

發明專利說明書

200413014

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92108917

A61K7/06

A61K35/06

※申請日期：92.4.17

※IPC 分類：C12N5/06

壹、發明名稱：(中文/英文)

於所欲方位誘發新毛囊形成及頭髮生長之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INDUCING NEW
HAIR FOLLICLE FORMATION AND HAIR GROWTH IN
A DESIRED ORIENTATION

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商愛德蘭斯研究協會公司

ADERANS RESEARCH INSTITUTE, INC.

代表人：(中文/英文)

羅傑 J. 奧爾

ROGER J. AULL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州比佛利山莊東塔頂區威爾雪大道 9100 號

9100 WILSHIRE BOULEVARD, EAST TOWER

PENTHOUSE, BEVERLY HILLS, CALIFORNIA 90212,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

科特 史崔克 史坦

KURT STRICKER STENN

住居所地址：(中文/英文)

美國新澤西州普林斯頓市灣岸街 46 號

46 BAYARD LANE, PRINCETON, NEW JERSEY 08540,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家(地區)申請專利：

1.美國 2002年04月17日 10/123,984

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國 2002年04月17日 10/123,984

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於在哺乳動物中，於美容學可接受方位誘發毛囊形成及新頭髮生長之組合物及方法。

【先前技術】

毛囊係哺乳動物之皮膚所特有，毛囊自原始表皮向下生長，一直延伸至皮膚深層。毛囊根部存在一稱為濾泡性乳頭或真皮乳頭細胞之插塞細胞(斯汀(Stenn)與坡斯(Paus)著，「生理學評論」，2002年，第81期，第449頁)，該乳頭細胞為毛囊正常週期所需(奧立弗(Oliver)著，「胚胎展示形態學」，1966年，第15期，第331頁；奧立弗(Oliver)著，「胚胎展示形態學」，第16期，第231頁)及因此為毛幹生長所需。該毛幹係由緊密凝聚且充滿各種角蛋白質纖維及聚合纖維蛋白質之上皮細胞構成，呈線型結構。

頭髮脫落係由諸多因素引起。在人類男性禿頭模式中，頭皮前部及頂部之毛囊易受男性荷爾蒙影響，易感個體之毛囊會由大毛囊轉變為非常細小之毛囊，其臨床表現為頭髮脫落。據估計，20%的女性一生中亦經歷某程度之脫髮，其特徵為頭皮頂部頭髮變得稀疏，隨著衰老脫髮面積不斷擴大，此外，各種病狀，諸如，例如與斑痕禿頭症、熱灼傷或壓傷相關之疤痕症狀會導致頭髮明顯脫落。無論什麼原因，頭髮脫落最終結果會使人們失去自尊及自信，在心理、社會及兩性關係方面帶來嚴重後果。

多年來治療及解決頭髮脫落之方法經歷很大變化，假髮、

男式假髮，及長假髮雖可遮蔽禿頭部位，却不能生成新頭髮。現有兩種藥物（敏樂定 (minoxidil) 與非那雄安 (finasteride)）可減緩頭髮脫落，但實際上均無法使新毛囊再生。目前廣為使用之方法係藉由植髮手術以替換不斷稀疏或逐漸脫落之毛囊。

三十多年來，植髮手術係替代禿頭部位活性毛囊唯一可行之方法在手術過程中，以手術方式將未發生禿頭症狀之頭皮部位（後頭域）之毛囊移除並移植至禿頭部位（前頭域及頂頭域），頭髮移植物範圍為每片移植物含有1到2個毛囊至10到15個毛囊不等，手術過程有許多局限性：第一，移植手術速度緩慢且費力，因為一次移植期內常常須移植750至1500個毛囊，因此該過程一般需要整整一個工作日，在移植前須自供皮處將所贈毛囊割開，因此手術過程耗時且費力；第二，需多次手術才可達到美容效果；最後且最為重要的是，必須犧牲供皮處之毛囊以提供受皮處之需，而供皮處有可能會結疤，但其所剩毛囊數量必定減少，此項事實減少了該手術成為無適當供皮處之選擇機會。為使得所犧牲毛囊量減至最少，需要其他誘發新毛囊形成之方法，還需要能產生新毛囊而無需犧牲原有毛囊之系統，該系統可迅速且廉價移植大量毛囊並達到最佳美容效果。

為達此目的，因只要將皮膚乳頭細胞移植於表皮層下就可誘發新毛囊及隨後之毛幹形成，所以，以植入誘發性乳頭細胞為基礎之新治療法之前景最為樂觀。只要有乳頭細胞就可誘發表皮細胞形成具有發育力之新毛囊(柯漢(Cohen)

✓ 著,「胚胎展示形態學」,1961年,第9期,第117頁;奧立弗(Oliver)著,「胚胎展示形態學」,1967年,第18期,第43頁,「胚胎展示形態學」,1970年,第23期,第219頁;奧立弗(Oliver)等人著,美國專利案第4,919,664號;賈豪達(Jahoda)著,「發展」,1992年,第115期,第1103頁;雷諾斯(Reynolds)等人著,「紐約科學院年報」,1991年,第642期,第226頁;雷諾斯(Reynolds)等人著,「自然」,1999年,第402期,第33頁)。自體性的乳頭細胞移植物不僅可有效誘發新毛囊,咸已證明該細胞因對免疫具有豁免性,因此,同種異體性的移植也是有效的(雷諾斯(Reynolds)等人著,「自然」,1999年,第402期,第33頁)。最後,誘發性乳頭細胞可以細胞培養方式維持及繁殖(庫利(Cooley)等人,PCT/US98/13754;岸本(Kishimoto)等人,「基因研究」,2000年,第14期,第1181頁),從而累積大量細胞以供移植,並降低對大量供皮組織之需求,減少手術過程之重複次數,使得以慣用植髮手術中調撥取自供皮處之健康毛囊或犧牲數量減至最少。

乳頭移植手術缺點之一係新毛囊形成效益低且生成毛囊方位不可預測。根據近來有關毛囊週期及毛幹方位所涉及之生長及轉錄因子特徵闡明之進展推測,應用生長及轉錄因子可增加手術效率及美容效果。TGF α 及其受體(尼克松(Nixon)等人著,「組織化學與細胞化學」,1996年,第44期,第377頁)Krox-2、TGF β RII(甘巴戴樂(Gambardella)等人著,「機械發育」,2000年,第96期,第215頁)、音速小子(sonic

hedgehog)(蔣(Chiang)等人著,「發育生物學」,1999年,第205期,第1頁)、同源盒蛋白質(懷德裏遜(Widelitz)等人著,「微生物研究技術」,1997年,第15期,第38頁)及洛奇(Notch)蛋白質(林(Lin)等人著,「發展」,2000年,第127期,第2421頁)被發現在毛囊中表現異常,因此,該等因子可能在新毛囊之誘發作用、形成模式、存活及定位上扮演一個作用。

先前揭示未以附屬結構將乳頭細胞導入至哺乳動物皮膚之發明沒有揭示毛囊及所生成毛幹之定位及生長方位之方法,因此可能產生出乎意料方位且外表上無法接受之毛幹。

先前揭示與硬質細杆組合植入乳頭細胞以引導毛囊生長及定位之方法亦未能實現乳頭細胞移植之全部潛能。庫裏(Cooley)等人(PCT/US98/13754)所述方法係共同導入乳頭細胞及吸收性縫合物質組成之硬質細杆,其後,以封閉敷料遮蓋傷口或暴露傷口。由吸收性縫合物質組成之毛幹於新毛囊形成之前的溶解速率不可預測,此外,使用生物性活性化合物,例如吸收性縫合物質,可能會在移植位置引起發炎免疫反應。業已發現,生物性活性物質所引起之任何發炎或異物反應會阻止新毛囊之形成,因此任何於再生毛囊附近處會引起異物反應之生物性降解物質均具有反作用性-至少不具功效,且最糟的是引發病徵。

長期以來吾人深感有必要開發一破壞性較弱且代價較低之方法,以置換頭髮生長,該方法可誘發新毛囊形成且其成功率及美容效果均可預測。本發明可滿足該等需求。

【發明內容】

本發明包括於所欲方位誘發頭髮生長之方法，其中該方法包括將包含硬質細杆及至少一個乳頭細胞之媒介物接觸哺乳動物皮膚之表皮層，該方法還包括將媒介物於所欲方位固定於表皮層，一段時期之後，自表皮層移除該媒介物，從而誘發頭髮於所欲方位生長。

本發明之另一方面，該哺乳動物係人類。

本發明之另一方面，該硬質細杆係(一)管狀物、(一)硬質細線，或(一)棒狀物。

本發明之另一方面，該乳頭細胞係自體性的，或同種異體性的。

本發明之一方面，該乳頭細胞可以細胞培養繁殖。

本發明之另一方面，該乳頭細胞取自人體。

本發明之另一方面，該媒介物約兩天至約十天之後移除。

本發明之一方面，該媒介物包括(一)生長因子。

本發明之另一方面，該媒介物包含(一)表現異常之生長/轉錄因子，其中該生長/轉錄因子可為Wnt、音速小子(sonic hedgehog)、Krox-20、同位序列(homeobox)、洛奇蛋白質、轉變生長因子 α 及似胰島素生長因子族之成員之一。

本發明還包括於哺乳動物中，於所欲方位誘發頭髮生長之方法，其中該方法包括將包含硬質細杆之媒介物接觸皮膚之表皮層，其中該媒介物包含生長/轉錄因子，該方法還包括將媒介物於所欲方位固定於表皮層，一段時期後，自表皮層移除該媒介物，從而於所欲方位誘發頭髮生長。

本發明之另一方面，該哺乳動物係人類。

本發明之另一方面，該硬質細杆係(一)管狀物、(一)硬質細線，或(一)棒狀物。

本發明之另一方面，該媒介物約兩天至約十天之後移除。

本發明之一方面，該媒介物包括(一)生長因子。

本發明之另一方面，該媒介物包含(一)表現異常之生長/轉錄因子，其中該生長/轉錄因子可為Wnt、音速小子、Krox-20、同位序列、洛奇蛋白質、轉變生長因子 α 及似胰島素生長因子族之成員之一。

本發明還包括用以包裝及放置乳頭細胞之裝置，其中含乳頭細胞之管狀物被密封後，可形成個別管狀物節段，從而形成用以包裝及安置乳頭細胞之裝置。

本發明之一方面，藉由(一)彈性設備連接一個或多個管狀物。

本發明之另一方面，該管狀物包括(一)生物惰性塑膠。

本發明之另一方面，藉由熱封、化學密封，或機械方法將管狀物密封為多個節段。

本發明之另一方面，分開該等節段，可形成包含硬質細杆及至少一個乳頭細胞之媒介物。

【實施方式】

本發明包括一種新穎方法，其中係將誘發頭髮生長之乳頭細胞或生長因子輸送至人體表皮，結果形成具有高成功生長率之新毛囊且其生長方位為美容學可接受者。本方法克服了目前植髮手術之破壞性或調撥性方面之缺點，因為該方法所需供皮組織數量最少。

本發明部分係根據人體濾泡乳頭細胞可移植至表皮組織之中或表皮組織之下，從而形成毛囊再而生成頭髮所發現之理論。根據本發明，乳頭細胞與一可移除之生物性惰性媒介物(其可將乳頭細胞插入至皮膚表皮層下或與皮膚接觸)結合引入至媒介物人體皮膚中或與人體皮膚接觸，該惰性媒介物將乳頭細胞帶進皮膚中，並刺激表皮細胞沿著媒介物朝所插入之乳頭細胞方向向下生長。咸已知誘發性乳頭細胞將表皮細胞引向自身(荒獺(Arase)等人著，「皮膚雜誌」，2001年，第17期，第667頁；富士(Fuji)等人著，「皮膚科學雜誌」，2001年，第25期，第206頁)。該媒介物於美容學可接受之方位經由上皮層被插入至皮膚中或與皮膚接觸。該乳頭細胞及媒介物固定於皮膚，並留在所插入的位置處，以促進上皮細胞柱之形成，該上皮細胞柱於插入部位周圍及下部生長，最終形成毛囊。該媒介物可以生長因子或轉錄因子數，或表現該等因子之結構體處理或塗敷，以促進毛囊形成及頭髮生長，將該媒介物於規定時期後自表皮層移除。

本發明部分係關於在沒有附加乳頭細胞之時，以某種生長因子接觸表皮組織可誘發毛囊形成或再生之發現。根據本發明，將與表皮接觸之可移除生物性惰性媒介物插入至皮膚，該媒介物係以美容學可接受方位插入至表皮層，固定於皮膚，並留在所插入位置處，以促最終可形成毛囊之上皮細胞柱之形成。該媒介物可以生長因子或轉錄因子，或表現該等因子之結構體處理或塗敷，以促進毛囊形成及

頭髮生長。該媒介物於規定時期後自表皮層移除。

本發明亦包括可促進於皮膚上皮層之含或不含乳頭細胞之媒介物之包裝、插入及安置之新穎設備。根據本發明，媒介物藉由一種內連設備與其他媒介物連接，其媒介物含或不含乳頭細胞及含或不含生長或轉錄因子，但其含有至少一種上述因子。該等媒介物可長於插入表皮媒介物所需者，因此，可將該等一個或多個長形媒介物分切成較短節段的媒介物。插入前只需將該節段媒介物切開或折斷即可使之分開。

因此，本發明係關於在哺乳動物中，於所欲方位誘發頭髮生長之方法。該方法有效促使患禿頭症者之頭髮生長，尤其是男性及女性禿頭模式，以及疤痕引起的頭髮脫落(例如燒傷、外傷、輻射損傷、化學療法，壓傷等造成之疤痕)。本發明方法雖最常用於頭皮，但其亦可用於全身任何皮膚表面之毛髮生長處(例如眼睫毛、眉毛、鬍鬚，腹股溝部位等等)。

本發明之一具體實施例中，用於移植之乳頭細胞取自具頭髮生長力之頭皮切片。另一具體實施例中，用於移植之乳頭細胞取自含毛囊之表皮移植物。自捐贈來源獲得乳頭細胞之方法已為熟悉此項技術者所知(賈豪達(Jahoda)與奧立弗(Oliver)著，「英國皮膚雜誌」，1981年，第105期，第623頁；「通訊」，「英國皮膚雜誌」，1984年，第110期，第685頁；威廉斯(Williams)等人著，「英國皮膚雜誌」，1994年，第130期，第290頁)。

本發明之另一具體實施例中，用於移植之乳頭細胞取自原生細胞培養。在一較佳具體實施例中，用於移植之乳頭細胞取自繁殖細胞培養。

本發明之一具體實施例中，乳頭細胞培養係以餵養細胞及/或乳頭細胞生長因子維持。誘發性乳頭細胞培養之維持及繁殖之條件與要求為熟悉此項技術者所知(岸本(Kishimoto)等人著，「基因發育」，2000年，第14期，第1181頁；庫裏(Cooley)等人著，PCT/US98/13754)。

本發明中，媒介物植入一段時期後自皮膚移除。本發明之一具體實施例中，媒介物由硬質物質製成。另一具體實施例中，媒介物可由塑膠、金屬，或硬性纖維絲製成(但不限於該等物質)。媒介物之核心物質係生理性及生物惰性物質。另一具體實施例中，媒介物為管狀物。另一具體實施例中，媒介物為棒狀物。一較佳具體實施例中，媒介物為生物惰性塑膠管狀物。一具體實施例中，所插入管狀物之外直徑為約0.01毫米至約3.0毫米，其長度為約1毫米至約20公分。一個具體實施例中，管狀物內直徑為約0.01毫米至約3.0毫米。一具體實施例中，塑膠管狀物含聚乙烯、聚苯乙烯、聚四氟乙烯，及聚碳酸酯(但不限於該等物質)。另一具體實施例中，媒介物之形狀酷似現有或理想之毛囊形狀。此包括但不限於修改媒介物之剖面外形成理想形狀、使媒介物變彎、變曲，或環繞，或改變其直徑。

本發明之一具體實施例中，管狀物被分節且可分開形成較短之管狀物，以充當插入外皮之媒介物之用(圖2)。本發

明之一較佳具體實施例中，媒介物係含乳頭細胞之管狀物一部分，該管狀物被分節成密封節段。本發明之一具體實施例中，密封管狀物之方法包括但不限於熱封、化學密封(例如環氧與膠質物)，及機械方法(例如夾緊，彎邊，或扎鋼筋)。

本發明之一具體實施例中，管狀物相互連接。本發明之另一具體實施例中，管狀物藉由彈性設備相互連接，以便於所欲方位對管狀物或媒介物進行操作及配置。本發明之一具體實施例中，彈性設備包括但不限於細絲、細繩、紙張、金屬薄片、塑膠片，及膠帶。本發明之一具體較佳實施例中，彈性設備連接約1至約1000個管狀物。更佳係，彈性設備連接約2至100個管狀物。再佳係，彈性設備連接約3至約50個管狀物。再佳係，彈性設備連接約3至約5個管狀物。

本發明之一具體實施例中，管狀物藉由彈性設備於多個位置相互連接。本發明之一具體較佳實施例中，彈性設備於約每5毫米至約每20公分之處與管狀物相連接。

一較佳具體實施例中，乳頭細胞於移植前置於管狀物之中。一具體實施例中，懸浮於水介質中的乳頭細胞於移植前密封在每個管狀物節段中。另一具體實施例中，乳頭細胞塊於移植前密封在每個管狀物節段中。本發明之一具體實施例中，約1至約 10^7 個乳頭細胞密封於一個管狀物節段中。一較佳具體實施例中，將個別密封的管狀物節段分開以形成插入用之媒介物。本發明之一具體實施例中，移植前藉由一切割工具、機械裝置或加熱將每個管狀物節段分

開以形成媒介物。

本發明之一具體實施例中，媒介物包括含/不含乳頭細胞之蛋白質或核酸結構體之生長或轉錄因子。含生長或轉錄因子之媒介物之製作方法描述如下。

本發明之一較佳具體實施例中，將媒介物置於與外皮表皮細胞接觸之處，藉由鄰近表皮之向下生長，以促進媒介物之生長及“隔離”，因為表皮將惰性異物從周圍組織隔離時會與該異物反應(克拉克(Clark)等人著，「分子與細胞生物學」，1988年，紐約番倫出版社(Plenum Pub., Co. New York))。該等向下生長細胞包含對乳頭細胞之誘發性質作出回應之細胞(費拉裏斯(Ferraris)等人著，「國際發育生物學雜誌」，1997年，第41期，第491頁)。本發明之另一較佳具體實施例方面，媒介物於新毛囊形成之後移除。

本發明之一具體實施例中，媒介物被生長因子塗敷或含生長因子，該等生長因子可促進媒介物周圍表皮細胞之吸引、活動及其後生長。該意欲生長因子包括但不限於下列生長因子族成員：基本纖維母細胞生長因子、纖維網蛋白、表皮生長因子、諾金(noggin)、轉變生長因子-貝它、轉變生長因子-阿爾法、車軸草因子、血小板-衍生性生長因子、血管內皮生長因子、似胰島素生長因子、肝細胞生長因子、纖維蛋白、膠原蛋白以及昆布胺酸(密蘇里州聖路易斯市西格馬化學公司)。該意欲生長因子可以溶液形式加至媒介物中，並使其乾燥，或以乾燥固體加至媒介物中，或併入至媒介物物質中。其他將該生長因子併入至媒介物中之方法

為熟悉此項技術者所知。併入至媒介物中之生長因子濃度為每媒介物含有約0.01毫微克至100毫克之最終乾重生長因子。

另一具體實施例中，生長因子係以可表現上述非限制性列出之生長因子之DNA結構體併入至媒介物中。一具體實施例中，生長因子係以載體或表現載體併入至媒介物中。一具體實施例中，媒介物含細胞自由轉錄作用及轉譯作用之成分，該等成分可包括核糖核酸聚合酶，及自真核或原核細胞所萃取之細胞萃取物。該等成分為熟悉此項技術者所知，且可自多處取得(安比恩，德克薩斯州奧斯汀市)。

製造及使用載體及表現載體之方法為熟悉此項技術者所知(山姆布洛克(Sambrook)等人著，「分子克隆法：實驗室手冊」，1989年，冷泉港實驗室，紐約)。

另一具體實施例中，非限制性列表中之生長因子係以病毒載體藉由媒介物輸送或併入至該媒介物中。完成該過程之方法為熟悉此項技術者所熟知(佐藤(Sato)等人著，「臨床進展」，1999年，第104期，第855頁)。

一較佳具體實施例中，以表現異常之生長/轉錄因子塗敷媒介物或該媒介物包含表現異常之生長/轉錄因子，該因子在新形成毛囊之生長及定位上扮演一個作用。意欲生長/轉錄因子包括但不限於：Krox-20、TGF-β₂(甘巴戴樂(Gambardella)等人著，「機械發育」，2000年，第96期，第215頁)、音速小子(蔣(Chiang)等人著，「生物發育」，1999年，第205期，第1頁)、同源盒蛋白質(懷德裏遜(Widelitz)等人

著，「微生物研究技術」，1997年，第38期，第452頁)、Wnt族蛋白質(岸本(Kishimoto)等人著，「基因發育」，2000年，第14期，第1181頁)、轉變生長因子-阿爾法、似胰島素生長因子(菲伯特(Philpott)等人著，「皮膚學進展」，1994年，第102期，第857頁)及洛奇(Notch)蛋白質(林(Lin)等人著，「發展」，2000年，第127期，第241頁)。該意欲生長因子可以溶液形式加至媒介物中，並使其乾燥，或以乾燥固體加至媒介物中，或併入至媒介物物質中。其他將該生長因子併入至媒介物中的方法為熟悉此項技術者所知。併入至媒介物中之生長因子濃度為每媒介物含有約0.01毫微克至約100毫克之最終乾重之生長因子。

另一具體實施例中，上述非限制性列表中之生長/轉錄因子係以可表現蛋白質之DNA結構體併入至媒介物中。一具體實施例中，生長/轉錄因子係以載體併入至媒介物中。一具體實施例中，媒介物含有細胞自由轉錄作用及轉譯作用成分，該等成分可包括核糖核酸聚合酶，及自真核或原核細胞萃取之萃取物。該等成分已為熟悉此項技術者所知，且可自多處取得(安比恩，德克薩斯州奧斯汀市)。

另一具體實施例中，非限制性列表中之生長因子係以病毒載體藉由媒介物輸送或併入至該媒介物中。完成該過程之方法已為熟悉此項技術者所知(佐藤(Sato)等人著，「臨床進展」，1999年，第104期，第855頁)。

本發明之一具體實施例中，欲插入媒介物與乳頭細胞之皮膚部位可經物理與藥理方法處理，以促進毛囊形成及頭

髮生長。該等處理方法包括但不限於：超聲波、紫外線照射、按摩，及使用局部組合物如敏定樂(密蘇裏州聖路易斯市西格馬化學公司)。其他促進毛囊形成之方法已為熟悉此項技術者所知。

本發明之一較佳具體實施例中，將媒介物與乳頭細胞插入至皮膚，以使乳頭細胞接觸原始表皮細胞，從而將毛囊安置於美容學可接受之方位。媒介物與乳頭細胞之深度、位置，及插入角度已為熟悉此項技術者所知。然後於規定時期後移除媒介物，該時期為移植後約2天至約10天。媒介物可於較早或較晚之時期移除，此取決於新毛囊之形成速度。移植至移除之時間已為熟悉此項技術者所知。

媒介物與乳頭細胞可以任何方式插入，以便安置及定位美容學可接受之毛囊。本發明之一較佳具體實施例中，在植入媒介物及乳頭細胞之皮膚位置處做出非自然存在之小孔。本發明之另一具體實施例中，於皮膚一次做出單一個非自然存在之小孔，並個別地移植媒介物與乳頭細胞。本發明之另一具體實施例係一次做出多個非自然存在之小孔，並以集體方式移植媒介物與乳頭細胞。本發明之另一具體實施例中，將多個媒介物與乳頭細胞置於支架中同時移植。該媒介物可藉由任何可促進多個媒介物移植至表皮之設備進行移植。

本發明之一具體實施例中，媒介物與乳頭細胞係於同一時間以一次過程進行移植。本發明之另一具體實施例中，媒介物與乳頭細胞係於不同時間以多次過程進行移植。

本發明之一較佳具體實施例中，媒介物固定於皮膚，以方便讓媒介物鄰近之表皮細胞移動及生長。一具體實施例中，媒介物藉由其置於皮膚處固定之。另一具體實施例中，媒介物係藉由醫療粘合劑固定，該粘合劑包括但不限於：皮膚粘合劑 (DERMABOND™) 或亮膚粘合劑 (LIQUIDERM™) (克漏 (Closure) 醫療公司，北卡羅來納州羅利市)。另一具體實施例中，媒介物係藉由縫線、纖維，或膠帶固定。在本發明中，媒介物留於原位置一段時期後自皮膚移除。含媒介物周圍表皮細胞之新毛囊形成所需時間長度已為熟悉此項技術者所知。

定義

本文所用冠詞“一個(種)”係指一個(種)或多個(種)(即至少一個(種))該冠詞之語法賓語。舉例說明，“一個(種)元素”，意指一個(種)或多個(種)元素”。

本文所用術語“多個(種)”係指兩個(種)或多個(種)。

本文所用術語“乳頭細胞”係指稱為真皮乳頭細胞或濾泡乳頭細胞之細胞類型，或用來解釋一組取自毛囊根部具有毛囊誘發性質之細胞，該等細胞可冠以任何其他名字。

本文所用術語“美容學可接受”係指乳頭細胞移植於位置後所生成毛囊定位方向係實施移植之專業人員所決定之可預測方位。

本文所用術語“所欲方位”係指乳頭細胞移植於位置後所生成毛囊定位方向係實施移植之專業人員所決定之可預測方位。

本文所用術語“自體性的”係指自個體將組織移植至同一個體。

本文所用術語“同種異體性的”係指自個體將組織移植至同一物種之另一個體。

本文所用術語“生長因子”係指包含肽或蛋白質之生物性生長因子，當該因子與表皮細胞接觸，可促進表皮細胞之繁殖、生長、定型、定位或移動。

本文所用術語“生長/轉錄因子”係指包含肽或蛋白質之生物性生長因子，當該因子與表皮細胞接觸，可促進表皮細胞之繁殖、生長、定型、定位或移動。

本發明所用術語“表現異常”係指分子於時間及空間上不規則形態出現。

本發明所用術語“表皮層”係指位於真皮之上之組織層，其形成人體之外皮。

“載體”係物質組合物，其包含經分離核酸，其可將經分離核酸傳送至細胞內部。此項技術領域之中已知之眾多載體包括但不限於線性聚核苷酸、與離子化合物或兩親媒性化合物相結合之聚核苷酸、質體及病毒。因此，術語“載體”包括自發性複製質體或病毒。該術語還應包括促進核酸傳送進入細胞之非質體性及非病毒性化合物，例如，聚離胺酸、脂質體，及同類物質。舉例說明，病毒載體包括但不限於腺病毒載體、相關腺病毒載體、反轉錄酶病毒載體，及同類物質。

“表現載體”係指含有重組性聚核苷酸之載體，該重組

性聚核苷酸中包括以人工方式連結至表現核苷酸序列之表現控制序列。表現載體包含表現用之足夠順位元作用元素；其他用於表現之元素可由宿主細胞或體外表現系統中者提供。所含表現載體已為熟悉此項技術者所知，其包括如粘質體、質體(例如，裸露或包含於脂質體之中)，及併入重組性聚核苷酸之病毒。

生物體之“非自然出現”小孔係指一般不會出現於未患疾病或未發生功能紊亂之生物體上之小孔(如切口、穿孔，傷口等等)。

本文所用術語“生物惰性”係指一種物質，當與生物實體接觸時不會引起實體內反應，生物實體亦不會引起該物質反應。

本文所揭示的每個及所有專利、專利申請案以及公開案之全部內容均以引用之方式併入本文參考。

雖然係參照具體實施例揭示本發明，熟悉此項技術者顯然可對本發明之其他具體實施例及其變體進行修正，而未偏離本發明之真正精神及範圍。附屬申請權利之目的係包括所有該等具體實施例及同效力變體。

【圖式簡單說明】

附圖係描述本發明某些具體實施例，以闡述本發明。然而，本發明並不限於附圖所描述具體實施例之準確配置及應用。

圖1，包括圖1A至1D，係描述於美容學可接受之方位，將媒介物與乳頭細胞植入至哺乳動物之表皮層，以生成新

毛囊之方法。

圖2係描述輔助媒介物與乳頭細胞之包裝、插入，及安置之設備。該設備是包括由多個彈柔裝置內連而成，並分為多個節段之長形管狀物，該節段自長形管狀物分開後，可形成移植用之媒介物。

圖3係描述包裝長形管狀物內乳頭細胞之方法。

圖4係描述乳頭細胞移植後早期毛囊之形成。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於在哺乳動物中，於美容學可接受方位誘發毛囊形成及新頭髮生長之組合物及方法，該方法還包括藉由一種媒介物將乳頭細胞或生長因子植入至表皮層或與表皮層接觸，以引導表皮生長，從而形成新毛囊，該媒介物於毛囊開始形成後移除，本發明還包括用以包裝及輸送乳頭細胞之裝置。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to compositions and methods for inducing hair follicle formation and subsequent hair growth in a mammal in a cosmetically acceptable orientation. The method further comprises implanting papilla cells or growth factors under or in contact with the epidermal layer with a vehicle to direct growth of the epidermis and thus the formation of nascent hair follicles. The vehicle is removed after hair follicle formation has begun. The present invention further comprises an apparatus for the packaging and delivery of papilla cells.

拾、申請專利範圍：

1. 一種在哺乳動物中於所欲方位誘發頭髮生長之方法，該方法包括將含硬質細杆及至少一個乳頭細胞之媒介物接觸哺乳動物之皮膚表皮層、將該媒介物於所欲方位固定於表皮層，並於一段時期後將該媒介物移除，從而於所欲方位誘發頭髮生長。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中哺乳動物為人類。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中硬質細杆為(一)管狀物。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中硬質細杆為(一)硬性細線。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中硬質細杆為(一)棒狀物。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中乳頭細胞為自體性的。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中乳頭細胞為同種異體性的。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中乳頭細胞以細胞培養繁殖。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中乳頭細胞取自人體。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中媒介物還包含(一)生長因子。
11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中一段時期約兩天至約十天之間。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中媒介物還包含(一)表

現異常之生長/轉錄因子。

13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係Wnt生長/轉錄因子族之成員。
14. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係音速小子(sonic hedgehog)生長/轉錄因子族之成員。
15. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係Krox-20因子族之成員。
16. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係同源盒生長/轉錄因子族之成員。
17. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係洛奇(Notch)生長/轉錄因子族之成員。
18. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子數係轉變生長因子阿爾法生長/轉錄因子族之成員。
19. 如申請專利範圍第12項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係似胰島素生長因子之生長/轉錄因子族之成員。
20. 一種在哺乳動物中於所欲方位誘發頭髮生長之方法，該方法包括將含(一)硬質細杆之媒介物接觸哺乳動物皮膚表皮層，該媒介物包含(一)生長因子或生長/轉錄因子，將該媒介物於所欲方位固定於表皮層，及於一段時期後將媒介物移除，從而於所欲方位誘發頭髮生長。
21. 如申請專利範圍第20項之方法，其中哺乳動物為人類。
22. 如申請專利範圍第20項之方法，其中硬質細杆為(一)管

狀物。

23.如申請專利範圍第20項之方法，其中硬質細杆為(一)硬性細線。

24.如申請專利範圍第20項之方法，其中硬質細杆為(一)棒狀物。

25.如申請專利範圍第20項之方法，其中媒介物還包含(一)生長因子。

26.如申請專利範圍第20項之方法，其中一段時期為約兩天至約十天之間。

27.如申請專利範圍第20項之方法，其中媒介物還包含(一)表現異常之生長/轉錄因子。

28.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係Wnt生長/轉錄因子族之成員。

29.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係音速小子生長/轉錄因子族之成員。

30.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係Krox-20因子族之成員。

31.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係同源盒生長/轉錄因子族之成員。

32.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係洛奇(Notch)生長/轉錄因子族之成員。

33.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉錄因子係轉變生長因子阿爾法生長/轉錄因子族之成員。

34.如申請專利範圍第27項之方法，其中表現異常之生長/轉

錄因子係似胰島素生長因子之生長/轉錄因子族之成員。

35. 一種用於包裝及放置乳頭細胞之裝置，該裝置包括至少
(一)管狀物，其中該管狀物所含乳頭細胞密封於個別管狀
物節段中，因此形成(一)用於包裝及放置乳頭細胞之裝
置。
36. 如申請專利範圍第35項之裝置，其中一個或多個管狀物
係藉由至少一個彈性設備相連接。
37. 如申請專利範圍第35項之裝置，其中管狀物材料含生物
惰性塑膠。
38. 如申請專利範圍第35項之裝置，其中係以包括熱封、化
學密封，及機械密封之方法密封管狀物。
39. 如申請專利範圍第35項之裝置，其中個別節段自管狀物
分開後，形成包含硬質細杆及至少一個乳頭細胞之媒介
物。

拾壹、圖式：

圖 1A

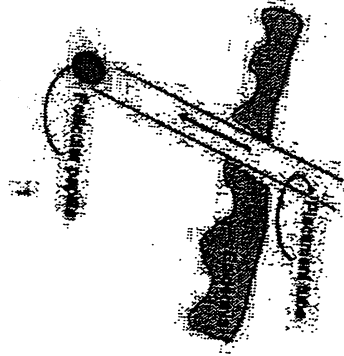


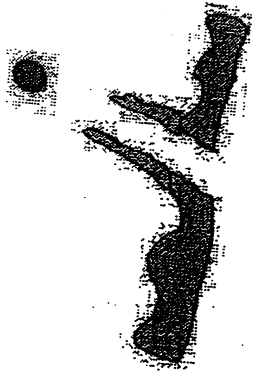
圖 1D

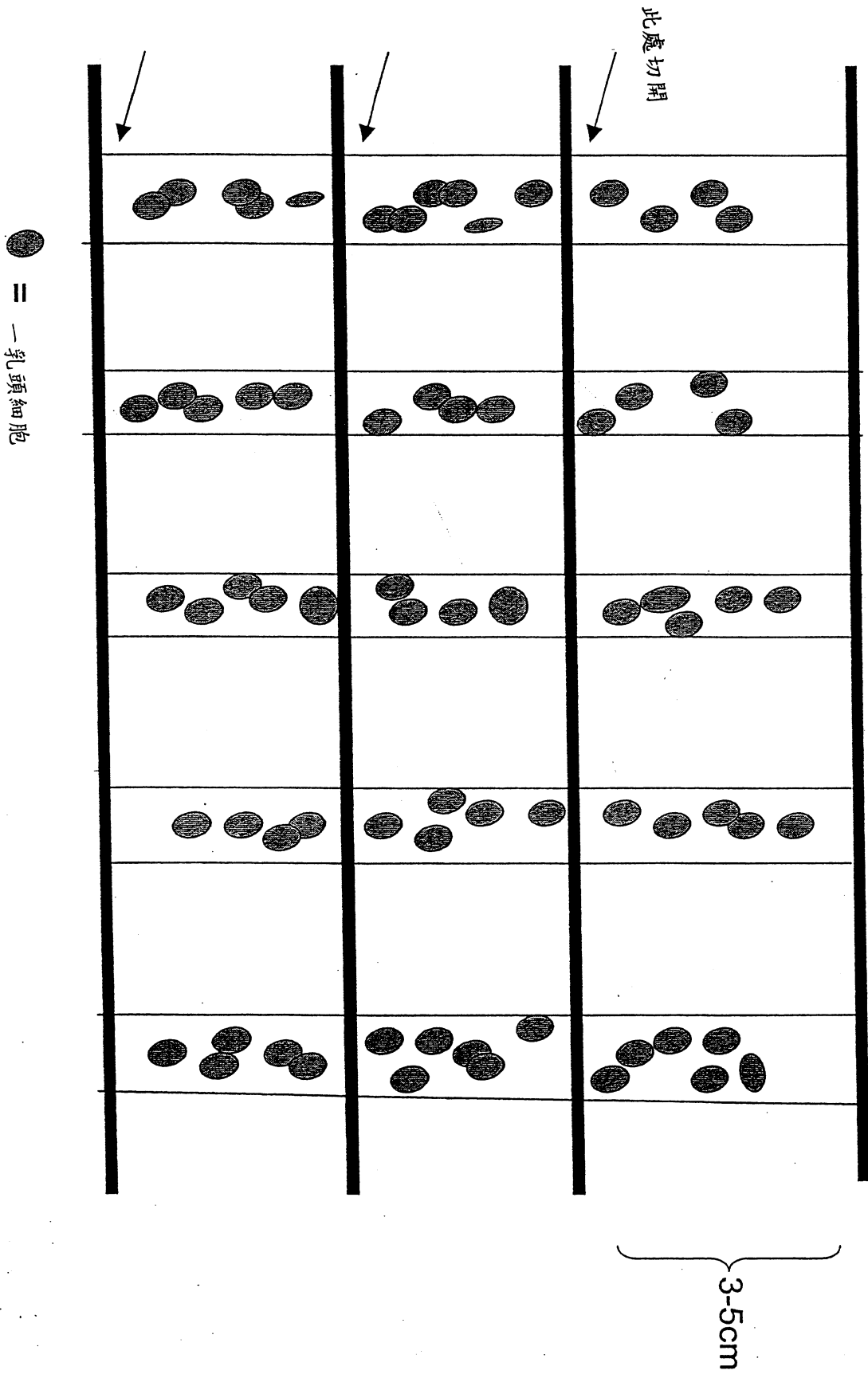


圖 1B



圖 1C

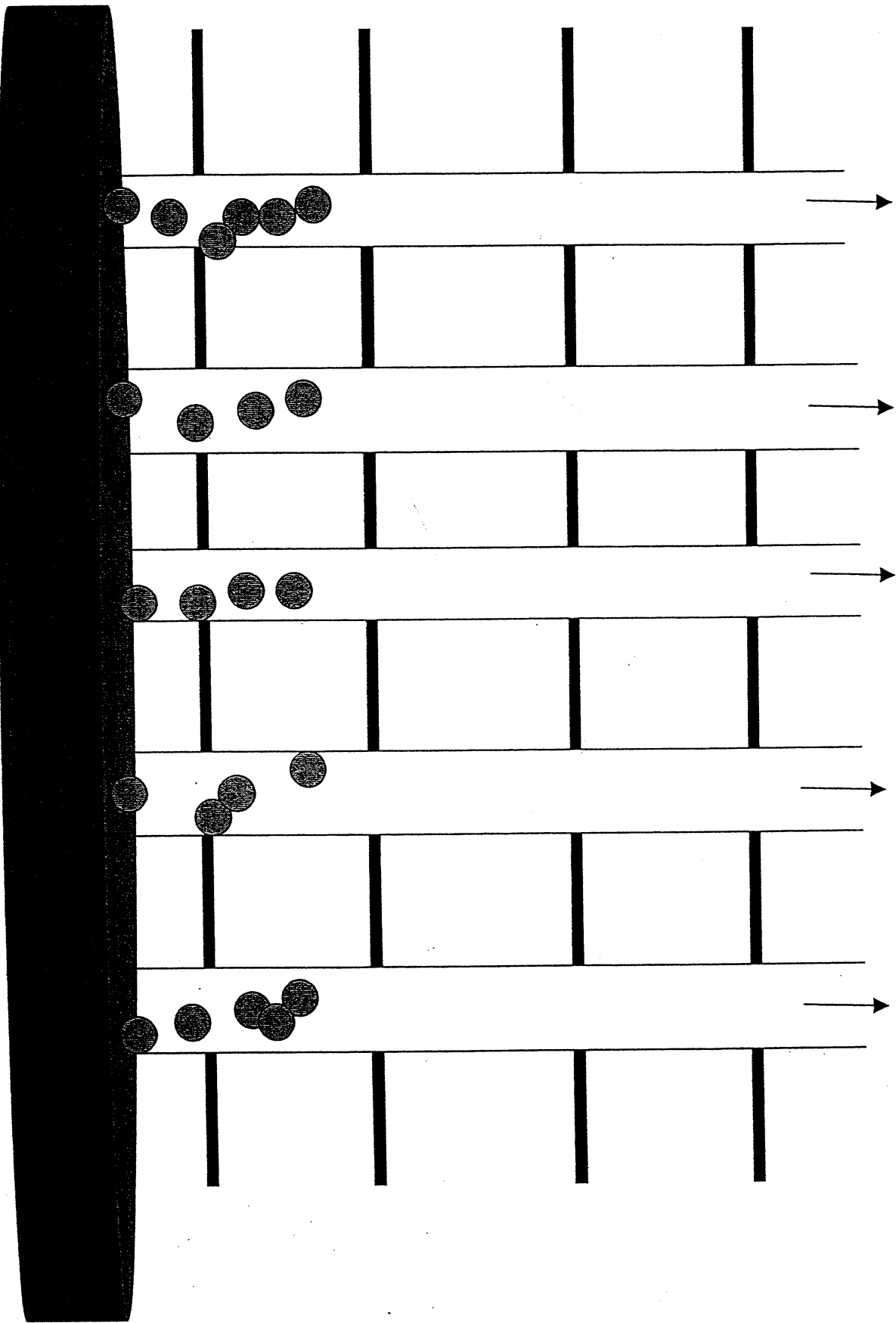




藉由矩陣說明新毛囊方位設置

圖 2

圖 3



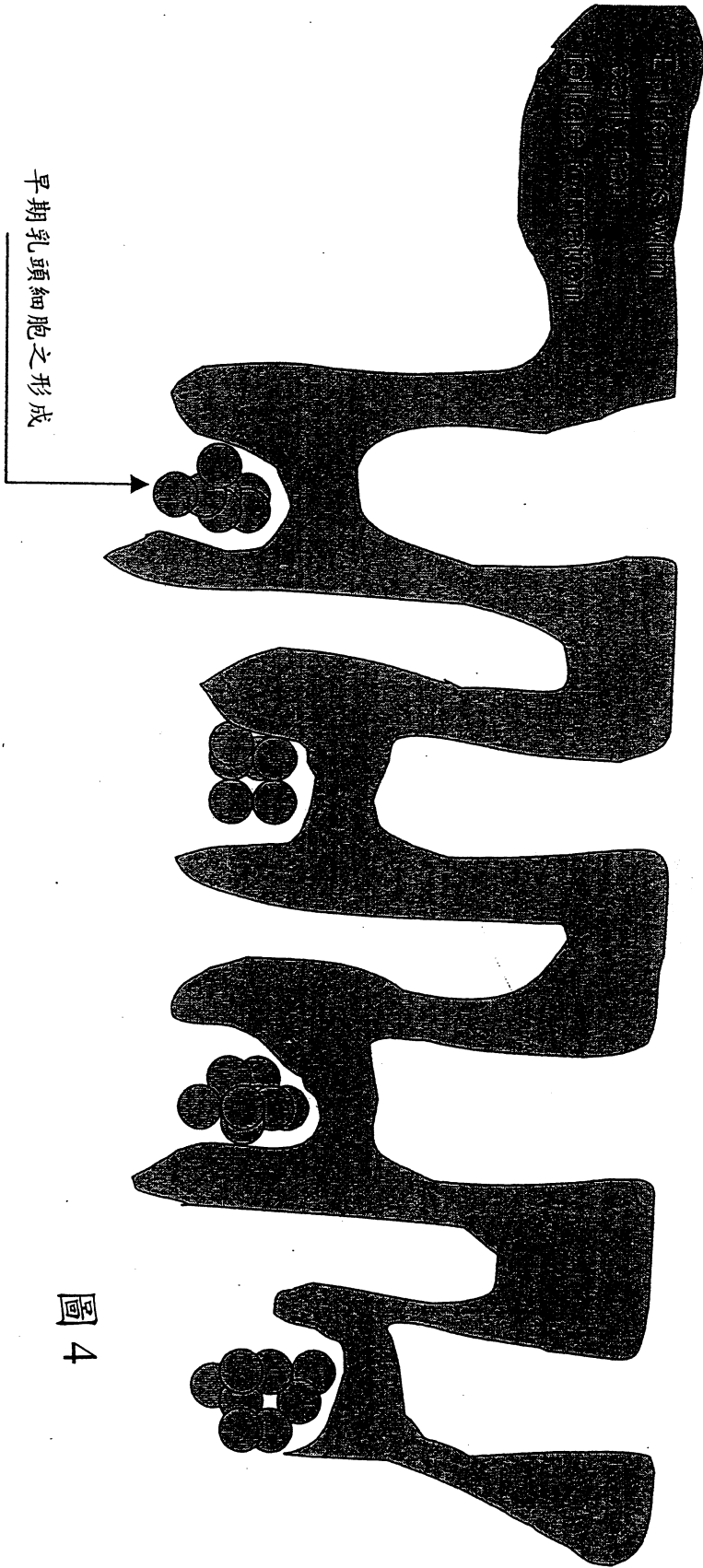


圖 4

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A-1D)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：