



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106714837 B

(45) 授权公告日 2021.04.16

(21) 申请号 201580030984.0

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2015.06.09

A61K 41/00 (2020.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 33/40 (2006.01)

申请公布号 CN 106714837 A

A61K 31/327 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.05.24

A61K 47/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/06 (2006.01)

62/009,869 2014.06.09 US

A61K 8/86 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/04 (2006.01)

2016.12.09

A61K 8/22 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 8/38 (2006.01)

PCT/CA2015/050530 2015.06.09

A61K 8/49 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61Q 19/00 (2006.01)

W02015/188271 EN 2015.12.17

A61Q 17/00 (2006.01)

(73) 专利权人 广东科洛克生物医药集团有限公司

A61P 17/02 (2006.01)

地址 511458 广东省广州市沙区珠江街南江二路6号自编8栋6层603房(仅限办公)

A61P 17/06 (2006.01)

(72) 发明人 R·皮耶尔加利尼 N·卢皮斯

A61P 31/04 (2006.01)

E·德维米 E·德罗齐埃

A61P 31/10 (2006.01)

A·切尼特

A61P 31/12 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京崇智知识产权代理有限公司 11605

(56) 对比文件

CN 1224424 C, 2005.10.26

代理人 任小燕 何海英

CN 1224424 C, 2005.10.26

CN 102300587 A, 2011.12.28

CN 102731981 A, 2012.10.17

CN 102146200 A, 2011.08.10

审查员 郑召磊

权利要求书1页 说明书27页 附图4页

(54) 发明名称

热固性生物光子组合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了可用于光疗法的热固性生物光子组合物和方法。具体而言,本发明的热固性生物光子组合物包含嵌段共聚物和至少一种溶解在嵌段共聚物中的生色团。本发明的热固性生物光子组合物和方法用于促进伤口愈合、皮肤更新,以及治疗痤疮和各种其它皮肤病。

CN

106714837 B

1. 一种热固性生物光子组合物,其包含浓度大于20%重量/体积的组合物的嵌段共聚物,和溶解在嵌段共聚物内的咕吨染料,所述嵌段共聚物为普朗尼克F-127,所述咕吨染料为曙红Y和荧光素的组合,所述咕吨染料的存在量为0.001-3%重量/体积的所述热固性生物光子组合物,所述热固性生物光子组合物在22℃为液体形式,并且当加热至高于23℃时热固化。

2. 权利要求1的热固性生物光子组合物,其中所述咕吨染料具有在400nm至750nm范围内的峰值吸收或峰值发射波长。

3. 权利要求1的热固性生物光子组合物,进一步包含稳定剂,所述稳定剂选自明胶、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素(CMC)。

4. 权利要求1的热固性生物光子组合物,其进一步包括氧化剂。

5. 权利要求4的热固性生物光子组合物,其中所述氧化剂选自过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰。

6. 权利要求1的热固性生物光子组合物在制备用于治疗目标皮肤组织的药物中的用途,包括:

将权利要求1的热固性生物光子组合物施用在目标皮肤组织上;以及

用具有由所述咕吨染料吸收的波长的光照射所述热固性生物光子组合物;

其中所述用途包括促进所述皮肤组织的治疗。

7. 权利要求6的用途,其中所述治疗包括治疗选自痤疮、湿疹、牛皮癣和皮炎的皮肤病。

8. 权利要求1-5任一项的热固性生物光子组合物在制备用于治疗伤口的药物中的用途,包括:

将权利要求1的热固性生物光子组合物施用在目标皮肤组织上;以及

用具有由所述咕吨染料吸收的波长的光照射组合物;

其中所述用途包括促进伤口愈合。

9. 权利要求6的用途,其中所述热固性生物光子组合物在照射后清除。

10. 权利要求6的用途,其中所述热固性生物光子组合物在照射后留在原位。

11. 权利要求6的用途,其中所述热固性生物光子组合物被照射,直到所述咕吨染料被至少部分地光漂白。

12. 权利要求6的用途,其中所述皮肤治疗包括促进皮肤更新。

13. 权利要求8的用途,其中所述用途包括治疗或预防疤痕形成。

热固性生物光子组合物及其用途

背景技术

[0001] 最近,光疗法(phototherapy)被认为在医学和美容领域应用广泛,包括用于手术、治疗和诊断。例如,光疗已经发展用于治疗侵袭力减弱的癌症和肿瘤,作为抗微生物处理对目标部位进行消毒,促进伤口愈合,及用于面部皮肤更新(rejuvenation)。

[0002] 光动力疗法(photodynamic therapy)是一种光疗法,涉及向目标组织施用光敏剂,然后在规定时间段(在此期间光敏剂被目标组织吸收)后,将目标组织暴露于光源。然而,这种疗法通常伴随不期望的副作用,包括对患者的全身或局部毒性或损害非目标组织。此外,例如,由于施用到目标组织内的光敏剂选择性较差,这种现有疗法的疗效通常较低。

[0003] 本发明的目的是提供用于光疗法的改善的组合物和方法。

发明内容

[0004] 本发明提供了可用于光疗法的热固性生物光子组合物和方法。

[0005] 从一方面,本发明的热固性生物光子组合物包含嵌段共聚物和至少一种溶解(dissolve)或增溶(solubilize)在共聚物内的生色团。

[0006] 从另一方面,本发明提供了一种热固性生物光子组合物,其包含嵌段共聚物和至少一种溶解在共聚物内的生色团,其中嵌段共聚物以组合物在接触人或动物组织1分钟内可热固化或热凝胶化的浓度存在于组合物中。在某些实施方案中,组合物可在约5秒、约10秒、约15秒、约20秒、约25秒、约30秒、约35秒、约40秒、约45秒、约50秒、约55秒、约70秒、约80秒、约90秒、约100秒、约110秒或约120秒内热固化或热凝胶化。在某些实施方案中,组合物在与目标组织接触时可热固化或热凝胶化。在某些实施方案中,组合物在室温(例如22°C)为液体形式,并且当加热至或高于23°C、24°C、25°C、26°C、27°C、28°C、29°C、30°C、31°C、32°C、33°C、34°C、35°C、36°C、37°C、38°C、39°C或40°C时热固化。在某些实施方案中,嵌段共聚物以约21%、22%、23%、24%或25%重量/体积的组合物的浓度存在于组合物中。在某些实施方案中,嵌段共聚物是泊洛沙姆(poloxamer),诸如普朗尼克(Pluronic)F127,其以大于20重量%、诸如21重量%、22重量%、23重量%、24重量%或25重量%的重量/体积的组合物的浓度存在于组合物中。有利地,在这些浓度,组合物在室温为液体形式,并且在体温与皮肤接触时或之后凝胶化。

[0007] 从另一方面,本发明提供了一种热固性生物光子组合物,其包含嵌段共聚物和至少一种溶解在共聚物内的生色团,其中嵌段共聚物是泊洛沙姆,诸如普朗尼克F127,并且其中嵌段共聚物以大于20重量%的浓度存在于组合物中。

[0008] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,嵌段共聚物包含至少一个(PEG)-(PPG)的序列。在另一个实施方案中,嵌段共聚物具有式(PEG)-(PPG)-(PEG)。在另一个实施方案中,嵌段共聚物是泊洛沙姆诸如普朗尼克F127。

[0009] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,嵌段共聚物包含至少一个(PEG)-(PLA)的序列。在一些实施方案中,嵌段共聚物包含至少一个(PEG)-(PLGA)的序列。在一些实施方案中,嵌段共聚物包含至少一个(PEG)-(PCL)的序列。在另一个实施方案中,嵌段共

聚物是式A-B-A或B-A-B的三嵌段共聚物或泊洛沙姆,其中A是PEG,B是PLA或PLGA或PCL。

[0010] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,至少一种生色团是水溶性的。在前述或下述任一方面的某些实施方案中,至少一种生色团带负电荷。至少一种生色团可为荧光团。在某些实施方案中,生色团可吸收和/或发射光。在一些实施方案中,由生色团吸收和/或发射的光处于可见光范围内。在一些实施方案中,由生色团吸收和/或发射的光具有在约400nm至约750nm范围内的峰值波长。在某些实施方案中,生色团可发射约500nm至约700nm的光。在一些实施方案中,生色团或荧光团是呫咤染料。呫咤染料可选自曙红(Eosin)Y、曙红B、赤藓红(Erythrosine)B、荧光素(Fluorescein)、玫瑰红(Rose Bengal)和宝云母(Phloxin)B。生色团可为一种或多种荧光团的组合,诸如多种呫咤染料。

[0011] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,嵌段共聚物以大于约20%重量/体积的组合物的浓度存在于组合物中。这提供了可在体温热固化的组合物,例如,在施用于人或动物体时。在一些实施方案中,嵌段共聚物以约21%、22%、23%、24%或25%重量/体积的组合物的浓度存在于组合物中。在一些实施方案中,嵌段共聚物以组合物在接触人或动物组织的1分钟内可热固化或热凝胶化的浓度存在于组合物中。在某些实施方案中,嵌段共聚物是泊洛沙姆,诸如普朗尼克F127,其以大于20重量%,诸如21重量%、22重量%、23重量%、24重量%或25重量%的重量/体积的组合物的浓度存在于组合物中。有利地,在这些浓度,组合物在室温为液体形式,并且在体温与皮肤接触时或之后凝胶化。

[0012] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,组合物进一步包括氧化剂。氧化剂可包括过氧化物,诸如过氧化氢、过氧化脲和过氧化苯甲酰,或任何其它氧化剂,其可调节至少一种生色团的光吸收和/或发射性质,或者可在生色团存在下产生氧自由基。

[0013] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,热固性生物光子组合物至少基本上是半透明的。热固性生物光子组合物可为透明的。在一些实施方案中,热固性生物光子组合物在例如400-700nm的可见光范围的半透明度是至少约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在一些实施方案中,当在例如400-700nm的可见光范围内测量时,热固性组合物具有约40-100%、50-100%、60-100%、70-100%、80-100%或90-100%的透光率。在不存在至少一种生色团的情况下,可测量通过热固性生物光子组合物的透光率。在前述或下述任一方面的某些实施方案中,热固性生物光子组合物在施用于皮肤或伤口时具有约0.1mm至约50mm、约0.5mm至约20mm、约1mm至约10mm,或约1mm至约5mm的厚度。

[0014] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,热固性生物光子组合物进一步包含稳定剂。稳定剂可选自明胶、HEC和CMC或任何其它增稠剂。

[0015] 本发明的热固性生物光子组合物可用于组织的美容或医学治疗。在一些实施方案中,美容治疗包括皮肤更新、皮肤调理和/或促进胶原蛋白合成。在一些实施方案中,医学治疗包括伤口愈合或组织修复、皮肤病症诸如痤疮、湿疹、牛皮癣或皮炎的治疗,包括预防或减少疤痕形成,和/或预防或治疗细菌、病毒或真菌感染。在一些实施方案中,热固性生物光子组合物用于调节炎症、调节胶原蛋白合成或用于促进血管生成。

[0016] 本发明还提供用于生物光子治疗的方法,其包括将本发明的热固性生物光子组合物施用于目标组织及用光照射所述组合物。

[0017] 因此,从一个方面,本发明提供了用于皮肤病的生物光子治疗的方法,其中该方法包括在目标皮肤组织上或上方施用热固性生物光子组合物,其中热固性生物光子组合物包

含至少一种溶解在嵌段共聚物内的生色团；以及用具有与至少一种溶解在热固性生物光子组合物内的生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物；其中该方法促进所述皮肤病的愈合。皮肤病可选自痤疮、湿疹、牛皮癣或皮炎。

[0018] 从另一方面，本发明提供了用于痤疮的生物光子治疗方法，其包括：在目标皮肤组织上或上方施用热固性生物光子组合物，其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物内的生色团，以及用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物；其中该方法治疗痤疮。

[0019] 从另一方面，本发明提供了一种用于伤口愈合的生物光子治疗方法，其包括：在目标皮肤组织上或上方施用热固性生物光子组合物，其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物内的生色团，以及用具有与至少一种生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物；其中该方法促进伤口愈合。

[0020] 另一方面，本发明提供一种促进皮肤更新的方法，其包括：在目标皮肤组织上或上方施用热固性生物光子组合物，其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物内的生色团；以及用与至少一个生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物；其中所述生物光子组合物发射荧光，其波长和强度能促进皮肤更新。

[0021] 从另一方面，本发明提供了用于预防或治疗疤痕形成的方法，其包括：在目标皮肤组织上或上方施用热固性生物光子组合物，其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物内的生色团，以及用具有与至少一个生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射所述生物光子组合物；其中该方法减少疤痕形成。

[0022] 优选地，组合物在施用到目标皮肤组织上后约1分钟内热固化或热凝胶化。在一些实施方案中，组合物在施用到目标皮肤组织上的50秒、40秒、30秒、20秒、10秒或5秒内热固化或热凝胶化。

[0023] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中，热固性组合物在照射之后保留在原位，例如用于重新照射。在前述或下述任一方面的某些实施方案中，在治疗时间后清除热固性组合物。通过降低组合物的温度并擦拭或浸泡液体组合物，通过使组合物的相变为液相可将组合物清除。

[0024] 在一些实施方案中，生色团在照射期间或之后至少部分地光漂白。在某些实施方案中，生物光子组合物被照射，直到生色团至少部分地光漂白。

[0025] 在一些实施方案中，施用热固性组合物包括将组合物喷雾到目标皮肤组织上。在某些实施方案中，热固性组合物处于液相，同时在与皮肤接触时或之后被喷雾和凝胶化。

[0026] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中，光具有约400nm至约750nm的峰值波长。光可具有约400nm至约500nm的峰值波长。

[0027] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中，光来自诸如灯的直射光源。灯可为LED灯。在某些实施方案中，光来自环境光源。

[0028] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中，所述热固性组合物用直射光源照射约1分钟至大于75分钟、约1分钟至约75分钟、约1分钟至约60分钟、约1分钟至约55分钟、约1分钟至约50分钟、约1分钟至约45分钟、约1分钟至约40分钟、约1分钟至约35分钟、约1分钟至约30分钟、约1分钟至约25分钟、约1分钟至约20分钟、约1分钟至约15分钟、约1分钟至约10分钟、或约1分钟至约5分钟。

[0029] 从另一方面,本发明提供了上述热固性组合物的用途:用于组织修复;用于伤口愈合;用于预防或治疗疤痕;用于皮肤更新;用于治疗皮肤病,诸如痤疮、湿疹、牛皮癣或皮炎;用于调节炎症;用于调节血管生成;用于调节胶原蛋白合成;或用于治疗细菌、病毒或真菌感染。

[0030] 从另一方面,本发明提供了一种容器,其包含用于保持热固性生物光子组合物的腔室和与腔室连通的出口,该出口用于从容器中排出生物光子组合物,其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物中的生色团。借助于容器,热固性组合物可喷雾到目标组织上并在与组织接触时热固化。

[0031] 在一些其它实施方案中,本发明定义的热固性生物光子组合物具有在约-3至-0.1、约-2至约-0.1范围内、或约-0.2、-0.3、-0.4、-0.5、0.6、-0.7、-0.8或-0.9的凝胶化指数。如本发明所用,表述“凝胶化指数”是指热固性生物光子组合物的凝胶化速率或凝固速率。凝胶化速率通过确定热固性生物光子组合物在23℃和25℃,或在25℃和27℃,或在27℃和29℃,或在29℃和31℃,或在31℃和33℃,或在33℃和35℃,或在35℃和37℃凝胶化所需的时间来获得,并且得到两个温度点的凝胶化速率。

附图说明

[0032] 参考与以下相关的描述,将更好地了解本发明的其它方面和优点,其中:

[0033] 图1示出了根据本发明的一个实施方案的在0-5分钟照射期间的热固性生物光子组合物的光发射光谱。

[0034] 图2示出根据本发明的一个实施方案在用图1的生物光子热凝胶照射之后TGF-β刺激的DHF细胞中的胶原蛋白产生。

具体实施方式

[0035] (1) 概述

[0036] 本发明提供热固性生物光子膜及其用途。使用这些组合物的生物光子疗法将热固性组合物与由照射组合物时产生的荧光引起的光生物刺激的有益效果组合。此外,在某些实施方案中,使用本发明的热固性生物光子组合物的光疗法将,例如,通过例如促进胶原蛋白合成更新皮肤;促进伤口愈合或组织修复;预防或治疗疤痕;治疗皮肤病,诸如痤疮、湿疹、牛皮癣或皮炎;或治疗牙周炎。

[0037] (2) 定义

[0038] 在继续进一步详细描述本发明之前,应该理解的是,本发明并不限于具体的组合物或工艺步骤,因为这些都可能变化。必须指出的是,正如本说明书和所附权利要求书中使用的那样,除非上下文清楚显示,否则,单数形式“一”、“一个”及“该”包括复数指示对象。

[0039] 本发明中给出数值或范围时使用的术语“约”是指数值或范围与给出的数值或范围的差别在20%以内,优选在10%以内及更优选在5%以内。

[0040] 这里方便地指出,本发明中使用的“和/或”将被视为具体公开了两种指定特征或组分的每一种特征或组分,两者可同时兼具或者单独具有。例如,“A和/或B”将被视为具体公开了(i) A、(ii) B和(iii) A和B中的每一种,就像每一种在本发明中单独列出一样。

[0041] “生物光子性”是指在生物学相关背景中产生、操作、检测和应用光子。换句话说,

生物光子组合物主要是由于光子的产生和操作而施加其生理效应。

[0042] “热固性”是指可自发地(例如在与目标组织接触时)或在暴露于某种形式的能量(例如,热量)之后经历至固体或半固体状态(例如,凝胶)的相变的液体组合物。热能可通过与暖体接触或由光源提供。在一些实施方案中,到固体或半固体状态的相变可在与处于比环境温度更高的温度的组织接触时发生。术语“热固性(thermosetting)”和“热胶凝化(thermogelling)”在本发明中可互换使用。术语“热固化(thermoset)”和“热凝胶化(thermogel)”在本发明中也可互换使用。

[0043] “局部施用”或“局部使用”是指应用于身体表面,诸如皮肤、粘膜、阴道、口腔、内部手术伤口部位等。

[0044] 在本发明中,术语“生色团”和“光活化剂”可互换使用。生色团是指在受到光照射时能够吸收光的化合物。生色团容易光致激发,并且将其能量传递给其它分子或作为光(例如荧光)发射。

[0045] “光漂白”或“光致漂白”是指生色团的光化学破坏。生色团可完全或部分光漂白。

[0046] 术语“光化光(actinic light)”是指特定光源(例如灯、LED或激光器)发出的且能够被物质(例如,生色团或光活化剂)吸收的光能。在优选的实施方案中,光化光是可见光。本发明使用的术语“光化光”和“光”可互换使用。

[0047] “皮肤更新”是指减少、消除、延缓或逆转皮肤老化的一个或多个征象或通常改善皮肤状态的过程。例如,皮肤更新可包括增加皮肤亮度、缩小毛孔尺寸、减少细纹或皱纹,改善皮肤变薄和透明,改善紧致度,改善皮肤松弛(诸如骨质流失引起的松弛),改善皮肤干燥(可能发痒)、减少或逆转雀斑、老年斑、蜘蛛网状静脉,减少或防止粗糙和革质皮肤的外观、当拉伸时消失的细皱纹,减少松弛皮肤或改善斑点肤质。根据本发明所述,可改善上文所述的一种或多种情况或者可通过本发明的组合物、方法和用途的某些实施方案减少、消除、延缓或甚至逆转一种或多种老化的征象。

[0048] “伤口”指的是任何组织的损伤,包括,例如,急性、亚急性、延缓愈合或难以愈合的伤口以及慢性伤口。伤口的实例可包括开放性伤口和闭合性伤口。伤口包括,例如,截肢、烧伤、切口、切除、损伤、撕裂、擦伤、刺伤或穿透伤、手术伤口、截肢、挫伤、血肿、压伤、溃疡(诸如例如压力性溃疡、糖尿病溃疡、静脉或动脉溃疡)、由牙周炎造成的伤口(牙周发炎)。

[0049] 参考以下对选定实施方案的详细说明(伴有附图说明),本发明主题内容的特征和优点将更为明显。正如将认识到的那样,本发明公开的和要求保护的主题内容可在各个方面作出改动,所有改动都不背离权利要求的范围。因此,附图和说明本质上将被视为阐述性的,而并非限制性的,主题内容的完整范围在权利要求书中给出。

[0050] (3) 热固性生物光子组合物

[0051] 本发明在广义上提供了热固性生物光子组合物和使用这种组合物的方法。生物光子组合物在广义上可通过特定波长的光(例如光子)活化。根据本发明的各种实施方案的热固性生物光子组合物包含嵌段共聚物,其中至少一种生色团溶解在嵌段共聚物中。热固性生物光子组合物中的生色团可通过光活化,其加速光能的分散,这导致光本身具有治疗效果,和/或组合物中包含的其它试剂的光化学活化(例如,当这种化合物存在于组合物中或与组合物接触时加速过氧化物(氧化剂或氧化试剂)的分解过程,这导致形成氧自由基,诸如单线态氧)。

[0052] 当生色团吸收某一波长的光子时,生色团被激发。这是一种不稳定的状态,并且分子将试图返回到基态,释放出多余的能量。对一些生色团来说,当其返回到基态时,最好是以光的形式放出多余的能量。该过程被称为发射荧光。由于转化过程失去能量,与吸收波长相比,所发射的荧光的峰值波长朝更长的波长移动。这种现象被称为斯托克斯频移(Stokes' shift)。在合适的环境中(例如,在生物光子组合物中),许多这种能量被转移给生物光子组合物的其它组分或直接转移到治疗部位。

[0053] 不受理论的约束,人们认为,由光活化生色团发射的荧光由于具有被生物细胞和组织认可的飞秒、皮秒或纳秒发射特性,导致有益的生物调节。此外,发射的荧光具有更长的波长,并且因此比活化光更深地穿透到组织内。采用范围如此宽的波长(某些实施方案中包括穿过组合物的活化光)照射组织,对细胞和组织具有不同的和互补的效果。换句话说,在本发明生物光子组合物中使用生色团以便对组织产生治疗效果。在一个方面,并且不希望受任何特定理论的限制,发射的荧光可通过在导致细菌膜不稳定的电子流中破坏的沉淀而具有机械性质的效果,从而导致细菌膜的结构完整性的丧失。这是这些光活化剂完全不同的应用,与生色团作为简单的染色剂或作为光-聚合的催化剂的用途不同。

[0054] 本发明的热固性光子组合物可具有局部用途。在一些实施方案中,热固性生物光子组合物在它们热固化时是粘性的。这些热固性生物光子组合物的粘性性质使其容易从处理部位清除,并且因此处理更迅速和更不杂乱。一旦热固化,这些热固性生物光子组合物的粘合性性质也可提供较不杂乱的处理。此外,热固性生物光子组合物可限制生色团和组织之间的接触。

[0055] 本发明的热固性组合物被设计成当它们与目标皮肤组织接触时是热固性的。在一些实施方案中,热固性生物光子组合物在32摄氏度或更高温度热固化。在一些实施方案中,组合物在32摄氏度在1分钟内热固化。在其它实施方案中,组合物在32摄氏度在50秒、40秒、30秒、20秒、10秒、5秒或小于5秒内热固化。在其它实施方案中,组合物在与目标组织接触时自发地热固化。

[0056] 这些组合物可根据构成组合物的组分进行描述。另外地或可替代地,本发明的组合物具有功能和结构性质,并且这些性质也可用于定义和描述组合物。下面将对本发明中的生物光子组合物的各个组分,包括生色团、嵌段共聚物和其它任选的组分进行详细说明。

[0057] (a) 生色团

[0058] 合适的生色团可为荧光化合物(或染色剂)(亦称为“荧光染料”或“荧光团”)。也可使用其它染料组或染料(生物学和组织学染料、食品着色剂、类胡萝卜素和其它染料)。合适的光活化剂可为那些通常被视为安全(GRAS)的光活化剂。有利地,皮肤或其它组织不能良好耐受的光活化剂可包括在本发明的热固性生物光子组合物中,如在某些实施方案中,光活化剂溶解在嵌段共聚物内。

[0059] 在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物包含第一生色团,在施用光时,该第一生色团发生部分或完全光漂白。在一些实施方案中,第一生色团在可见光谱范围内的波长处吸收,诸如在波长约为380-800nm、380-700nm、400-800nm或380-600nm处吸收。在其它实施方案中,第一生色团在波长约为200-800nm、200-700nm、200-600nm或200-500nm处吸收。在一个实施方案中,第一生色团吸收波长在约为200-600nm处吸收。在一些实施方案中,第一生色团吸收波长约为200-300nm、250-350nm、300-400nm、350-450nm、400-500nm、

450-650nm、600-700nm、650-750nm或700-800nm的光。

[0060] 本领域的技术人员应该理解的是,具体生色团的光学特性可取决于生色团的周围介质而变化。因此,如本发明所使用的,具体生色团的吸收和/或发射波长(或光谱)对应于本发明的热固性生物光子组合物中测量的波长(或光谱)。

[0061] 本发明所公开的生物光子组合物可包含至少一种其它生色团。组合生色团可通过组合染料分子而增加光吸收,并增强吸收和光-生物调节的选择性。这就创造了产生新的光敏性和/或选择性生色团混合物的几种可能性。因此,在某些实施方案中,本发明的生物光子组合物包含一种以上的生色团。当用光照射这种多生色团组合物时,生色团之间可发生能量转移。该过程被称为共振能量转移,是一种广泛流行的光物理过程,通过该过程,被激发的“供体”生色团(本发明也称为第一生色团)将其激发能转移给“受体”生色团(本发明也称为第二生色团)。共振能量转移的效率和导向性取决于供体和受体生色团的光谱特征。具体而言,生色团之间的能量流动取决于反映吸收光谱和发射光谱相对位置和形状的光谱重叠。更具体而言,要使能量转移发生,供体生色团的发射光谱必须与受体生色团的吸收光谱重叠(图1)。

[0062] 能量转移通过供体发射的减少或淬灭和激发态寿命的减少(也伴随着受体发射强度的增加)而表现出来。为了增强能量转移效率,供体生色团应当具有良好的吸收光子和发射光子的能力。此外,供体生色团的发射光谱与受体生色团的吸收光谱之间重叠越多,供体生色团就越能更好地将能量转移给受体生色团。

[0063] 在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物进一步包含第二生色团。在一些实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约80%、50%、40%、30%、20%或10%的发射光谱。在一个实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少约20%的发射光谱。在一些实施方案中,第一生色团具有与第二生色团的吸收光谱重叠至少1-10%、5-15%、10-20%、15-25%、20-30%、25-35%、30-40%、35-45%、50-60%、55-65%或60-70%的发射光谱。

[0064] 本发明使用的%光谱重叠是指在光谱四分之一最大全宽(FWQM)时测量的供体生色团的发射波长范围与受体生色团的吸收波长范围的重叠百分比。在一些实施方案中,第二生色团在可见光谱范围内的波长处吸收。在一些实施方案中,第二生色团具有比第一生色团的吸收波长相对来说更长的吸收波长,波长在约50-250nm、25-150nm或10-100nm的范围内。

[0065] 第一生色团可以每重量生物光子组合物约0.001-40%的量存在。当存在时,第二生色团可以每重量生物光子组合物约0.001-40%的量存在。在一些实施方案中,第一生色团以每重量生物光子组合物约0.001-3%、0.001-0.01%、0.005-0.1%、0.1-0.5%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%的量存在。在一些实施方案中,第二生色团以每重量生物光子组合物约0.001-3%、0.001-0.01%、0.005-0.1%、0.1-0.5%、0.5-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40%的量存在。在一些实施方案中,生色团或生色团组合的每重量的总重量可为每重量生物光子组合物约0.005-1%、0.05-2%、1-5%、2.5-7.5%、5-

10%、7.5-12.5%、10-15%、12.5-17.5%、15-20%、17.5-22.5%、20-25%、22.5-27.5%、25-30%、27.5-32.5%、30-35%、32.5-37.5%或35-40.001%的量。

[0066] 所使用生色团的浓度可基于生物光子组合物的生物光子活性的期望的强度和持续时间,及基于期望的医学或美容效果来选择。例如,一些染料,诸如咕吨染料达到“饱和浓度”,此后,进一步增加浓度并不能提供显著更高的发射荧光。在饱和浓度之上进一步增加生色团的浓度可减少穿过基质的活化光的量。因此,如果某一应用需要比活化光更多的荧光,则可使用高浓度的生色团。然而,如果在发射荧光和活化光之间要求平衡,则可选择接近或低于饱和浓度的浓度。

[0067] 可用于本发明的热固性生物光子组合物中的合适的生色团包括但不限于以下:

[0068] 叶绿素染料

[0069] 示例性叶绿素染料包括但不限于叶绿素a;叶绿素b;叶绿酸;细菌叶绿素a;细菌叶绿素b;细菌叶绿素c;细菌叶绿素d;原叶绿素;原叶绿素a;两亲叶绿素衍生物1;及两亲叶绿素衍生物2。

[0070] 咕吨衍生物

[0071] 示例性咕吨染料包括但不限于曙红B;曙红B(4',5'-二溴-2',7'-二硝基-荧光素二价阴离子);曙红Y;曙红Y(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子);曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子)甲酯;曙红(2',4',5',7'-四溴-荧光素二价阴离子)p-异丙基苯酯;曙红衍生物(2',7'-二溴-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二溴-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',7'-二氯-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二氯-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',7'-二碘-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(4',5'-二碘-荧光素二价阴离子);曙红衍生物(三溴荧光素二价阴离子);曙红衍生物(2',4',5',7'-四氯-荧光素二价阴离子);曙红;曙红联十六烷基吡啶鎓氯离子对;赤藓红B(2',4',5',7'-四碘-荧光素二价阴离子);赤藓红;赤藓红二价阴离子;赤藓红B;荧光素;荧光素二价阴离子;荧光桃红B(2',4',5',7'-四溴-3,4,5,6-四氯-荧光素二价阴离子);荧光桃B(四氯-四溴-荧光素);荧光桃红B;玫瑰红(3,4,5,6-四氯-2',4',5',7'-四碘荧光素二价阴离子);派洛宁G、派洛宁J、派洛宁Y;罗丹明染料,诸如罗丹明包括4,5-二溴-罗丹明甲酯;4,5-二溴-罗丹明正丁酯;罗丹明101甲酯;罗丹明123;罗丹明6G;罗丹明6G己酯;四溴-罗丹明123;及四甲基-罗丹明乙酯。

[0072] 亚甲基蓝染料

[0073] 示例性亚甲基蓝衍生物包括但不限于1-甲基亚甲基蓝;1,9-二甲基亚甲基蓝;亚甲基蓝;亚甲基紫;溴亚甲基紫;4-碘亚甲基紫;1,9-二甲基-3-二甲基-氨基-7-二乙基-氨基-吩噻嗪;及1,9-二甲基-3-二乙基氨基-7-二丁基-氨基-吩噻嗪。

[0074] 偶氮染料

[0075] 示例性偶氮(或二偶氮-)染料包括但不限于甲基紫、中性红、对位红(颜料红1)、苋菜红(偶氮玉红S)、酸性红(偶氮玉红、食品红3、酸性红14)、诱惑红AC(FD&C 40)、酒石黄(FD&C黄5)、橙黄G(酸性橙10)、丽春红4R(食品红7)、甲基红(酸性红2)及紫脲酸铵-红紫酸铵。

[0076] 在本发明的一些方面,本发明公开的热固性生物光子组合物的一个或多个生色团可独立地选自以下任一生色团:酸性黑1、酸性蓝22、酸性蓝93、酸性品红(Acid fuchsin)、

酸性绿、酸性绿1、酸性绿5、酸性洋红、酸性橙10、酸性红26、酸性红29、酸性红44、酸性红51、酸性红66、酸性红87、酸性红91、酸性红92、酸性红94、酸性红101、酸性红103、酸性品红 (Acid roseine)、酸性品红 (Acid rubin)、酸性紫19、酸性黄1、酸性黄9、酸性黄23、酸性黄24、酸性黄36、酸性黄73、酸性黄S、吖啶橙、吖啶黄、阿尔新蓝、阿尔新黄、醇溶曙红、茜素、茜素蓝2RC、茜素卡红、茜素花青BBS、茜素花青R、茜素红S、茜素红紫、试铝灵、酰胺黑10B、氨基黑 (Amidoschwarz)、苯胺蓝WS、葱蓝SWR、金胺0、Azocanine B、偶氮卡红G、偶氮重氮 (Azoic diazo) 5、偶氮重氮48、天蓝A、天蓝B、天蓝C、碱性蓝8、碱性蓝9、碱性蓝12、碱性蓝15、碱性蓝17、碱性蓝20、碱性蓝26、碱性棕1、碱性品红、碱性绿4、碱性橙14、碱性红2、碱性红5、碱性红9、碱性紫2、碱性紫3、碱性紫4、碱性紫10、碱性紫14、碱性黄1、碱性黄2、比布里希猩红、俾斯麦棕Y、亮结晶猩红6R、钙红、胭脂红、胭脂红酸、天青石蓝B、中国蓝、虫红、Coelestine蓝、铬紫CG、铬变素2R、Chromoxane花青R、刚果corinth、刚果红、棉染蓝、棉红、Croceine猩红、藏花素、结晶丽春红6R、结晶紫、大丽紫、金刚绿B、直接靛兰14、直接蓝58、直接红、直接红10、直接红28、直接红80、直接黄7、曙红B、蓝色曙红、曙红、曙红Y、黄色曙红、Eosinol、伊利石榴红B、铬花青R、赤藓红B、乙基曙红、乙基绿、乙基紫、伊文思蓝、坚牢蓝B、坚牢绿FCF、坚牢红B、坚牢黄、荧光黄、食品绿3、焦酚酞、加拉明蓝、倍花青、龙胆紫、氧化苏木精、苏木精、苏木紫、日光坚牢品红BBL、甲蓝、苏木因、苏木精、苏木紫、霍夫曼紫、皇家红、吲哚菁绿、阿利新蓝、阿利新蓝1、阿利新黄1、INT、洋红、胭脂酮酸、日光宝石红、紫胶、紫胶酸、劳思氏紫、淡绿、丽丝胺绿SF、Luxol坚牢蓝、品红0、品红I、品红II、品红III、孔雀绿、曼彻斯特棕、马休黄、汞溴红、红汞、酸性间胺黄、亚甲基天蓝A、亚甲基天蓝B、亚甲基天蓝C、亚甲基蓝、甲基蓝、甲基绿、甲基紫、甲基紫2B、甲基紫10B、媒染蓝3、媒染蓝10、媒染蓝14、媒染蓝23、媒染蓝32、媒染蓝45、媒染红3、媒染红11、媒染紫25、媒染紫39、萘酚蓝黑、萘酚绿B、萘酚黄S、天然黑1、天然绿3 (叶绿素)、天然红、天然红3、天然红4、天然红8、天然红16、天然红25、天然红28、天然黄6、NBT、天然红、新品红、尼加拉蓝3B、夜蓝、硝基BT、硝基蓝四唑、核坚牢红、橙G、地衣红、副品红、荧光桃红B、苦味酸、丽春红2R、丽春红6R、丽春红B、二甲苯胺丽春红、丽春红S、报春花、红紫素、派洛宁B、藻青素、藻蓝蛋白、藻红蛋白、藻红蓝蛋白 (PEC)、酞菁、派洛宁G、派洛宁Y、奎宁、罗丹明B、玫瑰苯胺、玫瑰红、藏红、番红精0、猩红R、猩红、猩红R、紫胶、天狼猩红F3B、砂罗铬花青R、可溶蓝、精灵可溶曙红、硫黄S、瑞士蓝、酒石黄、硫磺素S、硫磺素T、硫素、甲苯胺蓝、甲苯胺红、金莲橙G、吖啶黄、锥虫蓝、荧光素钠、维多利亚蓝4R、维多利亚蓝B、维多利亚绿B、维生素B、水溶蓝I、水溶曙红、二甲苯胺丽春红或黄色曙红。

[0077] 在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物包括上文列出的任何生色团或其组合,从而在施用部位提供协同生物光子效应。

[0078] 不限于任一具体的理论,生色团组合的协同效应是指生物光子效应大于其各自效应的总和。有利地,这可转化为热固性生物光子组合物的反应性增加,速度更快或改进的治疗时间。此外,要达到相同的或更好的治疗结果,不需要更改治疗条件,诸如暴露于光的时间、所用光源的功率及所用光的波长。换句话说,使用协同的生色团组合可实现相同的或更好的治疗,而并不一定需要延长暴露于光源的时间、提高光源功率或采用不同波长的光源。

[0079] 在一些实施方案中,组合物包括曙红Y作为第一生色团及玫瑰红、荧光素、赤藓红、荧光桃红B、叶绿素中的一种或多种作为第二生色团。人们相信,这些组合具有协同效应,因为,当它们部分地因为与它们的吸收光谱和发射光谱重叠或接近而得到活化时,它们可将

能量从一个生色团转移到另一个生色团。然后,这种转移的能量作为荧光发射或导致活性氧簇 (reactive oxygen species) 的产生。这种吸收和再发射的光被认为在整个组合物中传输,且还传输到治疗部位内。

[0080] 在其它实施方案中,组合物包括以下协同组合:曙红Y与荧光素;荧光素与玫瑰红;赤藓红与曙红Y、玫瑰红或荧光素;荧光桃红B与曙红Y、玫瑰红、荧光素和赤藓红中的一种或多种。也可采用其它协同生色团组合。

[0081] 通过热固性生物光子组合物中生色团组合的协同效应,通常不能被活化光(诸如来自LED的蓝光)活化的生色团可通过由活化光活化的生色团的能量转移而活化。这样,可根据要求的美容或医学治疗而利用和定制不同性质的光活化生色团。

[0082] 例如,当玫瑰红在分子氧存在的情况下被活化时,它可产生较高的单线态氧。但是,从发射荧光方面来讲,玫瑰红的量子产率低。玫瑰红的峰值吸收在540nm附近,并且因此它可用绿光进行活化。曙红Y的量子产率高,并且可采用蓝光活化。将玫瑰红和曙红Y相组合,得到的组合物由蓝光活化时可发射具有治疗作用的荧光并且产生单线态氧。在这种情况下,蓝光将曙红Y光活化,曙红Y将其一些能量转移给玫瑰红,并以荧光形式发射一些能量。

[0083] 在一些实施方案中,选择一种或多种生色团,使得光活化时其发射荧光是电磁谱中绿光、黄光、橙光、红光及红外光部分内的一种或多种,例如,峰值波长在大约490nm至大约800nm范围内。在一些实施方案中,发射荧光具有0.005至约10mW/cm²、约0.5至约5mW/cm²的功率密度。

[0084] (b) 嵌段共聚物

[0085] 本发明的热固性生物光子组合物包含嵌段共聚物。嵌段共聚物以大于总组合物重量/体积的20%的量存在。在一些实施方案中,嵌段共聚物以至少21%、22%、23%、24%或25%的量存在。在一些实施方案中,嵌段共聚物以21%、22%、23%、24%或25%的量存在。

[0086] 本发明所用的术语“嵌段共聚物”是指由2个或更多个不同均聚物的嵌段(或链段)组成的共聚物。术语均聚物是指由单一单体组成的聚合物。嵌段共聚物的许多变体是可能的,包括具有A-B结构的简单二嵌段聚合物和具有A-B-A、B-A-B或A-B-C结构的三嵌段聚合物,并且更复杂的嵌段共聚物是已知的。另外,除非本发明另有说明,否则构成嵌段共聚物的单体或重复单元的重复数和类型没有特别限制。例如,当将单体重复单元表示为“a”和“b”时,在本发明中其是指该共聚物不仅包括具有(a)_m(b)_n的平均组合物的无规共聚物,而且包括组合物(a)_m(b)_n的二嵌段共聚物,以及组合物(a)₁(b)_m(a)_n的三嵌段共聚物等。在上式中,1、m和n表示重复单元的数量并且为正数。

[0087] 在前述或下述任一方面的某些实施方案中,嵌段共聚物是生物相容的。聚合物是“生物相容的”,因为聚合物及其降解产物对细胞或生物体基本上无毒,包括非致癌和非免疫原性的,并且在生物系统诸如生物体(患者)中被清除或以其它方式降解退化,而无实质性毒性作用。

[0088] 在某些实施方案中,嵌段共聚物来自命名为泊洛沙姆的三嵌段共聚物。泊洛沙姆是A-B-A嵌段共聚物,其中A链段是亲水性聚乙二醇(PEG)均聚物,而B链段是疏水性聚丙二醇(PPG)均聚物。PEG也称为聚环氧乙烷(PEO)或聚氧乙烯(POE),这取决于其分子量。另外,PPG也称为聚环氧丙烷(PPO),这取决于其分子量。泊洛沙姆可从BASF公司商购获得。泊洛沙

姆产生反相热明胶组合物,即具有以下特征:其粘度随着温度增加而增加直到粘度再次降低的点。取决于嵌段的相对尺寸,共聚物可为固体、液体或糊剂。在本发明的某些实施方案中,泊洛沙姆是普朗尼克®F127(也称为泊洛沙姆407)。在本发明的热固性生物光子组合物的一些实施方案中,包含超过组合物重量/体积的20%的量的普朗尼克®F127。在其它实施方案中,普朗尼克以至少21%、22%、23%、24%或25%的量存在。也可使用其它泊洛沙姆。

[0089] 由于PEG嵌段对聚合物有亲水性,因此增加PEG嵌段的长度或聚合物中PEG的总量将倾向于使聚合物更具亲水性。根据聚合物的其它成分的量和比例、期望的总体亲水性,以及可包括在聚合物制剂中的任何药物或治疗剂的性质和化学官能团,本领域技术人员可容易地调节所使用的PEG嵌段的长度(或MW)和/或掺入聚合物中的PEG的总量,以便获得具有期望物理和化学特性的聚合物。

[0090] 聚合物中PEG的总量可以为约80重量%或更少、75重量%或更少、70重量%或更少、65重量%或更少、约60重量%或更少、约55重量%或更少,或约50重量%或更少。在具体实施方案中,PEG的总量为约55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%或约70重量%。除非另有说明,否则聚合物的具体组分的重量百分比是指聚合物的总重量由该组分的指定百分比的单体构成。例如,65重量%的PEG是指聚合物重量的65%由PEG单体构成,所述单体被连接成不同长度的嵌段,所述嵌段沿着聚合物的长度分布,包括呈随机分布。

[0091] 表面活性剂的存在可增强生色团的荧光。然而,基于非电排斥组合,可测试和选择互补的表面活性剂和生色团组合。例如,带负电荷的生色团可与离子或非离子表面活性剂一起使用,反之亦然。

[0092] 嵌段共聚物还可与增稠剂或稳定剂诸如明胶和/或改性纤维素(诸如羟乙基纤维素(HEC)和羧甲基纤维素(CMC)),和/或多糖诸如黄原胶、瓜尔胶和/或淀粉和/或任何其它增稠剂混合。在某些实施方案中,稳定剂或增稠剂可包含明胶。例如,表面活性剂相可包含约0-5重量%、约5-25重量%、约0-15重量%或约10-20重量%的明胶。

[0093] 增稠剂和/或稳定剂可根据它们对生物光子膜的光学透明度或对嵌段共聚物的稳定效果的影响来选择。热固性生物光子组合物应当能够传输(transmit)足够的光以活化至少一种生色团。

[0094] (c) 氧化剂/抗菌剂

[0095] 根据某些实施方案,本发明的热固性生物光子组合物可任选地包括一种或多种另外的组分,诸如作为氧自由基(“氧化剂”)来源的富氧化合物。过氧化物化合物是含有过氧基(R-O-O-R)的氧化剂,其为含有两个氧原子的链状结构,每个氧原子与另一个氧原子和基团或某一元素连接。当本发明热固性生物光子组合物用光照射时,生色团被激发到更高的能态。当生色团的电子返回到更低的能态时,它们发射能级更低的光子,从而引起出波长更长的光的发射(斯托克斯频移)。在适当的环境中,该能量中的一些被转移到氧化剂(如果存在),诸如过氧化物或氧,并且可导致氧自由基的形成,诸如单线态氧。人们认为,生物光子组合物的活化所产生的单线态氧及其它活性氧簇是以兴奋方式(hormetic fashion)操作的。也就是说,通过刺激和调节目标组织细胞中的应激应答通路,在较少暴露于通常有毒的刺激(例如活性氧)的情况下可实现有益的健康效果。对外源性生成的自由基(活性氧簇)的

内源性应答得到调节,使其对抗外源性自由基的防御能力增加,并且诱导愈合和再生过程的加速。此外,这也可产生抗菌效果。细菌对暴露于自由基极为敏感,使本发明的热固性生物光子组合物潜在地是一种杀菌组合物。

[0096] 抗微生物剂杀灭微生物或抑制它们的生长或累积,并且任选地包括在本发明的热固性生物光子组合物中。本发明方法中使用的合适的抗微生物剂包括但不限于过氧化氢、过氧化脲、过氧化苯甲酰、酚类和氯化酚类化合物、间苯二酚及其衍生物、双酚化合物、苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯)、卤代碳酰苯胺、聚合物类抗微生物剂、噻唑啉、三氯甲基硫代酰亚胺、天然抗微生物剂(也称为“天然精油”)、金属盐和广谱抗生素。

[0097] 过氧化氢(H_2O_2)是一种强效的氧化剂,并且分解为水和氧,且不会形成任何持久性的有毒残余化合物。生物光子组合物中可使用的过氧化氢的合适的浓度范围是约0.1%至约3%、约0.1至1.5%、约0.1%至约1%、约1%、小于约1%。

[0098] 过氧化脲(也称为过氧化物尿素、过碳酰胺)可溶于水,并含有大约35%过氧化氢。生物光子组合物中可使用的过氧化脲的合适的浓度范围小于约0.25%,或小于约0.3%、0.001至0.25%,或约0.3%至约5%。过氧化脲以缓-释方式分解为脲和过氧化氢,该过程可通过加热或光化学反应加速。

[0099] 过氧化苯甲酰由两个与过氧化基团连接的苯甲酰基(苯甲酸中的羧酸H被脱除)组成。人们发现,在用于痤疮的治疗中,过氧化苯甲酰的浓度是2.5%至10%。释放的过氧化基团在灭菌方面非常有效。过氧化苯甲酰还促进皮肤更新(turnover)和毛孔清除,其有助于进一步减少细菌数量并减轻痤疮。过氧化苯甲酰与皮肤接触时分解为苯甲酸和氧,两者都无毒。热固性生物光子组合物中可使用的合适的过氧化苯甲酰的浓度是约2.5%至约5%。

[0100] 本发明中可使用的具体的酚类和氯代酚类抗微生物剂包括但不限于:苯酚;2-甲基苯酚;3-甲基苯酚;4-甲基苯酚;4-乙基苯酚;2,4-二甲基苯酚;2,5-二甲基苯酚;3,4-二甲基苯酚;2,6-二甲基苯酚;4-正-丙基苯酚;4-正-丁基苯酚;4-正-戊基苯酚;4-叔戊基苯酚;4-正-己基苯酚;4-正-庚基苯酚;单-和多-烷基和芳族卤代苯酚;对-氯苯酚;甲基对-氯苯酚;乙基对-氯苯酚;正-丙基对-氯苯酚;正-丁基对-氯苯酚;正戊基-对-氯苯酚;仲-戊基对-氯苯酚;正-己基对-氯苯酚;环己基对-氯苯酚;正-庚基对-氯苯酚;正-辛基对-氯苯酚;邻-氯苯酚;甲基邻-氯苯酚;乙基邻-氯苯酚;正-丙基邻-氯苯酚;正-丁基邻-氯苯酚;正-戊基邻-氯苯酚;叔-戊基邻-氯苯酚;正-己基邻-氯苯酚;正-庚基邻-氯苯酚;邻-苯甲基对-氯苯酚;邻-苯甲基-间-甲基对-氯苯酚;邻-苯甲基- m , m -二甲基对-氯苯酚;邻-苯基乙基对-氯苯酚;邻-苯基乙基-间-甲基对-氯苯酚;3-甲基对-氯苯酚;3,5-二甲基对-氯苯酚;6-乙基-3-甲基对-氯苯酚、6-正-丙基-3-甲基对-氯苯酚;6-异-丙基-3-甲基对-氯苯酚;2-乙基-3,5-二甲基对-氯苯酚;6-仲-丁基-3-甲基对-氯苯酚;2-异-丙基-3,5-二甲基对-氯苯酚;6-二乙基甲基-3-甲基对-氯苯酚;6-异-丙基-2-乙基-3-甲基对-氯苯酚;2-仲-戊基-3,5-二甲基对-氯苯酚;2-二乙基甲基-3,5-二甲基对-氯苯酚;6-仲-辛基-3-甲基对-氯苯酚;对-氯-间-甲酚对-溴苯酚;甲基对-溴苯酚;乙基对-溴苯酚;正-丙基对-溴苯酚;正-丁基对-溴苯酚;正-戊基对-溴苯酚;仲-戊基对-溴苯酚;正-己基对-溴苯酚;环己基对-溴苯酚;邻-溴苯酚;叔-戊基邻-溴苯酚;正-己基邻-溴苯酚;正-丙基- m , m -二甲基邻-溴苯酚;2-苯基苯酚;4-氯-2-甲基苯酚;4-氯-3-甲基苯酚;4-氯-3,5-二甲基苯酚;2,4-二氯-3,5-二甲基苯酚;3,4,5,6-四溴-2-甲基苯酚;5-甲基-2-戊基苯酚;4-异丙基-3-甲基苯酚;对-氯-间

二甲苯酚 (PCMX) ; 氯百里酚; 苯氧乙醇; 苯氧异丙醇; 及 5-氯-2-羟基二苯甲烷。

[0101] 间苯二酚及其衍生物也可用作抗微生物剂。具体的间苯二酚衍生物包括但不限于: 甲基间苯二酚; 乙基间苯二酚; 正-丙基间苯二酚; 正-丁基间苯二酚; 正-戊基间苯二酚; 正-己基间苯二酚; 正-庚基间苯二酚; 正-辛基间苯二酚; 正-壬基间苯二酚; 苯基间苯二酚; 苯甲基间苯二酚; 苯乙基间苯二酚; 苯丙基间苯二酚; 对-氯苯甲基间苯二酚; 5-氯-2,4-二羟基二苯甲烷; 4'-氯-2,4-二羟基二苯甲烷; 5-溴-2,4-二羟基二苯甲烷; 及 4'-溴-2,4-二羟基二苯甲烷。

[0102] 本发明中可使用的具体的双酚抗微生物剂包括但不限于: 2,2'-亚甲基双-(4-氯苯酚); 2,4,4'-三氯-2'-羟基-二苯醚, Ciba Geigy, Florham Park, N.J. 以商品名 Triclosan® 销售的产品; 2,2'-亚甲基双-(3,4,6-三氯苯酚); 2,2'-亚甲基双-(4-氯-6-溴苯酚); 双-(2-羟基-3,5-二氯对-己基) 硫化物; 及双-(2-羟基-5-氯苯甲基) 硫化物。

[0103] 本发明中可使用的具体的苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯)包括但不限于: 对羟基苯甲酸甲酯; 对羟基苯甲酸丙酯; 对羟基苯甲酸丁酯; 对羟基苯甲酸乙酯; 对羟基苯甲酸异丙酯; 对羟基苯甲酸异丁酯; 对羟基苯甲酸苄酯; 对羟基苯甲酸甲酯钠; 及对羟基苯甲酸丙酯钠。

[0104] 本发明中可使用的具体的卤代碳酰苯胺包括但不限于: 3,4,4'-三氯碳酰苯胺, 诸如 3-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基) 脰, Ciba-Geigy, Florham Park, N.J. 以商品名 Triclocarban® 销售的产品; 3-三氟甲基-4,4'-二氯碳酰苯胺; 及 3,3',4-三氯碳酰苯胺。

[0105] 本发明中可使用的具体的聚合物抗微生物剂包括但不限于: 聚六亚甲基双胍盐酸盐; 及聚(亚胺基酰亚胺羰基亚胺基酰亚胺羰基亚胺基六亚甲基盐酸盐), 以商品名 Vantocil® IB 销售。

[0106] 本发明中可使用的具体的噻唑啉包括但不限于: 以商品名 Micro-Check® 销售的产品; 及 2-正-辛基-4-异噻唑啉-3-酮, 以商品名 Vinyzene® IT-3000DIDP 销售。

[0107] 本发明中可使用的具体的三氯甲基硫代酰亚胺包括但不限于: N-(三氯甲基硫代) 邻苯二甲酰亚胺, 以商品名 Fungitrol® 销售; 及 N-三氯甲基硫代-4-环己烯-1,2-二甲酰亚胺, 以商品名 Vancide® 销售。

[0108] 本发明中可使用的具体的天然抗微生物剂包括但不限于下述物质的油: 大茴香; 柠檬; 柑桔; 迷迭香; 鹿蹄草; 百里香; 薰衣草; 丁香; 酒花; 茶树; 枫茅; 小麦; 大麦; 芸香草; 雪松叶; 杉木; 肉桂; 旋复花草 (fleagrass); 老鹳草; 檀香; 紫罗兰; 越橘; 桉树; 马鞭草; 薄荷; 安息香胶; 罗勒; 茴香; 枫树; 凤仙花; 薄荷醇; 牛至 (ocmea origanuin); 黄连碱; 角叉菜 (carradensis); 小檗科 (Berberidaceae); 拉坦尼根 (Ratanhiae longa); 及姜黄。归入天然抗微生物剂一类的还可包括人们发现的植物油中能够提供抗微生物益处的关键化学组分。这些化学物质包括但不限于: 茴香脑; 儿茶酚; 苯丙烯; 百里酚; 丁香酚; 檉叶醇; 阿魏酸; 法尼醇; 扁柏酚; 草酚酮; 柠檬烃; 薄荷醇; 水杨酸甲酯; 香芹酚; 松油醇; 马鞭草烯酮; 小檗碱; 拉坦尼根 (ratanhiae) 提取物; 丁香烯氧化物; 香茅酸; 姜黄; 橙花叔醇; 及香叶醇。

[0109] 本发明中可使用的具体的金属盐包括但不限于元素周期表第3a-5a、3b-7b 和 8 族金属的盐。金属盐的具体实例包括但不限于以下金属的盐: 铝; 钼; 锌; 银; 金; 铜; 镊; 锡; 汞; 铋; 铒; 钇; 及它们的混合物。金属离子类抗微生物剂的一个实例是 HealthShield Technology, Wakefield, Mass. 生产、以商品名 HealthShield® 销售的一种抗微生物剂。

[0110] 本发明可使用的具体的广谱抗微生物剂包括但不限于本发明其它抗微生物剂类别中引用的那些抗微生物剂。

[0111] 本发明方法中可使用的其它抗微生物剂包括但不限于:吡硫翁类(pyrithiones),具体是吡硫翁-包括锌络合物,诸如以商品名Octopirox®销售的产品;二甲基二羟甲基乙内酰脲(dimethyldimethylol hydantoin),以商品名Glydant®销售的产品;甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮,以商品名Kathon CG®销售的产品;亚硫酸钠;亚硫酸氢钠;咪唑烷基脲,以商品名Germal 1115®销售的产品;二唑烷基脲,以商品名Germal 1111®销售的产品;苯甲醇v2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇,以商品名Bronopol®销售的产品;福尔马林或甲醛;碘代丙烯基丁氨基甲酸酯,以商品名Polyphase P100®销售;氯乙酰氨;甲胺(methanamine);甲基二溴腈戊二腈(1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷),以商品名Tektamer®销售;戊二醛;5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷,以商品名Bronidox®销售;苯乙醇;邻-苯基苯酚/邻-苯基苯酚钠羟甲基甘氨酸钠盐,以商品名Suttocide A®销售;聚甲氧基双环噁唑烷,以商品名Nuosept C®销售;二甲氧烷;硫柳汞;二氯苯甲醇;克菌丹;chlorphenenesin;双氯酚;氯丁醇;月桂酸甘油酯;卤代二苯醚;2,4,4'-三氯-2'-羟基-二苯醚,以商品名Triclosan®销售,并且可从Ciba-Geigy, Florham Park, N.J. 获得;及2,2'-二羟基-5,5'-二溴-二苯醚。

[0112] (4) 热固性生物光子组合物的光学性质

[0113] 在一些实施方案中,本发明的生物光子组合物是基本上透明的或半透明的。例如,可使用Perkin-Elmer Lambda 9500系列UV-可见分光光度计在250nm至800nm得波长范围测量生物光子组合物的%透光率。在一些实施方案中,测量可见光范围内的透光率并对数据进行平均。在一些其它实施方案中,在省略生色团的情况下测量热固性生物光子组合物的透光率。由于透光率取决于厚度,在将样品装到分光光度计中之前,采用卡规测量每个样品的厚度。可根据下式对透光率数据进行归一化

$$[0114] F_{T-corr}(\lambda, t_2) = [e^{-\sigma_t(\lambda)t_1}]^{\frac{t_2}{t_1}} = [F_{T-corr}(\lambda, t_1)]^{\frac{t_2}{t_1}},$$

[0115] 其中, t_1 =试样实际厚度, t_2 =透光率测量归一化的厚度。在本领域中,透光率测量通常归一化为1cm。

[0116] 在一些实施方案中,生物光子组合物在可见光范围内具有大于大约20%、30%、40%、50%、60%、70%或75%的透光率。在一些实施方案中,在可见光范围内透光率超过40%、41%、42%、43%、44%或45%。在一些实施方案中,组合物具有约40-100%、45-100%、50-100%、55-100%、60-100%、65-100%、70-100%、75-100%、80-100%、85-100%、90-100%或95-100%的透光率。

[0117] (5) 使用方法

[0118] 本发明的热固性生物光子组合物可具有美容和/或医学益处。它们可用于促进皮肤更新和皮肤调理,促进皮肤病诸如痤疮、湿疹或牛皮癣的治疗,促进组织修复,促进伤口愈合,包括牙周袋,预防或治疗疤痕,预防或治疗细菌、真菌或病毒感染。它们可用于治疗急性炎症。急性炎症本身可呈现为疼痛、发热、发红、肿胀和丧失功能。它包括在变态反应中所见的那些,诸如毒虫螯伤(insect bite);例如蚊子、蜜蜂、黄蜂叮咬,毒藤刺伤,或消融治疗术后。

[0119] 因此,在某些实施方案中,本发明提供一种治疗急性炎症的方法。

[0120] 在某些实施方案中,本发明提供一种用于提供皮肤更新或用于改善皮肤状况、治疗皮肤病、预防或治疗疤痕形成,和/或加速伤口愈合和/或组织修复的方法,所述方法包括:将本发明的热固性生物光子组合物施用于需要治疗的皮肤或组织的区域,以及用具有与存在于生物光子组合物中的生色团的吸收光谱重叠的波长的光照射生物光子组合物。

[0121] 在本发明方法中,可使用任何光化光的光源。任何类型的卤素灯、LED灯或等离子弧灯或激光器都是合适的。合适的光化光的光源的主要特点是其发射一个(或多个)波长适合活化存在于组合物中的一种或多种光活化剂的光。在一个实施方案中,使用氩激光器。在另一个实施方案中,使用磷酸钛氧钾(KTP)激光器(例如GreenLightTM激光器)。在另一个实施方案中,光化光的光源是LED灯,诸如光固化装置。在又一个实施方案中,光化光的光源是波长约200至800nm的光源。在另一个实施方案中,光化光的光源是波长约400至600nm的可见光光源。在另一个实施方案中,光化光的光源是波长约400至800nm的可见光光源。在另一个实施方案中,光化光的光源是波长约400至700nm的可见光光源。在又一个实施方案中,光化光的光源是蓝光。在又一个实施方案中,光化光的光源是红光。在又一个实施方案中,光化光的光源是绿光。此外,光化光的光源应具有合适的功率密度。非准直光源(LED灯、卤素灯或等离子灯)合适的功率密度是约0.1mW/cm²至约200mW/cm²。激光器光源合适的功率密度是约0.5mW/cm²至0.8mW/cm²。

[0122] 在本发明方法的一些实施方案中,光在受试者皮肤表面处具有约0.1mW/cm²至约500mW/cm²,或0.1-300mW/cm²,或0.1-200mW/cm²的能量,其中施用的能量至少取决于待处理的状况、光的波长、皮肤与光源之间的距离及施用到目标皮肤或伤口的生物光子组合物的厚度。在一些实施方案中,受试者皮肤处的光是约1-40mW/cm²,或20-60mW/cm²,或40-80mW/cm²,或60-100mW/cm²,或80-120mW/cm²,或100-140mW/cm²,或30-180mW/cm²,或120-160mW/cm²,或140-180mW/cm²,或160-200mW/cm²,或110-240mW/cm²,或110-150mW/cm²,或190-240mW/cm²。

[0123] 生物光子组合物中生色团的活化可在照射(飞秒或皮秒)时几乎立即发生。延长的暴露时段可有益于开发利用本发明的生物光子组合物的吸收、反射和重新发射的光的协同效应及其与正在治疗的组织的相互作用。在一个实施方案中,组织或皮肤或生物光子组合物暴露于光化光的时间是0.01分钟至90分钟的时段。在另一个实施方案中,组织或皮肤或生物光子组合物暴露于光化光的时间是1分钟至5分钟的时段。在一些其它实施方案中,生物光子组合物照射1至3分钟的时段。在某些实施方案中,光施用的时段是1-30秒、15-45秒、30-60秒、0.75-1.5分钟、1-2分钟、1.5-2.5分钟、2-3分钟、2.5-3.5分钟、3-4分钟、3.5-4.5分钟、4-5分钟、5-10分钟、10-15分钟、15-20分钟或20-30分钟。治疗时间可不超过约90分钟、约80分钟、约70分钟、约60分钟、约50分钟、约40分钟或约30分钟。应该理解的是,可通过调节递送给治疗部位的能量密度(fluence)的速率来调节治疗时间,以保持剂量。例如,递送的能量密度是约4至约60J/cm²、约10至约60J/cm²、约4至约90J/cm²、约10至约90J/cm²、约10至约50J/cm²、约10至约40J/cm²、约10至约30J/cm²,约20至约40J/cm²,约15J/cm²至约25J/cm²,或约10至约20J/cm²。

[0124] 在一些实施方案中,热固性生物光子组合物可按某一间隔重新照射。在另一个实施方案中,光化光的光源是在处理部位上方连续移动适当的暴露时间。在另一个实施方案中,照射热固性生物光子组合物,直到生物光子组合物至少部分地光漂白或完全光漂白。

[0125] 在某些实施方案中,生色团可由包括来自太阳和顶置照明的环境光进行光激发。在某些实施方案中,生色团可由电磁光谱的可见光范围内的光进行光活化。这种光可由任何光源发射,诸如日光、灯泡、LED装置、诸如电视、计算机、电话、移动装置上的电子显示屏、移动装置上的手电筒。在本发明方法中,可使用任何光源。例如,可组合使用环境光和直射光或人工直射光。环境光可包括顶置照明,诸如LED灯泡、荧光灯等,及非直射日光。

[0126] 在本发明的方法中,可在施加光之后将生物光子组合物从皮肤处清除。在其它实施方案中,生物光子组合物在组织上保留延长的时间段,并且在适当时间用直射或环境光重新活化以治疗病症。

[0127] 在本发明方法的某些实施方案中,生物光子组合物可按每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次或每周六次,每天或以任何其它频率施用于组织,诸如施用于面部。总的治疗时间可为一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周、十周、十一周、十二周或认为合适的任何其它时间长度。在某些实施方案中,待处理的总组织区域可分为独立的区域(面颊、前额),并且每个区域分别处理。例如,所述组合物可局部施用于皮肤的第一部分,并用光照射该部分,然后清除组合物。然后将生物光子组合物施用于皮肤的第二部分,进行照射和清除。最后,将生物光子组合物施用于第三部分,进行照射和清除。

[0128] 在某些实施方案中,生物光子组合物可在伤口闭合后使用,以优化疤痕修复。在这种情况下,生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。

[0129] 在某些实施方案中,生物光子组合物可在痤疮治疗后使用,以保持治疗皮肤的状态。在这种情况下,生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。

[0130] 在某些实施方案中,生物光子组合物可在烧蚀性皮肤更新治疗后使用,以保持经治疗的皮肤的状况。在这种情况下,生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。

[0131] 在某些实施方案中,热固性生物光子组合物可用于治疗湿疹或牛皮癣。在这种情况下,生物光子组合物可以规则的间隔施用,诸如每周一次,或以医生认为合适的间隔施用。患者将组合物喷雾到受影响的区域上可能较少疼痛。

[0132] 在本发明的组合物和方法中,额外的组分可任选地包括在热固性生物光子组合物中或与组合物组合使用。这种额外的组分包括但不限于愈合因子、抗微生物剂、富氧剂、皱纹填充剂诸如肉毒杆菌毒素、透明质酸和聚乳酸、抗真菌剂、抗细菌剂、抗病毒剂和/或促进胶原蛋白合成的试剂。这些额外的组分可在局部施用本发明的生物光子组合物之前、同时和/或之后以局部方式施用于皮肤。合适的愈合因子包含促进或增强施用部位上组织的愈合或更新过程的化合物。在本发明中的热固性生物光子组合物光活化期间,它们可通过皮肤或粘膜增加对这种额外的组分的分子在治疗部位处的吸收。在某些实施方案中,一段时间内观察到治疗部位血液流动增加。加入愈合因子,因自由基级联的动态相互作用所引起的淋巴引流增加及可能的渗透平衡变化,都会得到改善或甚至被强化。愈合因子还可调节生物光子组合物的生物光子产量,诸如光漂白时间和特性,或调节组合物中的某种成分的漂白。合适的愈合因子包括但不限于葡糖胺、尿囊素、藏红花、促进胶原蛋白合成的试剂、抗真菌剂、抗细菌剂、抗病毒剂和伤口愈合因子,诸如生长因子。

[0133] (i) 皮肤更新

[0134] 本发明的热固性生物光子组合物可用于促进皮肤更新或改善皮肤状态和外观。真皮是皮肤的第二层,含有皮肤的结构性元素结缔组织。存在具有不同功能的各种类型的结缔组织。弹性纤维赋予皮肤弹性,胶原蛋白赋予皮肤强度。

[0135] 真皮和表皮之间的接合处(junction)是一个非常重要的结构。真皮-表皮接合处互锁形成手指样表皮嵴。表皮的细胞从真皮内的血管接收其营养物质。表皮嵴增加表皮暴露于这些血管和所需营养物质的表面积。

[0136] 皮肤的老化伴随皮肤的显著生理学变化。新皮细胞的产生减缓,真皮-表皮接合处的表皮嵴变平。虽然弹性纤维的数量增加,但是,其结构和凝聚性(coherence)下降。此外,胶原蛋白的数量和真皮的厚度随着皮肤老化而降低。

[0137] 胶原蛋白是皮肤细胞外基质的主要组分,提供结构性框架。在老化过程期间,胶原蛋白合成下降及胶原蛋白纤维不溶解,导致真皮变薄并丧失皮肤的生物力学性质。

[0138] 皮肤的生理变化导致出现显著的老化症状,通常被称为时序老化、内在老化和光老化。皮肤变得更干燥、粗糙和脱屑增加,外表变得更暗淡无光,最明显的是出现细纹和皱纹。皮肤老化的其它症状包括但不限于:皮肤变薄和透明,底层脂肪流失(导致双颊凹陷和眼窝深陷,以及手部和颈部明显丧失紧致度),骨质流失(由于骨质流失,骨收缩远离皮肤,导致皮肤松弛),皮肤干燥(可能发痒),无法充分排汗以冷却皮肤,不需要的面部毛发,雀斑,老年斑,蜘蛛网状静脉,粗糙和革质皮肤,当拉伸时会消失的细皱纹、皮肤松弛或斑点肤质。

[0139] 真皮-表皮接合处是基底膜,将表皮中的角化细胞与位于表皮下面的细胞外基质分离。该膜由两层组成:与角化细胞接触的基底层(lamina)及与细胞外基质接触的下层网状层。基底层富含IV型胶原蛋白和层粘连蛋白(laminin),这些分子在为细胞连接而提供结构性网络和生物粘合特征方面发挥作用。

[0140] 层粘连蛋白是糖蛋白,仅存在于基底膜内。它由三种多肽链(α、β和γ)组成,以不对称交叉形状排列,通过二硫键保持在一起。这三种链以不同的亚型存在,导致层粘连蛋白有十二种不同的同分异构体,包括层粘连蛋白-1和层粘连蛋白-5。

[0141] 真皮通过VII型胶原蛋白纤维被锚定在基底膜角化细胞的半桥粒处,半桥粒是位于角化细胞上的特异性接合点,由α-整联蛋白和其它蛋白组成。层粘连蛋白,特别是层粘连蛋白-5,在基底角化细胞中的半桥粒跨膜蛋白及VII型胶原蛋白之间构成实际的锚定点。

[0142] 已经证明,在老化皮肤中,层粘连蛋白-5合成和VII型胶原蛋白表达减少。这导致真皮和表皮之间的接触丧失,导致皮肤失去弹性并变得松弛。

[0143] 最近,通常称为表情纹的另一种类型的皱纹得到了普遍认可。表情纹起因于弹性丧失,特别是在真皮中,因为当面部肌肉产生面部表情时,皮肤不再能够恢复其原始状态。

[0144] 本发明的热固性生物光子组合物和方法促进皮肤更新。在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法促进皮肤状态,诸如皮肤亮度,缩小毛孔,减少斑点,均匀肤色,减少干燥和紧致皮肤。在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法促进胶原蛋白合成。在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法可减少、消除、延缓或甚至逆转一种或多种皮肤老化的征象,包括但不限于出现细纹或皱纹,皮肤变薄和透明,底层脂肪流失(导致双颊凹陷和眼窝深陷,以及手部和颈部明显丧失紧致度),骨质

流失(由于骨质流失,骨收缩远离皮肤,导致皮肤松弛),皮肤干燥(可能发痒),无法充分排汗以冷却皮肤,不需要的面部毛发,雀斑,老年斑,蜘蛛状静脉,粗糙和革质皮肤、当拉伸时消失的细皱纹,皮肤松弛或斑点肤质。在某些实施方案中,本发明的生物光子组合物和方法可诱导毛孔缩小、增强皮肤亚段的雕塑性(sculpturing),和/或增强皮肤半透明性。

[0145] 在某些实施方案中,热固性生物光子组合物可与胶原蛋白促进剂联合使用。促进胶原蛋白合成的试剂(即原胶原蛋白合成试剂)包括氨基酸、肽、蛋白质、脂质、小化学分子、天然产物及来自天然产物的提取物。

[0146] 例如,已经发现摄入维生素C、铁和胶原蛋白可有效地增加皮肤或骨骼中胶原蛋白的量。参见,例如,美国专利申请公开20090069217。维生素C的实例包括抗坏血酸的衍生物,诸如L-抗坏血酸或L-抗坏血酸钠,利用乳化剂等涂敷抗坏血酸获得的抗坏血酸制剂,及含有任意比例的两种或更多种维生素C的混合物。此外,也可使用含有维生素C的天然产物,诸如金虎尾(acerola)和柠檬。铁制剂的实例包括:无机铁,诸如硫酸亚铁、柠檬酸亚铁钠,或焦磷酸铁;有机铁,诸如血红素铁、铁蛋白铁,或乳铁蛋白铁;含有任意比例的两种或更多种这些铁制剂的混合物。此外,还可使用含铁天然产物,诸如菠菜或肝脏。此外,胶原蛋白的实例包括:用酸或碱处理哺乳动物(诸如牛或猪)的骨、皮肤等获得的提取物;用蛋白酶,诸如胃蛋白酶、胰蛋白酶或糜蛋白酶水解获得的肽;及含有任意比例的两种或更多种这些胶原的混合物。还可使用从植物来源提取的胶原蛋白。

[0147] (ii) 皮肤病

[0148] 本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于治疗皮肤病,其包括但不限于红斑、毛细管扩张、光化性毛细血管扩张、基底细胞癌、接触性皮炎、皮肤纤维肉瘤、生殖器疣、化脓性汗腺炎、黑素瘤、美克尔细胞癌、钱币状皮炎、传染性传染病、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、酒渣鼻、疥疮、头皮牛皮癣、皮脂腺癌、鳞状细胞癌、脂溢性皮炎、脂溢性角化病、带状疱疹、花斑、皮肤癌、天疱疮、晒伤、皮炎、湿疹、皮疹、脓疱病、单纯性疱疹、鼻咽炎、口周皮炎、假性毛囊炎、药疹、多发性红斑、结节性红斑、环状肉芽肿、光化性角化病、紫癜、秃头症、口疮性口腔炎、干性皮肤、皲裂、干燥病、寻常性鱼鳞病、真菌感染、单纯疱疹、白内障、瘢痕疙瘩、角化病、粟粒疹、传染性腮腺炎、玫瑰糠疹、瘙痒、荨麻疹及血管肿瘤和畸形。皮炎包括接触性皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、钱币状皮炎、全身剥落性皮炎和静态性皮炎(statice dermatitis)。皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0149] (iii) 痤疮和痤疮疤痕

[0150] 本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于治疗痤疮。本发明使用的“痤疮”是指皮肤腺或毛囊的炎症引起的皮肤病。本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于在早期出现前阶段治疗痤疮,或可用于在来自痤疮的病灶已可见的后期阶段治疗痤疮。本发明的生物光子组合物和方法实施方案可用于治疗轻度、中度和重度痤疮。痤疮早期出现前阶段通常开始于由位于毛囊皮脂腺器内的皮脂腺的过度分泌皮脂或皮肤油。皮脂通过毛囊管到达皮肤表面。管道中和皮肤上存在的过多皮脂会阻塞或淤塞毛囊管的皮脂的正常流动,从而使皮脂增厚和固化,形成称为粉刺的固体塞。在发展痤疮的正常次序中,刺激毛囊开口的过度角质化,从而完全堵住管道。通常的结果是丘疹、脓疱或囊肿,通常被细菌污染,导致继发性感染。痤疮的特征尤其在于存在粉刺、炎性丘疹或囊肿。痤疮的外观可能是轻微的皮肤刺激性至坑点,甚至可能发展成影响容貌的疤痕。因此,本发明的热固性光子组合物和方

法可用于治疗一种或多种与痤疮相关的皮肤刺激、坑点、疤痕形成、粉刺、炎性丘疹、囊肿、过度角质化及皮脂的增厚和硬化。

[0151] 一些皮肤病存在不同的症状,包括发红、变红、灼痛、脱屑、疙瘩、丘疹、脓疱、粉刺、斑点、节结、囊、水泡、毛细管扩张、蜘蛛网状静脉、疮、表面刺激或疼痛、痒、炎症、红、紫或蓝斑或变色、痣和/或肿瘤。

[0152] 本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于治疗各种类型的痤疮。例如,痤疮的一些类型,包括寻常痤疮、囊性痤疮、萎缩性痤疮、溴痤疮、氯痤疮、聚合性痤疮、美容性痤疮、去污剂痤疮、表皮痤疮、夏季痤疮、暴发性痤疮、卤素痤疮、硬结性痤疮、碘痤疮、瘢痕瘤性痤疮、机械性痤疮、丘疹性痤疮、发蜡痤疮、月经前痤疮、脓疱性痤疮、坏血病性痤疮、结核性痤疮、荨麻疹性痤疮、痘样痤疮、中毒性痤疮、丙酸痤疮、人工痤疮、革兰氏阴性痤疮、类固醇痤疮及结节囊性痤疮。

[0153] 在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物与全身或局部抗生素治疗一起使用。例如,用于治疗痤疮的抗生素包括四环素、红霉素、米诺环素、强力霉素,它们也可与本发明的组合物和方法一起使用。使用热固性生物光子组合物可缩短抗生素治疗所需的时间或减少剂量。

[0154] (iv) 伤口愈合

[0155] 本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于治疗伤口、促进伤口愈合。本发明的生物光子组合物和方法可治疗的伤口包括,例如,以不同方式诱发的且具有不同特点的皮肤和皮下组织的损伤(例如来自延长的卧床休息的压力性溃疡,由创伤或手术诱发的伤口,烧伤,与糖尿病或静脉功能不全相关的溃疡,由诸如牙周炎的病症诱发的伤口)。在某些实施方案中,本发明提供治疗以下伤口和/或促进这些伤口的愈合的热固性生物光子组合物和方法,例如烧伤、切口、切除、损伤、撕裂、擦伤、刺伤或穿透伤、手术伤口、挫伤、血肿、压伤、截肢、疮和溃疡。

[0156] 本发明的热固性生物光子组合物和方法可用于治疗和/或促进慢性皮肤溃疡或伤口的愈合,其为无法通过一系列有序、及时的事件而实现持久的结构性、功能性及美观性闭合的伤口。绝大多数慢性伤口可根据其病原学分为三类:压力性溃疡、神经病变性(糖尿病足部)溃疡及血管性(静脉或动脉)溃疡。

[0157] 例如,本发明提供用于治疗和/或促进糖尿病溃疡的愈合的热固性生物光子组合物和方法。由于神经和血管并发症,糖尿病患者容易患足部溃疡和其它溃疡。周围神经病变可导致足部和/或腿部感觉改变或完全丧失。晚期神经病变的糖尿病患者完全丧失了剧痛-钝痛(sharp-dull)辨别能力。在具有神经病变的患者中,足部的任何伤口或创伤可能数天或数周都完全没注意到。具有晚期神经病变的患者丧失了感觉持续压力性损伤的能力,结果是可能出现组织缺血和坏疽,其导致例如足底溃疡。微血管疾病是糖尿病显著的并发症之一,也可导致溃疡。在一些实施方案中,本发明提供了治疗慢性伤口的热固性生物光子组合物和方法,其中慢性伤口的特征在于因糖尿病神经性和/或血管性并发症而引起的糖尿病足部溃疡和/或溃疡。

[0158] 在其它实例中,本发明提供用于治疗压力性溃疡和/或促进压力性溃疡的愈合的热固性生物光子组合物和方法。压力性溃疡包括褥疮、褥疮性溃疡和坐骨结节溃疡,这些溃疡会给患者带来巨大的痛苦和不适。压力性溃疡是由长期施加到皮肤上的压力引起的。因

此,由于个人的重量或质量,压力可施加到患者的皮肤上。当皮肤一个区域供血阻塞或中断两小时或三小时以上时,可形成压迫性溃疡。受影响的皮肤区域可变红、疼痛及坏死。如果不进行治疗,则皮肤可破开并受到感染。因此,压力性溃疡是因长期卧床、坐轮椅和/或戴管型(cast)造成的力量下皮肤某一区域发生的皮肤溃疡。当一个人卧床不起、失去意识、无法感觉疼痛或不能动时,可发生压力性溃疡。压力性溃疡通常发生在身体的骨头突出部分,诸如臀部区(在骶骨或髂嵴上)或在足跟上。

[0159] 伤口愈合过程有三个明显的阶段。首先,在炎症阶段,通常从伤口出现到前两天至五天,血小板聚集从而沉积肉芽,促进纤维蛋白的沉积及刺激生长因子的释放。白细胞迁移到伤口部位,开始消解伤口处的碎片并从伤口处运走碎片。在此炎症阶段,单核细胞还转化为巨噬细胞,后者释放出生长因子,刺激血管的形成和成纤维细胞的产生。

[0160] 其次,在增殖阶段,通常发生在两天至三周,肉芽组织形成,并开始进行上皮形成和收缩。成纤维细胞是该阶段的关键细胞类型,它们通过增殖和合成胶原蛋白来填充伤口,提供强大的基质供上皮细胞生长。当成纤维细胞产生胶原蛋白时,从附近血管延伸形成血管,导致形成肉芽组织。肉芽组织通常从伤口的基底部生长。上皮形成涉及上皮细胞从伤口表面迁移,从而封住伤口。上皮细胞被接触类似类型细胞的需求推动,并受到充当网格作用的纤维蛋白链网络的引导,这些细胞在网格上迁移。在伤口处出现称为肌成纤维细胞的收缩细胞,并且帮助伤口闭合。这些细胞显示出胶原蛋白合成和收缩性,并且在肉芽性伤口内比较常见。

[0161] 再次,在重塑阶段,即伤口愈合的最后阶段,从三周到几年,疤痕中的胶原蛋白经历反复降解和重新合成。在此阶段期间,新形成的皮肤的拉伸强度提高。

[0162] 然而,当伤口愈合速度增加时,通常疤痕形成相应增加。结疤是大多数成年动物和人类组织中愈合过程的结果。疤痕组织与其代替的组织不同,其通常具有低劣的功能质量。疤痕的类型包括但不限于萎缩性疤痕、增生性疤痕和疤痕瘤性疤痕,以及疤痕挛缩。萎缩性疤痕呈扁平,其表面低于周围皮肤,形成谷或洞。增生性疤痕是留在原损伤边界内的隆起疤痕,并且通常含有以异常方式排列的过多的胶原蛋白。疤痕瘤性疤痕是在原伤口边缘外扩散的隆起疤痕,以位点特异性方式侵入到正常皮肤附近,并且通常含有以异常方式排列的胶原蛋白螺旋。

[0163] 与此相反的是,正常皮肤由以网织篮式(basket-weave)方式排列的胶原蛋白纤维组成,这有助于真皮的强度和弹性。因此,为了使伤口愈合过程更顺利,需要一种方法,不仅刺激胶原蛋白的产生,而且还可以减少疤痕形成的方式刺激胶原蛋白的产生。

[0164] 本发明的热固性生物光子组合物和方法通过促进基本上均匀的上皮形成、促进胶原蛋白合成、促进受控性收缩,和/或减少疤痕组织形成而促进伤口愈合。在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法可通过促进基本上均匀的上皮形成而促进伤口愈合。在一些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法促进胶原蛋白合成。在一些其它实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法促进受控性收缩。在某些实施方案中,本发明的热固性生物光子组合物和方法,例如,通过减少疤痕组织的形成而促进伤口愈合。

[0165] 在本发明的方法中,本发明的热固性生物光子组合物还可与负压辅助闭合装置和系统一起使用。

[0166] 在某些实施方案中,热固性生物光子组合物保持在原位多达一周、两周或三周,并以不同的间隔用光(其可包括环境光)进行照射。在这种情况下,组合物在暴露于光的间隔期间可用不透明组合物盖起来或使其在光下暴露。

[0167] (6) 试剂盒

[0168] 本发明还提供用于制备本发明的生物光子组合物和/或提供形成本发明的生物光子组合物所需的任何组分的试剂盒。

[0169] 在一些实施方案中,试剂盒包括,含有用于制备本发明的热固性生物光子组合物的组分或组合物的容器。在一些实施方案中,试剂盒包括本发明的热固性生物光子组合物。构成本发明的生物光子组合物的不同组分可在单独的容器中提供。例如,嵌段共聚物可在与生色团分离的容器中提供。这种容器的实例是双室注射器、配可移动分隔的双室容器、带小袋的袋子和多隔室泡罩包装。另一个实例是一种组分在注射器中提供,其可被直接注射到另一种组分的容器内。在一些实施方案中,组合物在喷雾罐或瓶中提供。

[0170] 在其它实施方案中,试剂盒包括用于增强本发明中的热固性生物光子组合物治疗效果的全身性药物。例如,试剂盒可包括全身性或局部性抗生素,激素治疗药物(例如,用于痤疮治疗或伤口愈合),或负压装置。

[0171] 在其它实施方案中,试剂盒包括施用本发明的热固性生物光子组合物的组分的装置。

[0172] 在某些方面,本发明提供了一种容器,其包含用于保持热固性生物光子组合物的腔室和与腔室连通的出口,该出口用于从容器中排出生物光子组合物,其中热固性生物光子组合物包含至少一种溶解在嵌段共聚物中的生色团。腔室可被分隔以分离在混合时不稳定的成分,诸如氧化剂和生色团。容器可进一步包含用于一旦排出就活化组合物的光源。

[0173] 在试剂盒的某些实施方案中,试剂盒可进一步包含光源,诸如具有适合用于活化热固性生物光子组合物的生色团的波长的便携式灯。便携式灯可用电池操作或可充电。

[0174] 关于如何使用本发明的热固性生物光子组合物的书面说明可包括在试剂盒中,或者可包括在包含组合物或构成本发明的热固性生物光子组合物的组分的容器上或与容器相关联。

[0175] 根据本发明的教导,鉴定等效的热固性生物光子组合物、方法和试剂盒在普通技术人员的技术范围内,并且将仅需要常规实验。

[0176] 对于本领域的技术人员来说,阅读本发明后能够对本发明做出各种改变和改造。公开的特征可以具有本文描述的一个或多个其它特征的任何组合和子组合(包括几个从属性组合和子组合)实施。上面所描述或说明的各种特征,包括它们的任何组分,可组合或整合到其它系统中。此外,某些特征可省略或不实施。本领域的技术人员可对这些实例进行变化、替换和更改,而不背离本发明所公开的信息的范围。本发明引用的所有参考文献通过引用的方式整体并入到本申请中并构成本申请的一部分。

[0177] 根据下述实例,将更全面地理解本发明,这些实例仅作说明之用并且无论如何都不应视为限制本发明。

[0178] 实例

[0179] 实例1-示例性热固性生物光子组合物的制备

[0180] 根据本发明的一个实施方案,制备了热固性生物光子组合物,其包含其中掺入生

色团的泊洛沙姆基质。具体而言,使用普朗尼克®F-127,其为聚乙二醇(PEG)和聚丙二醇(PPG)的嵌段共聚物(具有包含与两个PEG嵌段连接的PPG嵌段的重复单元),其重量百分比允许其以在约20°C至39°C的温度热固化至粘合性生物光子组合物,例如当施用于组织或当施用于组织和/或用灯加热时。

[0181] 评价20%w/v和25%w/v的普朗尼克F-127溶液在不同温度的热固化(凝胶化)行为。通过将普朗尼克F-127溶解在冷的去离子水(约4°C)中制备溶液。对于20%w/v的普朗尼克溶液,将20g的普朗尼克F-127粉末溶解在100mL冷水中。对于25%w/v的普朗尼克F-127溶液,将25g的普朗尼克F-127粉末溶解在100mL冷水中。普朗尼克F-127的浓度以重量/体积的水表示。通过将2mL等份的冷普朗尼克F-127溶液放入试管中并将试管浸入预热至明确限定的温度的水浴中来评价凝胶化。如果当管倒置时在组合物中没有观察到流动,则认为发生了凝胶化。结果总结在表1中。

[0182] 表1-普朗尼克®F-127在不同浓度的热固化行为。

	温度(°C)				
	22	25	28	32	
[0183]	25%w/v 的普朗尼克溶液	在约5分钟内凝胶化	在约1分钟内凝胶化	在小于约1分钟内凝胶化	在小于约1分钟内凝胶化
	20%w/v 的普朗尼克溶液	没有凝胶化	在20分钟之后没有凝胶化	在约5至6分钟内凝胶化	在约1分钟内凝胶化

[0184] 接下来,评价过氧化脲对包括生色团的25%普朗尼克组合物的凝胶化温度的影响。至少浓度为25%的过氧化脲的存在似乎通过增加发生凝胶化的温度而影响凝胶化行为,但完全在生理学相关温度范围内。因此,基于普朗尼克F-127的这些生物光子组合物还可包括过氧化脲或其它过氧化物或过氧化物前体。

[0185] 表2-根据本发明的示例性粘合性生物光子组合物

	普朗尼克凝胶(g)	尿素(g)	生色团	凝胶化温度(°C)
[0186]	凝胶1	8.80	1.20 (12重量%)	1.09 mg 曙红Y (0.011重量%)

[0187]	凝胶2	10.00	0.00	1.09 mg 曙红Y	22
	凝胶3	10.00	0.00	1.09 mg 曙红Y+ 1.09 mg 荧光素 (0.01重量%曙红Y+0.01重量%荧光素)	22

[0188] 值得注意的是,一旦凝胶化,表2的所有普朗尼克溶液形成透明/半透明的粘合性组合物(不可剥离)。这些粘合性生物光子组合物可通过添加增稠剂诸如纤维素组合物,例如藻酸盐、甲基纤维素、羟乙基纤维素或羧甲基纤维素等制成可剥离的。热固化是可逆的,因为如果温度降低到其凝胶化温度以下,则热凝胶化组合物可再液化。

[0189] 将表2的溶液置于泵喷雾器中,并且可喷雾到目标组织上以在接触目标组织(在约37°C)时形成凝胶。它们可通过洗涤或擦拭而容易清除。可替代地,可将冷的吸收剂组合物置于凝胶上以使凝胶回到液体形式并将其浸入组合物中。组合物可为海绵或布。组合物仅

需要在低于凝胶的凝胶化温度的温度下。

[0190] 当由蓝光激活时,表2的凝胶1-3吸收并发射光。

[0191] 本领域技术人员将清楚,可使用任何其它泊洛沙姆代替本实例的普朗尼克F-127,例如P-123、L-122、L-61、L-121和P-65,其重量百分比将允许它们在体温或在体温附近,在皮肤温度或更低温度或其附近凝胶化。

[0192] 实例2-实例1的热固性生物光子组合物的生物光子评价

[0193] 实例1的凝胶3(包含0.01重量%曙红Y+0.01重量%荧光素)的发射光谱示于图1中。当用具有约400-470nm的峰值波长和约30-150mW/cm²的功率密度的光照射5分钟时,使用SP-100分光辐射计(SP-100,ORB Optronix)测量发射的荧光。如在图1中可以看出,生色团在照射10分钟后没有完全光漂白。

[0194] 实例3-通过实例2的热固性生物光子组合物调节HaCaT人角质形成细胞的IL6和IL8。

[0195] 对实例2的热固性生物光子组合物,评估其调节炎症,特别是细胞因子IL6和IL8的能力。HaCaT人角质形成细胞用作评估这些炎症细胞因子调节的可接受的体外模型。在许多皮肤病症以及伤口中观察到过度的不受控制的炎症,并且可能对宿主是有害的,诸如通过损害伤口愈合过程。因此,IL6和IL8分泌的下调可能有益于伤口愈合以及缓解其它病症,诸如湿疹和牛皮癣。

[0196] 无毒浓度的IFN γ 用于调节HaCaT细胞的IL6和IL8分泌。使用地塞米松(终浓度5uM)作为阳性对照(促炎细胞因子产生的强抑制剂)。使用体外毒理学测定试剂盒(基于XTT)评价光对HaCaT细胞的潜在毒性作用,其是活细胞数的分光光度评价。

[0197] 用由实例2的热固性生物光子组合物发射和传输的光照射细胞培养物。将热固性生物光子组合物置于细胞培养物上方5cm处,并用具有在400-470nm(平均460nm)的峰值波长和约30-150mW/cm²的功率密度的蓝光照射90秒。

[0198] 根据制造商说明(来自R&D Systems的DuoSet ELISA开发试剂盒)在照射后24小时通过细胞因子ELISA对培养上清液进行细胞因子定量。分泌的细胞因子的数量归一化为细胞活性。在处理后24小时使用分光光度评价活细胞数,测量细胞活力,所有测试样品均未观察到毒性效应。所有样品以四联体(quadruplet)筛选。对所测试的膜进行三次生物重复。

[0199] 发现由实例2的热固性生物光子组合物发射的光在IFN γ 刺激的HaCaT细胞上产生IL6和IL8的向下调节。表3总结了在来自热固性生物光子组合物的照射时间期间由培养细胞接收的光处理以及照射后的IL6和IL8表达。

[0200] 表3.在来自热固性生物光子组合物的照射时间期间由培养的HaCaT细胞接收的光处理并观察到IL6和IL8调节。

[0201]		J/cm ² , 暴露 90 秒, THERA 灯 在 5 cm 处						HaCaTIFNg 活化的	
		紫色	蓝色	绿色	黄色	橙色	红色	IL6 的降低	IL8 的降低
	热凝胶(PL-F127) E+F 各 0.011%	4.45	1.72	0.18	0.1	0.06	0.05	44%*	36%*

[0202] 备注: *统计学上显著的

[0203] 实例4-通过实例2的热固性生物光子组合物调节炎症

[0204] 为了获得由实例2的热固性生物光子组合物介导的生物学效应的更详细的图片,进行了人细胞因子抗体阵列(RayBio C系列,RayBiotech, Inc.)。细胞因子被广泛地定义为分泌的细胞-细胞信号传导蛋白,并且在炎症、先天免疫、细胞凋亡、血管生成、细胞生长和

分化中发挥重要作用。同时检测多种细胞因子提供了研究细胞活性的有力工具。细胞因子对细胞过程的调节是复杂的、动态的过程,通常涉及多种蛋白质。正反馈环和负反馈环、多效应和冗余功能,多种细胞因子之间的空间和时间表达或协同相互作用,甚至经由释放可溶形式的膜结合受体的调节,都是调节细胞因子信号传导的作用的常见机制。

[0205] 使用人细胞因子抗体阵列(来自Raybiotech的RayBio C系列)确定通过热固性生物光子组合物传输和来自热固性生物光子组合物的光对HaCaT细胞在培养基中的细胞因子分泌特性(profile)的影响。简而言之,如在实例3中照射HaCaT细胞。照射后24小时收集上清液,并根据制造商的说明书与阵列抗体膜温育。获得的信号用ImageJ软件定量。对于每个实验,进行XTT测定以使分泌的细胞因子的量归一化至细胞活力(所有样品中细胞活力超过90%)。所有样品以四联体进行。下表的总结显示用热固性生物光子组合物处理细胞可调节蛋白质的表达。

[0206] 表4.与对照未经处理细胞相比,用THERA灯和热固性生物光子组合物处理后24小时经IFNg刺激的HaCaT细胞中蛋白质表达的调节。

细胞因子	
IL2	-
IL3	-
IL4	↓↓
IL6	↓↓↓
IL8	-
IL10	-
IL12 p40/70	-
IL13	-
IL15	-
TNF α	↓
TNF β	-
IL1 α	-
IL1 β	-
IFN γ	-
MCP1	-
MCP2	-
MCP3	↓↓
M-CSF	-
MDC	-
MIG	-
MIP-1 δ	-
RANTES	-
TARC	↓

[0207]

生长因子	
EGF	↓
IGF-1	↓
ANG	↓↓
VEGF	↓↓
PDGF-BB	-
[0208] ENA-78	-
G-CSF	-
GM-CSF	-
GRO	-
GRO α	-
TGF β 1	-
瘦蛋白(Leptin)	-

- [0209] ↓小于25%的减少 ↑小于25%的增加
- [0210] ↓↓25-50%的减少 ↑↑25-50%增加
- [0211] ↓↓↓大于50%的减少 ↑↑↑大于50%的增加
- [0212] 结论
- [0213] 实例2的热固性生物光子组合物允许蓝光透射(高达6J/cm²的递送至细胞的能量流通),并且在绿色和黄色光谱内产生荧光(高达0.3J/cm²的递送至细胞的能量流通)。结果表明,该光可下调HaCaT细胞中的促炎细胞因子IL-6和IL-8。
- [0214] 蛋白质阵列测定显示实例2的热固性生物光子组合物还可负调节促炎细胞因子(诸如TNF α 、IL6)和促炎趋化因子(诸如MCP-3、TARC)的产生。有趣的是,热固性生物光子组合物也可下调生长因子分泌(诸如EGF、IGF-1、ANG、VEGF)。
- [0215] 因此,本发明的热固性生物光子组合物的某些实施方案可用于当需要该阶段的快速解决时伤口愈合的炎性阶段,或用于其它炎性疾病。
- [0216] 实例5.通过热固性生物光子组合物调节胶原蛋白产生
- [0217] 本发明在此使用人皮肤成纤维细胞(DHF)细胞作为体外模型来研究可见蓝光与本发明的热固性生物光子组合物组合的效果,以评价对胶原蛋白(细胞外基质的组分)的分泌的影响。
- [0218] 胶原蛋白产生可用于例如伤口愈合,以及用于诸如皮肤病症和更新的其它适应症。在伤口愈合中,在损伤后四至五天内,基质产生细胞即成纤维细胞移动到肉芽组织中。这些成纤维细胞经由MMP降解临时基质,并通过增殖和合成由胶原蛋白I、III和V、蛋白聚糖、纤连蛋白和其它组分组成的新的细胞外基质(ECM)来响应细胞因子/生长因子。TGF- β 同时抑制蛋白酶,而增强蛋白酶抑制剂,有利于基质积累。
- [0219] 向细胞中加入无毒浓度的TGF β -1以模拟过度增殖条件。使用体外毒理学测定试剂盒(基于XTT)评价光对HaCaT细胞的潜在毒性作用,其是活细胞数的分光光度评价。
- [0220] 用由实例2的热固性生物光子组合物发射和传输的光照射细胞培养物。将凝胶置于细胞培养物上方5cm处,并用具有400-470nm的峰值波长和约30-150mW/cm²的功率密度的蓝光照射5分钟。维生素C和TGFB1用作阳性对照。

[0221] 处理后48小时,使用微小红外法评价胶原蛋白产生。简而言之,富含碱性氨基酸的胶原蛋白分子与酸性染料强烈反应。天狼星红是一种细长的染料分子,与胶原蛋白(I、II、V型)反应,与其结合,并在几次洗涤后清除游离染料,用氢氧化钠洗脱结合的天狼星红,并用分光光度计量化。所有样品以四联体筛选。对每个测试的基质进行两次生物学重复。

[0222] 从图2可以看出,通过和由实例2的热固性生物光子组合物的光照射可刺激胶原蛋白产生。与未经处理的对照相比,观察到DHF细胞培养物上清液中胶原蛋白产生增加4倍。

[0223] 应该理解的是,本发明并不限于此处描述和阐明的具体实施方案,而是包括所附权利要求书中定义的本发明范围之内的所有改造和改变。

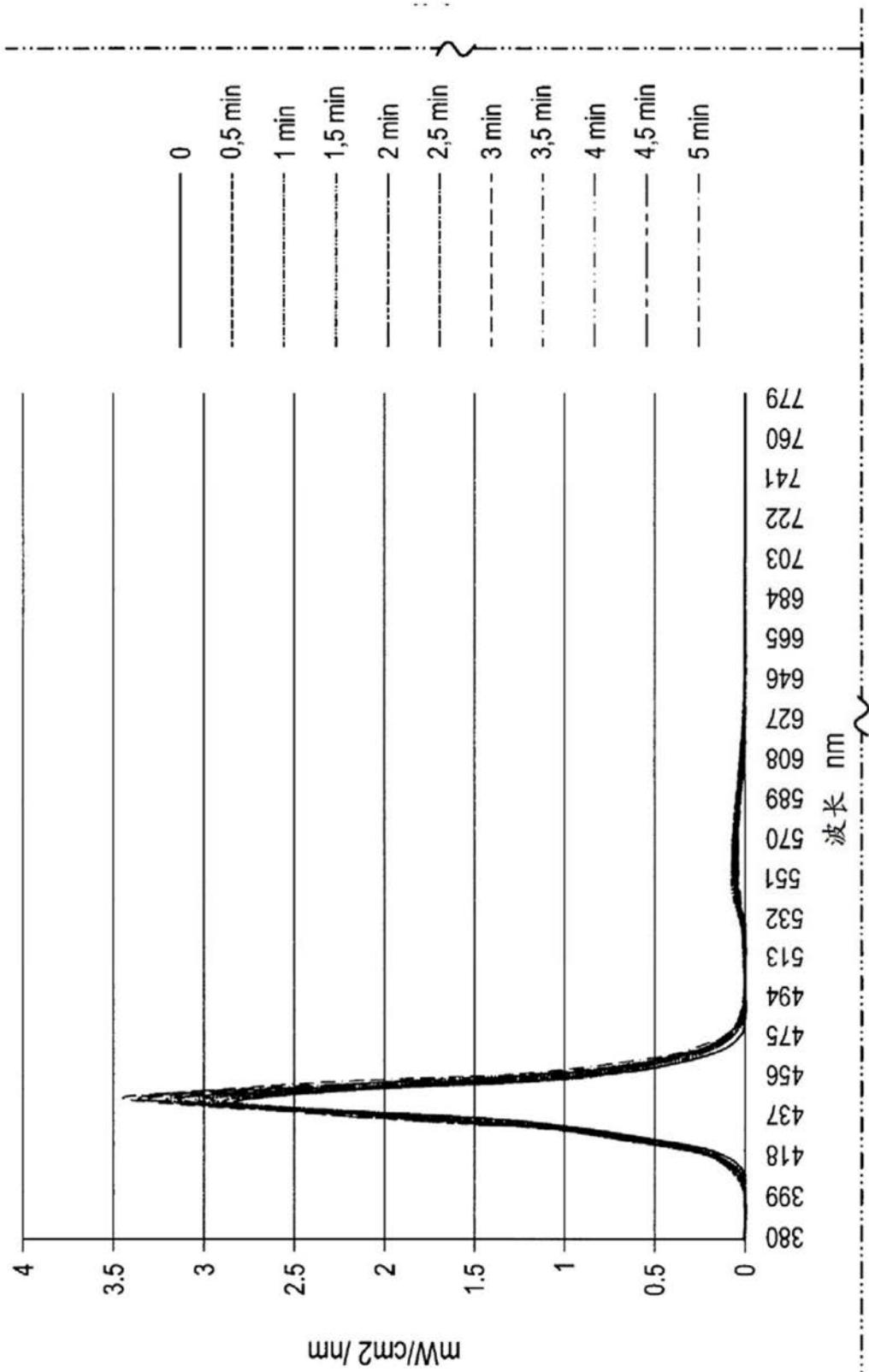
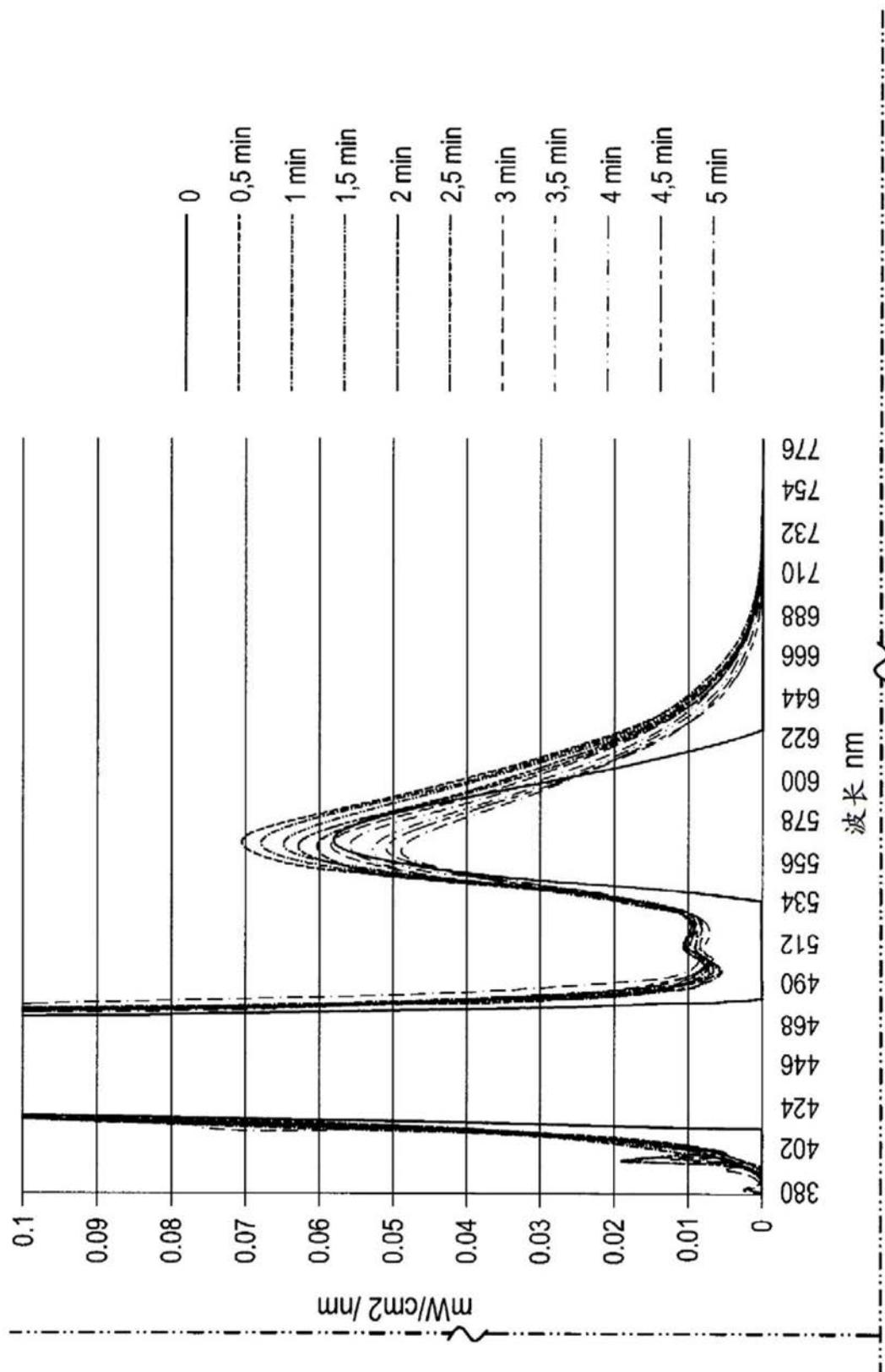


图1 (部分1)



热凝胶 (PL-F127) 5min		在 5cm 处的 mW/cm ²											
		0	0,5 min	1 min	1,5 min	2 min	2,5 min	3 min	3,5 min	4 min	4,5 min	5 min	J/cm ²
灯	400-518	66.01	69.26	69.60	69.90	70.75	71.94	73.32	74.96	76.62	78.64	80.69	21.63
荧光	519-760	3.00	4.85	4.73	4.49	4.41	4.16	4.00	3.88	3.59	3.40	3.36	1.22
总计	400-760	69.00403	74.11125	74.33362	74.39048	75.15961	76.09807	77.32297	78.8361	80.21074	82.04676	84.05226	22.85
% 荧光	4.3%	6.5%	6.4%	6.0%	5.9%	5.5%	5.2%	4.9%	4.5%	4.1%	4.0%	4.0%	0.05
紫色	(400)-450	49.0604	49.9261	49.5613	49.1818	49.2171	49.5087	49.9032	50.4929	51.0841	51.8904	52.7696	14.99
蓝色	450-500	16.9460	19.1701	19.8684	20.5567	21.3692	22.2610	23.2589	24.3122	25.3973	26.6189	27.7748	6.59
绿色	500-570	1.3918	2.2131	2.1772	2.0914	2.0746	2.0114	1.9476	1.9014	1.7866	1.7251	1.6947	0.58
黄色	570-591	1.0234	1.2531	1.2006	1.1437	1.1019	1.0461	0.9997	0.9521	0.8930	0.8415	0.8153	0.31
橙色	591-610	0.4887	0.7703	0.7355	0.6981	0.6717	0.6341	0.6047	0.5784	0.5334	0.4994	0.4898	0.19
红色	610-760	0.1075	0.8083	0.8193	0.7457	0.7511	0.6613	0.6323	0.6237	0.5369	0.4908	0.5270	0.19
总计	(400-700)	69.02	74.14	74.36	74.42	75.19	76.12	77.35	78.86	80.23	82.07	84.07	22.85

包含普朗尼克 F-127 和 0.01 重量% cosin Y + 0.01 重量% 荧光素的
生物光子热凝胶的发射光谱

图1 (部分3)

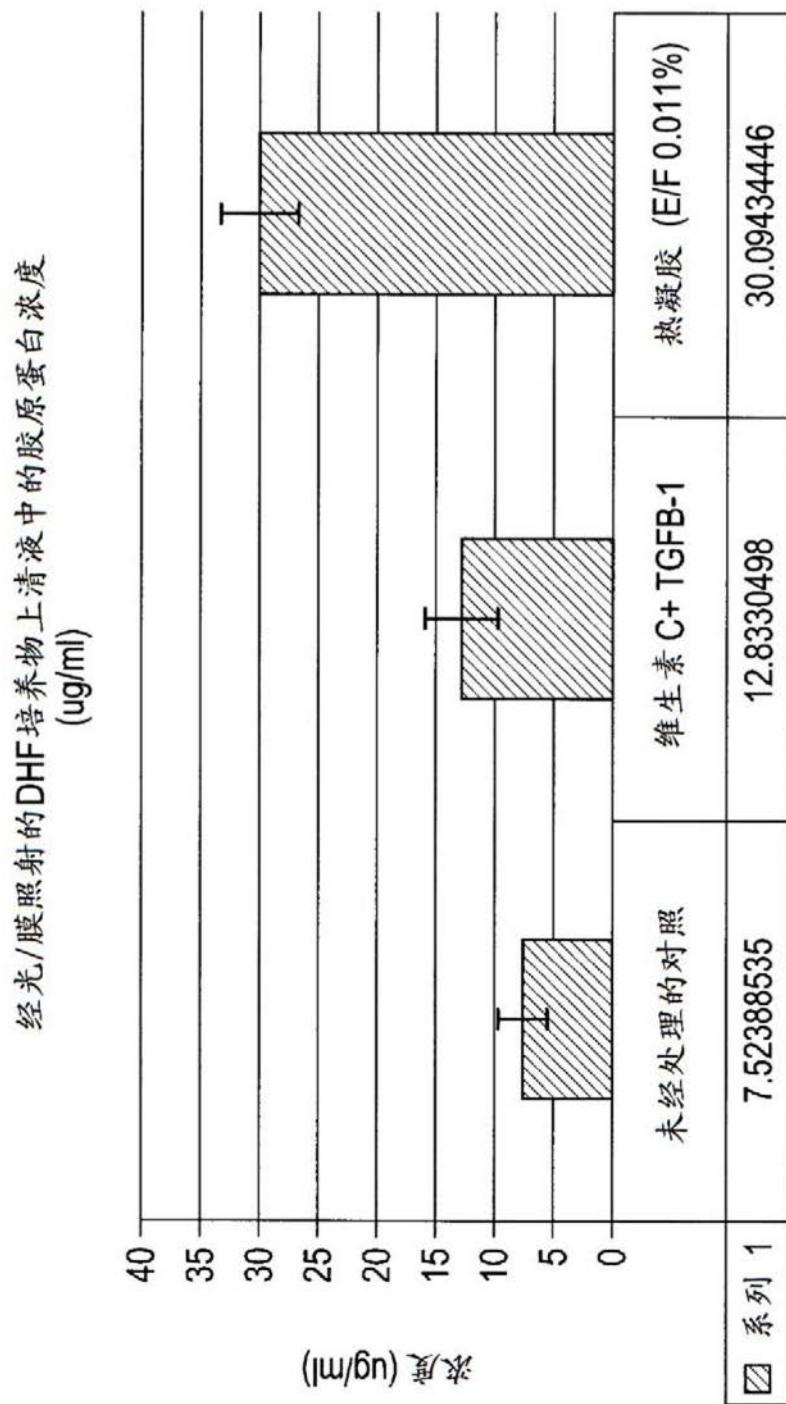


图2