능한 진피 필러)), 콜라겐 (콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 III, 가교화 및/또는 비-가교화된, 소과 동물, 돼지과 동물, 인간 및 자가유래 콜라겐 등과 같은). 콜라겐 기반 필러의 추가의 예에는 ZYPLAST® (소과 동물 조직 유래의 콜라겐), ZYDERM® I (소과 동물 조직 유래의 콜라겐), ZYDERM® II, (소과 동물 조직 유래의 콜라겐), EVOLENCE™ (돼지과 동물 유래 콜라겐), 및 FIBREL™ (돼지과 동물 유래 콜라겐)가 포함된다. 콜라겐-기반 조직 필러는 일반적으로 동물 유래이고 비-동물 기반 필러에 비해 더 높은 알러지 반응과 연관된다. 예를 들어, NASHA 조직 필러는 박테리아 유래이고 콜라겐-기반 필러 보다 더 낮은 알러지 반응 발생을 갖는다. 많은 NASHA 조직 필러는 즉시적인 팽링 효과를 제공하나 또한 연조직 부위에서의 섬유아세포의 국소 기계적 변형으로 인하여 최소 콜라겐 형성을 유도할 수 있다. 당해 기술분야에서 숙련된 자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 일부 구체예에 있어서, 필러 매질이 자기-증식성이고, 살아있는 세포 (콜라겐-생성 세포 또는 섬유아세포 등과 같은)를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에 있어서 조성물은 생물학적이고 생분해성인 조직 필러 매질을 포함한다.

[0100] 합성의, 생분해성, 조직 필러 매질에는 RADIANCE™ 및 RADIESSE™ (칼슘 및 인산염 기반 미소구), LARESSE® (카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리에틸렌옥사이드), SCULPTRA® (폴리-L-락트산의 미소구), 다른 폴리산, 폴리에테르 및 폴리머가 포함된다. 칼슘 및 인산염 기반 미소구는 신규한 콜라겐 성장을 위한 스캐폴드로서 작용하는 물-기반 겔 중에 현탁된 칼슘하이드록시아파타이트 입자를 포함한다. 입자는 시간의 경과에 따라 칼슘 및 인산염

이온으로 분해되고 이들은 정상 대사 과정에 의해 제거될 수 있다. 분해는 전형적으로 18개월까지 또는 심지어 더 길게 걸린다. 폴리-L-락트산을 기반으로 하는 필러는 이것이 시간의 경과에 따라 콜라겐 생산을 자극하는 것으로 여겨지기 때문에 "자극제"로 고려된다. 따라서, 즉시적인 필링 효과가 관측되지 않는다. 또한, 이들은 육아종 및 소결절과 연관되었다.

[0101] 합성의, 비-생분해성 조직 필러 매질에는 체내에서 쉽게 파괴되지 않는 화합물을 포함한다. 합성의, 비-생분해성 조직 필러 매질은 생물학적 성분 (및 그 역)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 생성물의 적어도 일부가 여러 신체 과정에 의해 유의미하게 파괴되지 않을 수 있다. 합성의 비-생분해성 필러 매질의 예에는 하기의 것들이 포함된다: ARTEFIL™ 및 ARTECOL™ (소과 동물의 콜라겐 담체 중에 현탁된 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA) 미소구), SILSKIN® (액체 의료 등급 실리콘), DERMALIVE™ 및 DERMADEEP™ (안정화된 히알루론산 플러스 아크릴 하이드로겔 하이드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA) 및 에틸메타크릴레이트 (EMA) 공중합체 입자) 및 여러 다른 폴리머, 폴리산 및 폴리에테르. 일부 구체예에 있어서, 담체는 신속한 생분해성을 갖는다. 이러한 비-분해성 필러의 일부는 신체의 면역 반응의 일부로서 비-분해성 재료 주변에 콜라겐의 섬유아세포 퇴적을 자극할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 신규하게 형성된 콜라겐은 신체의 본래의 콜라겐 기질과 형태, 섬유상 배열 및/또는 기계적인 특성에서 긴밀하게 매칭되지 않을 수 있다. 또한, 재료의 비-분해성 속성으로 인하여 합병증이 일어날 수 있고 분해성 필러에 비하여 더 오래 가고 더 치료하기 어려울 수 있다. 게다가, 영구 필러는 또한 일부 경우에서 흉터 형성을 야기하는 심각한 섬유화 반응과 연관되었다.

[0102] 당해 기술분야에서 숙련된 자에게 이해될 수 있는 바와 같이, 일부 구체예에 있어서, 상기 필러의 성분들 중의 어느 하나 또는 성분들의 조합이 여러 구체예에서 그리고 특정한 결과를 위한 다른 필러 (또는 대안의 필러)와 결합될 수 있다.

[0103] 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 하기로부터 선택된다: 콜라겐, 지방, 인간 또는 동물 유래 콜라겐, 소과 동물의 콜라겐, I형 콜라겐, II형 콜라겐, III형 콜라겐, 글루타르알데히드로 가교화되어 격자를 형성하는 3.5% 소과 동물 진피 콜라겐, 천연의 인간 콜라겐, 자가유래 콜라겐, 폴리메틸메타크릴레이트 미소구 (선택적으로 소과 동물의 콜라겐 중에 현탁된), 대상체의 조직으로부터 제조된 콜라겐 섬유의 현탁액, 사체 진피로부터 유도된 인간 조직 콜라겐 기질, 폴리산 및 폴리에테르 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC) 및 폴리에틸렌옥사이드), 동결건조된 무세포성 인간 사체 진피, 동결건조된, 미소화된 무세포성 인간 사체 진피, 배양된 자가유래 섬유아세포, 히알루론산, 비-동물-안정화 히알루론산 유도체, 수성 겔 담체 중에 현탁된 칼슘하이드록실 아파타이트 미소구, 비동물 유래의 히알란 겔 중에 현탁된 텍스트란 비드 (예를 들어, 직경 40 내지 60 μ m), 소과 동물의 콜라겐을 수반하는 가용화된 엘라스틴 펩티드, 실리콘, 소과 동물의 콜라겐을 수반하는 가용화된 엘라스틴 펩티드, 폴리-L-락트산, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 글리코실화 콜라겐, PMMA, 골-형성 칼슘아파타이트, 배양된 인간 세포, 팽창된 PTFE (e-PTFE), ePTFE의 SOFTFORM®, 및 이들의 일부 조합. 주사가능한 필러 매질의 추가의 예에는 하기의 것이 포함된다: AQUAMID® (물 및 가교화된 폴리머를 포함), ARTEFIL® (소과 동물의 콜라겐 중에 현탁된 PMMA 미소구), LARESSE® Dermal Filler (합성의, 생체적합성 폴리머, 흡수가능한 의료용 폴리머를 포함하는 비-HA 겔), ARTECOLL® (소과 동물의 콜라겐 중에 현탁된 PMMA 미소구), BELOTERO®, BIO-ALCAMID™ (합성 망상 폴리머 (폴리-알킬-이미드), CAPTIQUE™ (비-동물 히알루론산), COSMODERM™ (인간 콜라겐 피부 필러), COMOPLAST™, CYMETRA®, 오토로젠, DERMALOGEN®, FASCIAN™ (근막), 근막, 지방, Hylaform™ (조류 히알루론산), JUVEDERM®, JUVEDERM VOLUMA, JUVEDERM ESTHELIS, JUVEDERM FORTELIS, RESTYLANE®, PERLANE® (생합성된, 비-동물 히알루론산), RADIESSE™ (칼슘 및 인산염 기반의 미소구), SCULPTRA® (poly-L-락트산 (PLLA)), 콜라겐, 히알루론산, ZYDERM®, ZYPLAST® (소과 동물의 조직으로부터 유도된 콜라겐), DERMALIVE®, (히알루론산 및 아크릴 하이드로겔 입자), DERMADEEP® (히알루론산 및 아크릴 하이드로겔 입자), HYDRAFILL®, ISOLAGEN® (배양된 자가유래 인간 섬유아세포), LARESSE® (카르복시메틸셀룰로오스 (CMC) 및 폴리에틸렌옥사이드 (PEO) 필러), PURAGEN™ (이중 가교화된 히알루론 분자를 포함하는 필러), REVIDERM® INTRA (초-나선, 안정화 히알루론산 중에 현탁된 가요성 텍스트란 마이크로-비드를 포함하는 필러), SCULPTRA™ (이전의 NEW-FILL™, 폴리-L-락트산으로부터의 필러), 테오시알, SURGIDERM® (3D 히알루론산 기질 기술을 포함하는 히알루론산 필러), OUTLINE®, ANIKA®, 화장용 조직 증강제 (Anika사의 CTA.), 및 이들의 조합.

[0104] 조직 필러의 다른 예에는 하기의 것이 포함된다: Allergan사의 Juvederm® VOLIFT®, Galderm사의 Emervel®, Anika Therapeutics사의 Eleveess®, Neogenesis사의 Regenovie®.

- [0105] 일부 구체예에 있어서, 별도의 약물이 조직 필러 매질과 결합될 수 있다. 폴리머와 결합되는 약물에는 마취제 또는 진통제 (예를 들어, 리도카인), 또는 비타민 (예를 들어 비타민 C)이 포함될 수 있다. 별도의 약물에는 성장인자, 펩티드 및 세포 등과 같이 생물학적으로 활성인 성분이 포함될 수 있다.
- [0106] 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 실질적으로 실온에서 예를 들어 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 21개월, 약 24개월, 약 27개월, 약 30개월, 약 33개월, 또는 약 36개월 동안 안정하다. 이 구체예의 다른 양태에 있어서, 진피 필러 조성물은 실질적으로 실온에서 예를 들어 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 21개월, 적어도 24개월, 적어도 27개월, 적어도 30개월, 적어도 33개월, 또는 적어도 36개월 동안 안정하다. 이 구체예의 다른 양태에 있어서, 조직 필러 조성물은 실질적으로 실온에서 예를 들어 약 3개월 내지 약 12개월, 약 3개월 내지 약 18개월, 약 3개월 내지 약 24개월, 약 3개월 내지 약 30개월, 약 3개월 내지 약 36개월, 약 6개월 내지 약 12개월, 약 6개월 내지 약 18개월, 약 6개월 내지 약 24개월, 약 6개월 내지 약 30개월, 약 6개월 내지 약 36개월, 약 9개월 내지 약 12개월, 약 9개월 내지 약 18개월, 약 9개월 내지 약 24개월, 약 9개월 내지 약 30개월, 약 9개월 내지 약 36개월, 약 12개월 내지 약 18개월, 약 12개월 내지 약 24개월, 약 12개월 내지 약 30개월, 약 12개월 내지 약 36개월, 약 18개월 내지 약 24개월, 약 18개월 내지 약 30개월, 또는 약 18개월 내지 약 36개월 동안 안정하다.
- [0107] 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 약 1개월, 2개월, 3개월, 약 3개월 내지 약 12개월, 약 3개월 내지 약 18개월, 약 3개월 내지 약 24개월, 약 6개월 내지 약 12개월, 약 6개월 내지 약 18개월, 약 9개월 내지 약 12개월, 약 9개월 내지 약 18개월, 약 12개월 내지 약 18개월 이내에 생체중에서 분해가능하고 분해된다.
- [0108] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 가교화된 히알루론산을 포함한다. 히알루론산은 연쇄상구균 발효 공정 후 가교화로 안정화되는 것을 통하는 것과 같이 비-동물 유래일 수 있다. 이러한 박테리아 유래 히알루론산은 동물 유래 히알루론산에 비하여 더 짧은 쇄의 길이 및 분자량 (4 내지 6 메가돌턴에 비하여 약 1 내지 3 메가돌턴)을 갖는다.
- [0109] 히알루론산의 가교화는 1,4-부탄디올디글리시딜에테르 (BDDE) (예를 들어 Restylane, Juvederm 및 Boletero 진피 필러), 디비닐설펜 (DVS) (예를 들어 Hylaform, Captique 및 Prevelle 진피 필러), 2,7,8-디에폭시옥탄 (DEO), 그 내용이 그의 내용이 여기에 참조로 포함되는 미국 공개특허 2014/0039062호에서 기술된 바와 같은 폴리에틸렌글리콜 기반 가교화제, 및 그 내용이 여기에 참조로 포함되는 미국 특허 8,124,120호에서 기술된 바와 같은 pH 완충제의 존재 중에서의 비스카르보디이미드 등과 같은 가교화제를 사용하여 달성될 수 있다. 가교화는 히알루론산이 더 느리게 분해되도록 한다. 가교화의 형태 및 정도는 조직 필러 매질의 분해 속도, 점탄성 특성과 마찬가지로 안정성을 결정할 것이다. 그러나, 가교화의 가능한 제한은 생체적합성 (예를 들어 생체중에서의 염증반응 및 육아종형성)에서의 감소 및 필러 주사-불가능을 야기하는 높은 점도일 수 있다.
- [0110] 조직 필러 매질은 가용성 유체 성분 내에 상대적으로 불용성인 가교화 히알루론산 성분을 포함할 수 있다. 가교화 히알루론산 성분은 점착성 입자를 포함할 수 있다. 가용성 유체 성분은 유리 히알루론산 (비가교화된) 또는 미세한 구멍의 바늘을 통한 조직 필러 조성물의 전달을 용이하게 할 수 있는 임의의 다른 유체 성분을 포함할 수 있다. 히알루론산 (가교화되거나 비-가교화된 히알루론산 성분 둘 다를 포함)의 농도는 약 4.5 내지 약 40 mg/mL, 약 4.5 내지 약 35 mg/mL, 약 4.5 내지 약 30 mg/mL, 약 4.5 내지 약 25 mg/mL, 약 4.5 내지 약 20 mg/mL, 약 4.5 내지 약 15 mg/mL, 약 4.5 내지 약 10 mg/mL에서 변할 수 있다. 히알루론산 (가교화되거나 비-가교화된 히알루론산 성분 둘 다를 포함)의 농도는 약 10 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 16 mg/mL, 약 18 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 22 mg/mL, 또는 약 24 mg/mL일 수 있다. 비-가교화 히알루론산 성분은 총 히알루론산의 약 30% 내지 약 100%, 또는 조성물 중의 총 히알루론산 함량의 약 40 내지 100%, 약 40 내지 99%, 약 40 내지 98%, 약 40 내지 95%, 약 40 내지 90%, 약 40 내지 85%, 약 40 내지 80%, 약 40 내지 75%, 약 40 내지 70%, 약 40 내지 65%, 약 40 내지 60%, 약 40 내지 55%, 약 40 내지 50%, 약 40 내지 45%, 약 50 내지 100%, 약 50 내지 99%, 약 50 내지 98%, 약 50 내지 95%, 약 50 내지 90%, 약 50 내지 85%, 약 50 내지 80%, 약 50 내지 75%, 약 50 내지 70%, 약 50 내지 65%, 약 50 내지 60%, 약 50 내지 55%, 약 60 내지 100%, 약 60 내지 99%, 약 60 내지 98%, 약 60 내지 95%, 약 60 내지 90%, 약 60 내지 85%, 약 60 내지 80%, 약 60 내지 75%, 약 60 내지 70%를 포함할 수 있다. 가교화 히알루론산 성분은 조성물 중의 총 히알루론산 성분의 약 1% 내지 약 20%를 포함할 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 가교화 히알루론산 성분은 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 14%, 약 1% 내지 약 13%, 약 1% 내지 약 12%, 약 1% 내지 약 11%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 9%, 약 1% 내지 약 8%, 약 1% 내지 약 7%, 약 1% 내지 약 6%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 4%, 약 1% 내지 약 3%, 약 1% 내지 약 2%를 포함한다. 특정한 구체예에 있어서, 가교화된 히알루론산 성분은 약 1% 내지 약 12%,

약 3% 내지 약 10%, 또는 약 4% 내지 약 10%를 포함한다.

- [0111] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 유체 성분 내에 가교화된 히알루론산 입자를 포함하고, 입자는 동일하거나 서로 다른 크기일 수 있다. 입자는 이들이 27 내지 40G 바늘과 같은 미세한 바늘 구멍을 통하여 통과하는 것을 가능하게 하는 크기일 수 있다. 입자 크기는 100 내지 1000미크론, 또는 약 200 내지 1000 미크론, 약 250 내지 1000미크론, 약 300 내지 1000미크론, 약 350 내지 1000미크론, 약 400 내지 1000미크론 약 450 내지 1000미크론, 약 500 내지 1000미크론, 약 550 내지 1000미크론, 약 600 내지 1000미크론, 약 650 내지 1000미크론, 약 700 내지 1000미크론, 약 200 내지 900미크론, 약 250 내지 900미크론, 약 300 내지 900미크론, 약 350 내지 900미크론, 약 400 내지 900미크론 약 450 내지 900미크론, 약 500 내지 900미크론, 약 550 내지 900미크론, 약 600 내지 900미크론, 약 650 내지 900미크론, 약 700 내지 900미크론, 200 내지 800미크론, 약 250 내지 800미크론, 약 300 내지 800미크론, 약 350 내지 800미크론, 약 400 내지 800미크론 약 450 내지 800미크론, 약 500 내지 800미크론, 약 550 내지 800미크론, 약 600 내지 800미크론, 약 650 내지 800미크론, 또는 약 700 내지 800미크론의 범위 이내일 수 있다.
- [0112] 조직 필러 조성물의 점착성은 이식 또는 주사 부위 주변에서 연조직을 기계적으로 리프팅할 것이 요구되는 적용례에서 원하는 특성이 될 수 있다. 겔의 강연도를 특징하는 데 겔의 탄성계수 G' 가 종종 사용되고, 재료의 변형에 대하여 저항하는 능력을 나타낸다. 히알루론의 겔에 있어서, 가교화의 정도 및 히알루론산의 농도가 조성물의 계수에 영향을 미친다. 히알루론산 농도 및 가교화의 증가가 필러 계수를 증가시킬 것이다. 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질의 탄성계수, G' 는 100 내지 800Pa, 약 100 내지 700Pa, 약 100 내지 600Pa, 약 100 내지 500Pa, 약 200 내지 600Pa, 또는 약 200 내지 500Pa의 범위이다.
- [0113] 특정한 구체예에 있어서, 조직 필러 매질은 수화된다. 수화의 정도는 일단 연조직에 침투되면 매질이 얼마나 팽윤될 지를 결정하는 인자이다.
- [0114] 본 발명의 생체 광자성 조성물들은 다수의 용도를 갖는다. 이론에 구속됨이 없이, 본 발명의 생체 광자성 조성물은 피부 회생을 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은 상처 치료 또는 조직 수복을 촉진할 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은 연조직의 미용적 향상을 제공할 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은 상처 형성을 억제하거나 치료할 수 있다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은 콜라겐 형성을 자극할 수 있다. 이러한 콜라겐 합성은 조직 수복, 피부 회생, 또는 연조직의 미용적 향상에 유용할 수 있다. 따라서 본 발명의 목적은 생체 광자성 요법을 상처에 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 상처 치유를 촉진한다. 본 발명의 목적은 상처에 대한 생체 광자성 요법을 제공하는 방법을 제공하며, 여기에서 방법은 콜라겐 합성을 촉진한다. 본 발명의 목적은 상처에 대한 생체 광자성 요법을 제공하는 방법을 제공하며, 여기에서 방법은 흉터 형성을 방지한다. 또한 본 발명의 목적은 피부 조직에 생체 광자성 요법을 제공하기 위한 방법을 제공하는 것이며, 이때 상기 방법은 피부 재생을 촉진하기 위해 사용된다. 또한 본 발명의 목적은 피부 조직에 대한 생체 광자성 요법을 제공하는 방법을 제공하며, 여기에서 방법은 콜라겐 합성을 촉진하기 위하여 사용된다.
- [0115] 특정한 구체예에 있어서, 본 발명은 상처에 대한 생체 광자성 요법을 제공하는 방법을 제공하며, 방법은 상처 내의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의해 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하며; 여기에서 방법은 영역 내에서 상처 치유를 자극한다.
- [0116] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피부 재생을 조장하기 위한 방법을 제공한다. 특정한 구체예에 있어서, 본 발명은 피부 회생을 제공하는 방법을 제공하며, 방법은 연조직 내의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의해 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하며; 여기에서 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극한다. 조직 필러 매질은 즉시적인 필링 효과를 제공할 수 있고 조성물은 콜라겐 합성을 유도할 수 있다.
- [0117] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 연조직의 미용적 향상을 위한 방법을 제공한다. 특정한 구체예에 있어서, 본 발명은 치료 대상 영역에 조성물을 피내로 또는 피하로 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의해 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하는 연조직의 미용적 향상을 위한 방법을 제공하며; 여기에서 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극하여 연조직을 미용적으로 향상시킨다.
- [0118] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 흉터 형성을 억제하거나 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 구체예에

있어서, 본 발명은 흉터 형성을 억제하거나 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 흉터 또는 상처 내부 또는 주변의 치료 대상 영역에 조성물을 투여하고, 여기에서 조성물은 조직 필러 매질 및 형광단을 포함하고; 영역을 형광단에 의해 흡수될 수 있는 파장을 갖는 광으로 조사하는 것을 포함하며, 여기에서 방법은 영역 내에서 콜라겐 합성을 자극하여 흉터 형성을 방지하거나 감소시킨다.

[0119] 여기에서 기술된 방법에 있어서, 생체 광자성 조성물은 치료 부위에서 연조직 내부 또는 아래에 주사 또는 이식 (예를 들어, 주사기 및 바늘 등을 이용하여)에 의하여 투여 (예를 들어, 피하 투여, 경피 투여, 피하 투여)될 수 있다. 숙련된 자는 치료되어야 할 연조직에 따라 적절한 바늘 구멍 크기를 선택할 수 있다. 경피 적용에 있어서, 27G 내지 40G의 바늘 게이지, 전형적으로는 30 또는 32G가 사용될 수 있다. 게이지 크기가 높아질수록, 바늘 구멍이 더 미세해진다. 본 발명의 생체 광자성 조성물은 또한, 예를 들어, 진피의 유두층 내 등과 같이 피상적으로 주사되거나 이식될 수 있거나, 또는 진피의 망상층 내부에 주사되거나 이식될 수 있다.

[0120] 생체 광자성 조성물은 연속적인 방법으로 진피 내로 피내로 또는 피하로 (예를 들어 선형 쓰레딩) 또는 핀 찌르기를 사용하여 피내로 또는 피하로 (예를 들어 연속 천공법) 생체 광자성 조성물의 불연속 구멍을 형성하도록 하여 투여될 수 있다. 생체 광자성 조성물은 조성물의 연조직 부위의 투여와 동일한 시간 또는 투여 이후에 조사될 수 있다.

[0121] 특정한 구체예에 있어서, 약 1mL의 생체 광자성 조성물이 피내로 또는 피하로 투여된다. 특정한 구체예에 있어서, 약 1mL 이하의 생체 광자성 조성물이 피내로 또는 피하로 투여된다. 특정한 구체예에 있어서, 약 0.1 내지 0.2, 약 0.2 내지 0.3, 약 0.3 내지 0.4, 약 0.4 내지 0.5, 약 0.5 내지 0.6, 약 0.6 내지 0.7, 약 0.7 내지 0.8, 약 0.8 내지 0.9, 약 0.9 내지 1.0mL의 생체 광자성 조성물이 피내로 또는 피하로 투여된다.

[0122] 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 제1 발색단을 포함할 수도 있다. 제1 발색단은 약 200nm 내지 800nm, 약 200nm 내지 700nm, 약 200nm 내지 600nm 또는 약 200nm 내지 500nm의 파장에서 흡수할 수 있다. 일 실시예에서, 상기 제1 발색단은 약 200 내지 600nm의 파장에서 흡수한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 약 200 내지 300nm, 약 250 내지 350nm, 약 300 내지 400nm, 약 350 내지 450nm, 약 400 내지 500nm, 약 450 내지 650nm, 약 600 내지 700nm, 약 650 내지 750nm 또는 약 700 내지 800nm의 파장에서 광을 흡수한다. 다른 예들에서, 본 발명의 방법에 적합한 생체 광자성 조성물들은 적어도 하나의 추가 발색단을 더 포함할 수도 있다(예, 제2 발색단). 제2 발색단의 흡수 스펙트럼은 제1 발색단의 방출 스펙트럼과 적어도 약 80%, 적어도 약 50%, 적어도 약 40%, 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 20% 중첩한다. 일부 구체예에 있어서, 제1 발색단은 제2 발색단의 흡수 스펙트럼과 적어도 약 1 내지 10%, 적어도 약 5 내지 15%, 적어도 약 10 내지 20%, 적어도 약 15 내지 25%, 적어도 약 20 내지 30%, 적어도 약 25 내지 35%, 적어도 약 30 내지 40%, 적어도 약 35 내지 45%, 적어도 약 50 내지 60%, 적어도 약 55 내지 65% 또는 적어도 약 60 내지 70% 중첩하는 방출 스펙트럼을 갖는다.

[0123] 광에 의한 상기 생체 광자성 조성물의 조사는 제1 발색단에서 제2 발색단으로의 에너지 전달을 야기할 수 있다. 후속적으로, 상기 제2 발색단은 에너지를 형광으로 방출할 수 있고 및/또는 반응성 산소 종을 생성할 수 있다. 본 발명의 방법의 특정한 구체예에 있어서, 광의 적용에 의하여 야기되는 에너지 전달은 부수적인 열의 생성을 수반하지 않거나, 조직 손상의 결과를 가져오지 않는다.

[0124] 본 발명의 방법에 있어서, 생체 광자성 조성물이 경피적으로 (신체의 외부로부터) 또는 연조직 내부로부터 (예를 들어 광섬유 또는 광도관을 사용하여) 조사될 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물은 그 자체가 피부 표면으로부터 조성물까지 광도관을 형성할 수 있다. 이러한 광도관을 형성하기 위하여, 조성물의 자취가 피부 관통점으로부터 연조직 내의 조성물까지 형성된다. 본 발명의 방법에 있어서, 생체 광자성 조성물은 조성물의 체내 영역의 투여와 동시에 또는 투여 직후에 조사될 수 있다.

[0125] 본 발명의 방법들에서, 임의의 활성 광원이 사용될 수 있다. 임의의 유형의 할로겐, LED 또는 플라즈마 아크 램프 또는 레이저가 적합할 수 있다. 활성 광의 적절한 소스의 주요 특성은, 이들 소스들이 조성물에 존재하는 하나 이상의 광활성제를 활성화시키기 위해 적절한 파장(또는 파장들)으로 발광한다는 점일 것이다. 한 실시형태에서, 아르곤 레이저가 사용된다. 다른 실시형태에서, 칼륨-티타늄-인산염(KTP) 레이저(예, GreenLight™ 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 구체예에 있어서, 활성광의 광원은 약 400 내지 600nm 또는 약 400 내지 700nm의 파장을 갖는 가시광의 광원이다. 또 다른 실시예에서, 활성 광원은 청색광이다. 또 다른 실시예에서, 활성 광원은 적색광이다. 또 다른 실시예에

서, 활성 광원은 녹색광이다. 게다가, 활성 광의 소스는 적절한 출력 밀도를 가져야 한다. 비-시준(collimation)된 광원(LED, 할로젠 또는 플라즈마 램프)에 적합한 출력 밀도는 약 $1\text{mW}/\text{cm}^2$ 내지 약 $200\text{mW}/\text{cm}^2$ 의 범위이다. 레이저 광원에 적합한 출력 밀도는 약 $0.5\text{mW}/\text{cm}^2$ 내지 약 $0.8\text{mW}/\text{cm}^2$ 의 범위이다.

[0126] 본 발명의 방법들의 일부 실시예에서, 광은 개체의 피부, 상처 또는 점막 표면에서 약 $1\text{mW}/\text{cm}^2$ 내지 약 $500\text{mW}/\text{cm}^2$, 1 내지 $300\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 1 내지 $200\text{mW}/\text{cm}^2$ 의 에너지를 갖되, 상기 적용된 에너지는 적어도 처리될 조건, 광의 파장, 광원에서 개체의 피부까지의 거리, 및 상기 생체 광자성 조성물의 두께에 의존한다. 소정의 실시예들에서, 개체의 피부에서의 광은 약 1 내지 $40\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 20 내지 $60\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 40 내지 $80\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 60 내지 $100\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 80 내지 $120\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 100 내지 $140\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 120 내지 $160\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 140 내지 $180\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 160 내지 $200\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 110 내지 $240\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 110 내지 $150\text{mW}/\text{cm}^2$, 또는 190 내지 $240\text{mW}/\text{cm}^2$ 의 범위이다.

[0127] 본 발명의 방법의 일부 구체예에 있어서, 생체 광자성 국소 조성물은 부가의 조사의 공급원 또는 유일한 조사의 공급원일 수 있다. 이러한 구체예에 있어서, 생체 광자성 국소 조성물은 형광단을 포함하여 활성화 광(예를 들어 LED 또는 레이저 광원으로부터의)으로 조사되는 경우에 보다 긴 파장을 갖는 광(스토크스 이동)을 방출할 수 있도록 할 수 있다. 활성화광 및/또는 생체 광자성 국소 조성물로부터의 광은 조직 필터 매질 내의 형광단을 활성화할 수 있다. 이렇게 하여, 조직 필터 조성물 주변의 조직이 다른 세기의 광대역의 광으로 조사된다. 국소 생체 광자성 조성물은 그의 내용이 여기에 참조로 포함되는 WO 2010/051636, WO 2010/051641 및 WO 2013/155620 중의 임의의 하나에 기술된 것일 수 있다.

[0128] 특정한 구체예에 있어서, 조성물 중의 발색단(들)은 태양 및 천정 조명을 포함하여 주변광에 의하여 광여기될 수 있다. 소정의 실시예들에서, 발색단(들)은 전자기 스펙트럼의 가시 범위 내에서 광에 의해 광 활성화될 수 있다. 상기 광은 태양광, 백열 전구, LED 장치, 텔레비전, 컴퓨터, 전화, 모바일 기기 등에서와 같은 전자 디스플레이 화면들, 모바일 기기 상의 플래시라이트와 같은 임의의 광원에 의해 방출될 수 있다. 본 발명의 방법들에서, 임의의 광원이 사용될 수 있다. 예를 들어, 주변 광과 직사광 또는 직접 인공광의 조합이 사용될 수도 있다. 주변광은 LED 전구, 형광등 등과 같은 천정 조명 및 간접적인 태양광을 포함할 수 있다.

[0129] 요구되는 활성화광의 노출의 지속시간은 생체 광자성 조성물의 피부 표면 하의 깊이; 개재하는 조직의 두께, 밀도 및 구성성분; 개재하는 조직의 형태, 조직 필터 조성물 내의 발색단의 농도, 광원의 출력 밀도, 파장 및 밴드폭, 생체 광자성 조성물의 두께, 및 광원으로부터의 치료 거리에 의존적일 수 있다. 형광에 의한 치료되는 영역의 조사는 수 초 이내 또는 심지어 수 초의 단편들 이내에서 일어날 수 있으나, 연장된 조사 기간이 본 발명의 조성물에 대하여 흡수되고, 반사되고 재방출되는 광 및 그의 치료되는 조직과의 상호작용의 상승작용적인 효과를 활용하는 데 유리하다.

[0130] 하나의 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물이 투여되는 조직의 활성화광의 노출의 시간은 1분 내지 5분의 기간이다. 다른 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물이 투여되는 조직의 활성화광의 노출의 시간은 1분 내지 5분의 기간이다. 일부 기타 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물은 1분 내지 3분의 기간 동안 조사된다. 특정한 구체예에 있어서, 광은 1 내지 30초, 15 내지 45초, 30 내지 60초, 0.75 내지 1.5분, 1 내지 2분, 1.5 내지 2.5분, 2 내지 3분, 2.5 내지 3.5분, 3 내지 4분, 3.5 내지 4.5분, 4 내지 5분, 5 내지 10분, 10 내지 15분, 15 내지 20분, 20 내지 25분, 또는 20 내지 30분의 기간 동안 적용된다. 치료 시간은 약 90분, 약 80분, 약 70분, 약 60분, 약 50분, 약 40분 또는 약 30분까지의 범위일 수 있다. 상기 치료 시간은 치료 영역으로 유도된 플루엔스의 비율을 조정함으로써 선량(dosage)을 유지하기 위해서 조정될 수 있음을 이해해야 할 것이다. 예를 들면, 전달되는 플루엔스는 약 4 내지 약 $60\text{J}/\text{cm}^2$, 약 10 내지 약 $60\text{J}/\text{cm}^2$, 약 10 내지 약 $50\text{J}/\text{cm}^2$, 약 10 내지 약 $40\text{J}/\text{cm}^2$, 약 10 내지 약 $30\text{J}/\text{cm}^2$, 약 20 내지 약 $40\text{J}/\text{cm}^2$, 약 $15\text{J}/\text{cm}^2$ 내지 $25\text{J}/\text{cm}^2$, 또는 약 10 내지 약 $20\text{J}/\text{cm}^2$ 일 수 있다.

[0131] 또 다른 구체예에 있어서, 활성화광의 광원은 적절한 노출 시간 동안 치료 영역 상으로 연속 동작한다. 여전히 또 다른 실시예에서, 상기 생체 광자성 조성물 및 활성화 광의 다중 적용이 이루어진다. 일부 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물 또는 조직이 적어도 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 활성화광에 노출된다. 일부 구체예에 있어서, 활성화광의 노출, 또는 연조직에 투여된 신규한 생체 광자성 조성물 이전에 국소 생체 광자성 조성물의 신규한 적용

이 적용된다.

- [0132] 방법은 필요에 따라 반복될 수 있다. 예를 들어, 조직 필러 매질이 생분해성 재료인 특정한 구체예에 있어서, 방법은 조직 필러 매질의 완전한 분해에 근접하게 또는 이후에 반복될 수 있다. 조직 필러 매질 분해 시간은 필러 매질의 형태 및 점도 등과 같은 그의 고유한 분해 특성, 연조직 중의 필러의 양, 연조직 내의 그의 위치 및 조직의 깊이에 의존적이다. 본 발명의 특정한 구체예에 따른 방법의 반복의 기간은 약 2개월 내지 약 24개월까지의 범위일 수 있다. 특정한 구체예에 있어서, 형광단은 조사 이후에 분해되지 않으며, 이 경우에 조성물은 광퇴색될 때까지 재-조사될 수 있다.
- [0133] 방법은 일단 조성물이 투여되면 영역을 마사지하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0134] 표피 및 진피는 각각 피부의 제1 및 제2 층이다. 진피는 피부의 구조적 요소, 결합 조직을 포함한다. 기능이 서로 상이한 다양한 유형의 결합 조직이 존재한다. 엘라스틴 섬유는 피부에 이의 탄성을 제공하며, 콜라겐은 피부에 이의 강도를 제공한다.
- [0135] 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.
- [0136] 피부의 노화에는 피부에 대한 유의미한 생리학적 변화가 따른다. 새로운 피부 세포의 생성이 느려지고, 진피/표피 연결부의 표피능이 평탄화 된다. 엘라스틴 섬유의 개수가 증가하는 반면, 이들의 구조 및 응집성이 감소한다. 또한 콜라겐의 양 및 진피의 두께는 피부의 노화와 함께 감소한다.
- [0137] 콜라겐은 피부의 세포와 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.
- [0138] 피부의 생리학적 변화는 자연 노화(chronological aging), 내인성 노화 및 광 노화로서 종종 지칭되는 현저한 노화 증상을 초래한다. 피부는 더욱 건조가 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), 건조 피부(가려울 수 있음), 피부를 식히기에 충분한 땀을 흘리지 못함, 원치 않는 얼굴의 털, 주근깨, 검버섯, 거미 정맥, 거칠고 가죽 같은 피부, 당졌을 때 사라지는 미세 주름, 늘어진 피부, 및 얼룩진 안색을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0139] 상기 진피/표피 연결부는 진피 내 하부에 있는 세포와 기질로부터 표피 중의 각질세포(keratinocyte)를 분리하는 기저막이다. 이러한 막은 두 개의 층, 즉 각질세포와 접촉하고 있는 기저판, 및 세포와 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.
- [0140] 라미닌은 기저막에만 존재하는 당단백질이다. 이는 비대칭 교차 형태로 배열되며 이황화결합에 의해 함께 유지되는 3개의 폴리펩티드쇄(α , β 및 γ)로 구성되어 있다. 상기 3개의쇄는 라미닌-1 및 라미닌-5를 비롯하여 라미닌에 대해 12개의 상이한 동형 단백질을 초래하는 상이한 아형으로 존재한다.
- [0141] 진피는 VII형 콜라겐 피브릴에 의해 기저막의 각질세포에서 α -인테그린 및 기타 단백질로 이루어진 각질세포상에 위치한 특정한 연결점인 반교소체(hemidesmosome)에 부착되어 있다. 라미닌, 특히 라미닌-5는 각질 세포 내의 반부착 막관통 단백질 및 VII형 콜라겐 사이에서 실질적인 부착점(anchor point)을 구성한다.
- [0142] 라미닌-5의 합성 및 VII형 콜라겐의 발현은 노화된 피부에서 감소하는 것으로 입증되었다. 이는 진피와 표피 사이의 접촉의 상실을 야기하며, 피부가 탄성을 잃어 늘어지게 된다.
- [0143] 일반적으로 표정 주름이라고 언급되는 다른 형태의 주름은 특히 진피 중에서의 회복력의 상실을 요구하는 데, 그 이유는 얼굴 표정을 형성하는 얼굴 근육이 피부에 스트레스를 가하는 경우에 피부가 더 이상 그의 초기 상태로 돌아갈 수 없어 표정 주름이라는 결과를 가져오기 때문이다.
- [0144] 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, 당졌을 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. 게다가, 본 발명의 조성물 및 방법은 명도 및 감촉을 향상시키고, 구멍 크기를 감소시키고, 피부를 팽팽하게 하는 것에 의하는 것과 같은 피부의 미용용 외양을 향상시킬 수 있다.

[0145] 본 발명의 생체 광자성 물질들 및 방법들은 상처 치료, 상처 치유 촉진, 조직 수복 촉진 및/또는 운동 기능(예, 관절 운동) 개선을 비롯한 미용술 감소에 사용될 수도 있다. 본 발명의 생체 광자성 물질들 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, 트라우마 또는 수술에 의해 유도된 상처, 화상, 당뇨병 또는 정맥 부전에 연결된 궤양, 치주염과 같은 상태에 의해 유도된 상처)을 들 수 있으며, 상기 부상은 다양한 특징을 갖는다. 소정의 실시예들에서, 본 발명은, 예를 들어 화상, 절개, 절제, 병변, 열상, 찰과상, 천공 또는 관통창, 외과적 창상, 타박상, 혈종, 압박 손상, 충상, 창(sore) 및 궤양을 치료하고 및/또는 이들의 치유를 촉진하기 위한 생체 광자성 물질들 및 방법들을 제공한다.

[0146] 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(당뇨성 발) 궤양 및 혈관(정맥 또는 동맥) 궤양으로 분류될 수 있다.

[0147] 예를 들어, 본 발명은 당뇨병 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 진전된 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. 소정의 실시예들에서, 만성 상처를 치료하는 생체 광자성 물질들 및 방법들이 본원에서 제공되며, 이때 상기 만성 상처는 신경계 및/또는 혈관계 당뇨 합병증으로 인해 당뇨병 족부 궤양 및/또는 궤양화를 특징으로 한다.

[0148] 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 압박 궤양은, 예를 들어 침대에 누워있고, 휠체어에 앉아있고 및/또는 장기간 동안 깁스(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 융기부에서 나타나거나, 발뒤꿈치에 나타난다.

[0149] 본 발명의 생체 광자성 물질 및 방법에 의해 치료될 수 있는 부가적인 유형의 상처로는 여기에 참조로 포함되는 미국 공개특허 제20090220450호에 기술된 것이 포함된다.

[0150] 상처 치유 공정에는 3개의 별개의 단계가 존재한다. 첫째, 상처가 생긴 순간으로부터 최초 2일 내지 5일이 될 때까지 기간에 전형적으로는 일어나는 염증 단계에서는 혈소판이 응집하여 파립구를 침착시켜, 피브린 침착을 촉진하고 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.

- [0151] 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.
- [0152] 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.
- [0153] 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 윤생(whorl)을 함유한다.
- [0154] 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.
- [0155] 본 발명의 생체 광자성 조성물 및 방법은 실질적으로 균일한 상피화 형성을 촉진하고; 콜라겐 합성을 촉진하고; 제어된 위축을 촉진하고/하거나; 흉터 조직의 형성을 감소시킴으로써 상처 치유를 촉진한다. 소정의 실시예들에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 실질적으로 균일한 상피화 형성을 촉진함으로써 상처 치유를 촉진할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 콜라겐 합성을 촉진한다. 일부 기타 실시예에서, 본 발명의 생체 광자성 조성물들 및 방법들은 제어된 위축을 촉진한다. 특정한 구체예에 있어서, 본 발명의 생체 광자성 조성물 및 방법은, 예를 들어 흉터 조직의 형성을 감소시키거나 상처 봉합 과정을 가속화함으로써 상처 치유를 촉진한다. 특정한 구체예에 있어서, 생체 광자성 조성물은 흉터 교정을 최적화하기 위해 상처 봉합 동안 또는 이후에 사용될 수 있다.
- [0156] 생체 광자성 조성물은 1주에 1회의 규칙적인 간격으로, 또는 의사가 적절하다고 간주하는 간격으로 적용될 수 있다. 달리, 일단 투여되면, 생체 광자성 조성물은 발색단의 소진까지 규칙적인 간격으로 광활성화될 수 있다.
- [0157] 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.
- [0158] 일부 경우에 있어서, 여기에서 정의된 바와 같은 생체 광자성 조성물의 투여의 빈도는 초기에 투여되는 필러의 형태 및/또는 양에 의존적일 수 있다. 필러는 그의 두께, 점도 및 탄성에 따라 가능한 한 이르게는 수 개월에 그리고 가능한 한 늦게는 2년에 재-투여될 수 있다. 보통 말하는 그런, 단위 시간 당 투여의 문제는 필러의 형태, 위치, 조직-부위의 깊이 및 투여된 양에 의존적일 수 있다.
- [0159] 본 발명은 또한 임의의 본 발명의 조성물을 제조하고/하거나 적용하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 본 발명의 생체 광자성 조성물을 포함하는 용기를 포함할 수 있다. 용기는 광 불투과성이고, 기밀이고/이거나 누수에 대해 저항성을 가질 수 있다. 예시적인 용기들로는 주사위, 병 또는 파우치(pouch)를 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질 및 발색단 조성물이 분리된 용기 내에 제공되어 투여 직전에 사용자에게 의해 혼합되도록 한다. 일부 구체예에 있어서, 조직 필러 매질 및 발색단 조성물은 단일의 사전-혼합된 조성물로 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 키트는 휴대용 주사 기구를 포함한다.
- [0160] 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.

[0161] 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.

[0162] 상기 키트의 소정의 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.

[0163] 소정의 실시예들에서, 상기 키트는 하나 이상의 도파관하나 이상의 도파관을 더 포함할 수 있다.

[0164] 특정한 구체예에 있어서, 키트는 그의 내용이 여기에 참조로 포함되는 WO 2010/051636, WO 2010/051641 및 WO 2013/155620 중의 임의의 하나에 기술된 바와 같은 국소 생체 광자성 조성물을 더 포함할 수 있다.

[0165] 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.

[0166] 실시예

[0167] 하기 실시예들은 본 발명의 실행을 설명하기 위해 주어진다. 그것들은 본 발명의 전체 범위를 제한하거나 한정하는 것을 의도하지 않는다.

[0168] 실시예 1

[0169] 형광단 및 진피 필러를 포함하는 본 발명에 따른 조성물이 제조되었다. 진피 필러 및 형광단의 하기 조합이 사용되었다:

[0170] 1) JUVEDERM VOLBELLA + 플루오레세인 + 에오신 Y;

[0171] 2) JUVEDERM VOLBELLA + 에오신 Y + 에오신 B;

[0172] 3) JUVEDERM VOLBELLA + 에오신 Y;

[0173] 4) JUVEDERM VOLUMA + 플루오레세인 + 에오신 Y;

[0174] 5) JUVEDERM VOLUMA + 에오신 Y;

[0175] 6) JUVEDERM VOLUMA + 에오신 Y + 에오신 B;

[0176] 7) ESTHELIS + 에오신 Y + 플루오레세인;

[0177] 8) FORTELIS + 에오신 Y + 플루오레세인;

[0178] 9) PERLANE[®]+플루오레세인 + 에오신 Y;

[0179] 10) PERLANE[®]+에오신 Y + 에오신 B;

[0180] 11) PERLANE[®]+에오신 Y;

[0181] 12) RESTYLANE[®]+플루오레세인 + 에오신 Y;

[0182] 13) RESTYLANE[®]+에오신 Y + 에오신 B; 및

[0183] 14) RESTYLANE[®]+에오신 Y.

[0184] 예를 들어, 조성물 7) 및 8)은 다음과 같이 제조되었다:

[0185] 7) 0.75g FORTELIS가 9.38 ml 에오신 Y (9.6 mg/ml) 및 9.38 ml 플루오레세인 (9.6 mg/ml)과 혼합되어 에오신 Y의 최종 농도가 0.012%이고 플루오레세인의 최종 농도가 0.012%이다.

[0186] 8) 0.75g ESTHELIS가 9.38 ml 에오신 Y (9.6 mg/ml) 및 9.38 ml 플루오레세인 (9.6 mg/ml)과 혼합되어 에오신

Y의 최종 농도가 0.012%이고 플루오레세인의 최종 농도가 0.012%이다.

[0187] 실시예 2

[0188] I형 및 III형 콜라겐 유전자 발현 수준에 대한 진피 필러-매개 효과를 인간 진피 섬유아세포 (DHF)에서 평가하였다. 진피 필러 겔을 시험관내에서 평가하여 콜라겐합성에 대한 이의 잠재적 효과를 평가하였다. 콜라겐은 피부 세포의 기질 (ECM)의 필수 구성성분이고 콜라겐 합성의 증가는 피부 회생에 이롭다.

[0189] JUVEDERM VOLUMA (VB), JUVADERM VOLBELLA (V15), RESTYLANE[®] (RL), ESTHELIS (EB) and a mixture of JUVADERM VOLBELLA (V15), RESTYLANE[®] (RL) and ESTHELIS (EB) (Gel A)가 본 연구에서 진피 필러로 사용되었다. 콜라겐 합성에 대한 진피 필러의 효과를 인간 진피 섬유아세포(DHF)에서 시험하였다. I형 및 III형 콜라겐 mRNA를 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응(qRT-PCR)으로 정량하였다. DHF를 유리 바닥 접시 상에서 배양시켰다. 진피 필러 겔을 유리 접시의 다른 면 상에 적용시키고 (2mm 두께) 5분 (300초) 동안 5cm 거리에서 청색 가시광 (KLOX THERA[™] 램프)을 사용하여 조사하였다. 시험된 진피 필러 겔은 에오신 Y 단독 또는 에오신 Y 및 플루오레세인 (각각 0.011%)의 조합을 포함하였다. 발색단을 수반하지 않는 진피 필러 겔을 대조로 사용하였다.

[0190] DHF를 또한 겔을 수반하지 않고 광단독으로 처리하여 콜라겐 발현 패턴에 대한 청색광 조사의 효과를 평가하였다. 조사 16시간 후, RNA 추출을 위하여 세포를 수집하고 cDNA 합성을 수행하였다. 서로 다른 조건 하에서의 콜라겐 mRNA 수준을 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응으로 평가하였다. TGF β1 (5 ng/ml)을 사용하여 콜라겐 유전자 발현을 촉발시키고 모든 실험에서 양성 대조로 사용하였다. 결과는 미처리된 대조군과 비교한 배양 mRNA 발현 수준으로 제공되었다.

[0191] 데이터를 표 1에 요약하였다.

표 1

[0192] 미처리된 대조군과 비교한 처리 16시간 후의 DHF 중의 I형 및 III형 콜라겐 mRNA 발현.

진피 필러 겔	I형 콜라겐 mRNA	III형 콜라겐 mRNA
광 (KLOX Thera [™] 등)	1.62	1.55
VB + 무 발색단	0.46	1.1
VB + 에오신 Y	2.48	1.16
V15 + 무 발색단	0.47	1.58
V15 + 에오신 Y	1.7	1.2
V15 + 에오신 Y + 플루오레세인	0.74	1.7
RL + 무 발색단	1.17	0.75
RL + 에오신 Y	1	0.8
RL + 에오신 Y + 플루오레세인	1.6	0.98
EB + 무 발색단	1.29	1.46
EB + 에오신 Y + 플루오레세인	1.13	1.64
Gel A + 무 발색단	2.3	1.57
Gel A + 에오신 Y + 플루오레세인	2.9	2.33

[0193] Gel A + 에오신 Y + 플루오레세인이 미처리된 대조군에 비하여 I형 및 III형 콜라겐 유전자 발현 (각각 2.9 및 2.33 이하의 배양 증가함)에 대한 양성 효과를 나타내었다. 흥미롭게도, I형 및 III형 콜라겐 유전자 발현의 약간의 유도가 또한 Gel A 무 발색단 시험 샘플 (각각 2.3 및 1.57)에 대하여 관측되었으며, 이는 DHF에 대한 영향을 가하여 콜라겐 mRNA 발현을 야기하는 청색광을 전달하는 Gel A의 보다 높은 능력에 기여될 수 있다.

[0194] EB, RL 및 V 15 (Gel A)를 포함하는 조직 필러 매질이 개별적으로 적용된 조직 필러 매질에 대한 것과 마찬가지로 광 단독과 비교하여 더 높은 수준으로 DHF 중의 I형 콜라겐 mRNA 발현을 자극하였다. 발색단의 부재 중의 Gel A와 비교하는 경우, 발색단이 첨가된 경우에 DHF 중의 I형 콜라겐 및 III형 콜라겐 mRNA 발현의 자극이 증가되었다.

[0195] 실시예 3

[0196] 이 기술이 멸균 조건 하에서 수행되었다. 상순 영역 중의 피부를 클로르헥시딘 0.5% (또는 유사한 소독제)로 세정하였다. 그때, HA 필러로의 느린 진피 또는 피하 주사를 취하였다. 각 영역을 넘칠 만큼 넣지 않도록 주의하

였다. 주사의 종결 이후, 영역을 부드럽게 마사지하여 소정의 결과를 달성하도록 하였다. 발색단 겔을 적용하고 영역을 LED 광을 사용하여 상순의 각 영역 당 5분의 기간 동안 조사하였다. 광으로의 처리 이후, 겔을 염수 수건(saline wipe)으로 제거하였다.

[0197] 실시예 4

[0198] 형광단 및 히알루론산을 포함하는 진피 필러를 포함하는 본 발명에 따른 조성물이 환자의 얼굴 상의 주름 아래로 경피로 주사될 수 있다. 조성물이 형광단의 흡수 스펙트럼과 중첩되는 광으로 조사되어 원위처에서형광단을 광활성화시킬수있다. 형광단은 주변 연조직에 형광을 방출할 수 있다.

[0199] 실시예 5

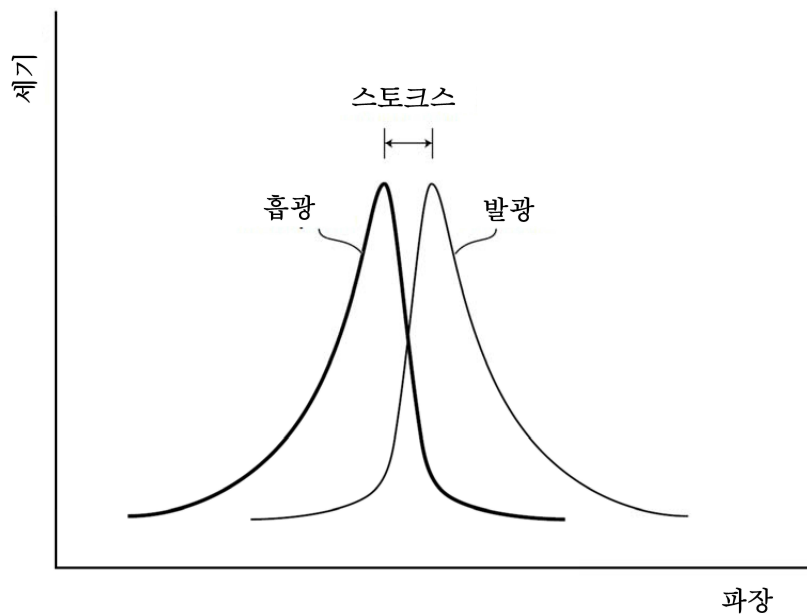
[0200] 형광단 및 히알루론산을 포함하는 진피 필러를 포함하는 본 발명에 따른 조성물이 환자의 얼굴 상의 주름 아래로 경피로 주사될 수 있다. 국소 생체 광자성 조성물의 박층이 주사된 조성물 바로 위로 주름 상에 위치될 수 있다. 국소 조성물이 국소 조성물 중의 형광단의 흡수 스펙트럼과 중첩하는 광으로 조사되어 형광단을 광활성화시킬 수 있고 이 형광단이 본 발명의 주사된 조성물 내의 형광단의 흡수 스펙트럼과 중첩할 수 있는 방출 스펙트럼을 갖는 광을 방출하도록 할 수 있다. 형광단은 주변 연조직에 형광을 방출할 수 있다.

[0201] 비록 본 발명이 그의 특징한 구체예와 연계하여 기술되었으나, 추가의 변형이 가능하고 본 출원이 일반적으로 본 발명의 원리에 따라 그리고 본 발명으로부터의 그러한 이탈이 본 발명이 속하는 기술분야 내에서 공지 또는 관행의 범위 이내에 속하는 것으로 그리고 이하에서 규정되는 필수적인 특징들에 적용될 수 있는 것으로, 그리고 첨부된 특허청구범위의 관점에 따르는 것을 포함하여 본 발명의 임의의 변경, 사용 또는 적용을 커버하도록 의도되는 것임은 이해될 수 있을 것이다.

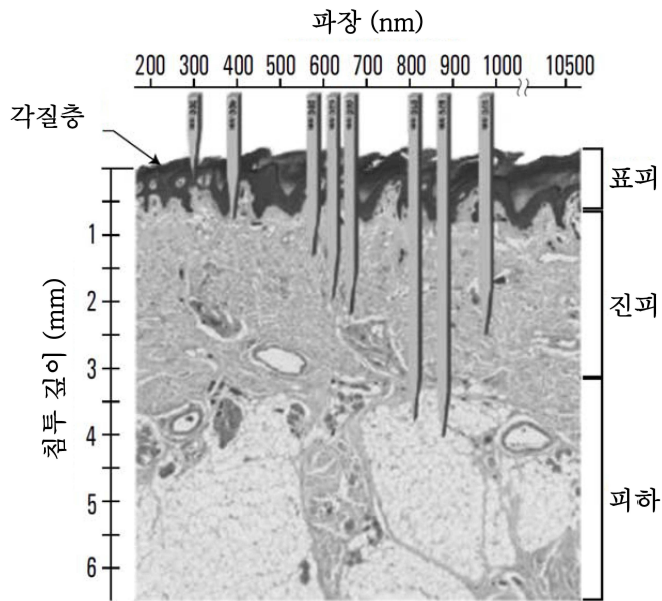
[0202] 상세한 설명에서 언급된 모든 문헌은 여기에 참조로 포함된다.

도면

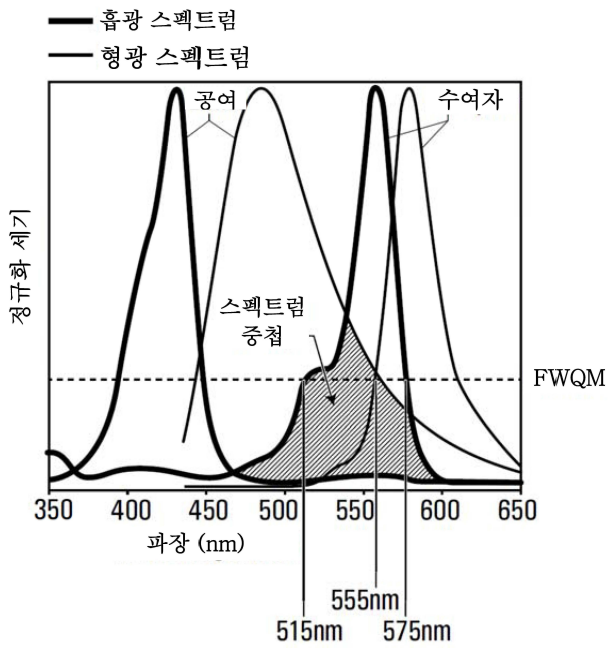
도면1



도면2



도면3



도면4

