



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91111136.0

[51] Int.Cl⁵
A61K 7/075

[43] 公开日 1992年6月24日

[22] 申请日 91.10.31

[30] 优先权

[32] 90.10.31 [33] US [31] 606,289

[71] 申请人 普罗格特-甘布尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 T·K·黄

R·活伦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 齐首度

A61K 37/02

说明书页数: 30 附图页数:

[54] 发明名称 含上皮细胞上清液衍生的生长因子的
头发生长调节组合物

[57] 摘要

本发明涉及调节头发生长的组合物,它含有安全和有效量的从上皮细胞培养物获得的上清液和一种可药用载体。其中,上清液含有具如下特性的生长刺激因子:对真皮乳头细胞的促有丝分裂活性,对3T3细胞的促有丝分裂活性,缺乏对表皮细胞的促有丝分裂活性,分子量大于约3,000道尔顿。

<04>

权 利 要 求 书

1. 一种调节头发生长的组合物，其特征在于它含有：

a. 安全和有效量的从上皮细胞培养物获得的上清液，其中含有一种生长刺激因子，该生长因子具有以下特性：

i. 对真皮乳头细胞的促有丝分裂活性，

ii. 对 3 T 3 细胞的促有丝分裂活性，

iii. 缺乏对表皮细胞的促有丝分裂活性，

iv. 分子量大于约 3, 0 0 0 道尔顿；

b. 一种可药用载体。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中的生长刺激因子还具有另外的特性，即它在用终浓度高达约 1 0 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 I - S 型糜蛋白酶于 3 7 $^{\circ}\text{C}$ 处理 5 小时后对真皮乳头细胞的有丝分裂原测试活性降低。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中的生长刺激因子还具有另外的特性，即它在经过约 5 0 $^{\circ}\text{C}$ 至约 1 0 0 $^{\circ}\text{C}$ 加热处理后仍保留约 4 0 % 至约 9 0 % 的对真皮乳头细胞的有丝分裂原测试活性。

4. 根据权利要求 1 的组合物，它含有约 0 . 0 1 % 至约 1 0 % 的生长刺激因子，所用载体是局部载体。

5. 根据权利要求 4 的组合物，其中的细胞是毛囊上皮细胞。

6. 根据权利要求 4 的组合物，其中的细胞是表皮细胞。

说 明 书

含上皮细胞上清液衍生的生长因子的头发 生长调节组合物

本发明涉及能调节头发生长的新的组合物。

总的说来，社会上不断有脱发的征象出现。人们对于拥有一头健康的头发的要求导致了多种“治疗”秃发的方法产生。有关毛球的研究已见诸于文献中曾报道过的大量关于头发生长研究的文章中。毛囊有两个基本特征，这就是上皮和被称作真皮乳头的被特化的真皮间隔。上皮生成能产生外根鞘的表皮干细胞和能产生内根鞘及毛纤维的基质细胞。真皮乳头的大小与毛囊的大小相关，毛囊的大小又与所生成头发的体积有关。例如，每一生发头皮上的终毛囊比较长并且能长出长和粗的头发。这些毛囊具有大的真皮乳头。相反，在秃发头皮上通常能看到的毫毛毛囊是较小的并且只能长出短而细的头发。这些毫毛毛囊具有小的真皮乳头。在有皮毛的动物身上也得到了关于乳头和毛囊大小与毛发的最终生长情况间关系的类似观察结果。能够调节真皮乳头大小的特异性因子基本也可调节头发生长。

申请号为 0, 2 1 5, 2 7 4 的欧洲专利申请 (Eisinger, 转让给 Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, 1987年 3 月 2 5 日出版) 公开了声波处理表皮细胞以提取细胞内物质的方法, 同时还公开了通过施用表皮细胞提取物来加速伤口愈合、再生表皮和增进头发生长的方法。

Eisinger, M., S. Sadan, I. A. Silver 和 R. B. Flick (1988年3月) 在“通过上皮细胞衍生的因子调节皮肤细胞生长：对伤口愈合的影响” (Procedures of the National Academy of Sciences, 第85卷, 第1937-1941页) 一文中公开了一种通过声波处理表皮细胞或者从无细胞的上清液获得的表皮细胞衍生的生长因子。这种因子具有下列特性：1) 直接对表皮细胞促有丝分裂；2) 对于3T3细胞没有直接的促有丝分裂活性；3) 直接抑制成纤维细胞的代谢活性；4) 分子量约为1000道尔顿。

国际专利申请89/07425 (Sackier, Wood, Krishnan和Wigginton, 转让给Genethics Ltd, 1989年8月24日出版) 要求了一种含有分散于可药用载体中的羊膜上皮细胞和所述上皮细胞提取物的油膏、洗剂、霜剂或凝胶。该专利(WO 89/07245) 进一步公开了可用于刺激毛囊和毛发生长的这样一种组合物。

本发明的一个目的是提供调节头发生长的组合物。

本发明的再一个目的是提供适于局部施用的调节头发生长的组合物。

本发明还有一个目的是提供适于皮肤注射用的调节头发生长的组合物。

本发明还有一个目的是提供调节头发生长的方法，它包括对哺乳动物皮肤或毛发施用局部组合物。

本发明还有一个目的是提供调节头发生长的方法，该方法包括将组合物进行皮肤注射。

本发明涉及一种调节头发生长的组合物，它含有从上皮细胞(最好是增殖的上皮细胞) 培养物获得的安全并且有效量的上清液，该组

合物包括一种生长刺激因子和一种可药用载体，其中的生长刺激因子的特性是对真皮乳头细胞和 3 T 3 细胞具有促有丝分裂活性，对表皮细胞缺乏促有丝分裂活性，并且分子量大于约 3, 0 0 0 道尔顿。

本文所用的“促有丝分裂活性”是指在细胞中刺激生长（有丝分裂）的能力。

本文所用的“调节头发生长”是指诱导更多数目的发丝生成和/或增大每根发丝的直径，和/或增加每根发丝的长度，和/或预防、抑制或阻止脱发过程。

本文所用的“增殖的细胞”是指正在进行有丝分裂的细胞。

本文所用的“上皮细胞”是指覆盖所有游离面即皮肤、粘膜和浆液组织，包括腺体及其衍生的其他结构的细胞，例如角膜上皮细胞、食管上皮细胞、表皮细胞和毛囊上皮细胞，但不包括羊膜上皮细胞。这类细胞可以是正常的非恶性细胞，或转化的/不死的细胞。

本文所用的“毛囊上皮细胞”是指包围毛囊中真皮乳头的上皮细胞，如干细胞、外根鞘细胞、基质细胞和内根鞘细胞。这类细胞可以是正常的非恶性细胞，或转化的/不死的细胞。

本文所用的“表皮细胞”是指表皮中的上皮细胞。这类细胞可以是正常的非恶性细胞，或转化的/不死的细胞。

本文所用的“表皮”是指包绕整个器官止于身体裂口的粘膜皮肤连接处的连续性分层角化细胞层，但不包括毛囊上皮细胞。

本文所用的“局部施用”是指直接涂于或敷于皮肤外面。

本文所用的“转化的细胞”是指那些自然转变为无限制生长状态的细胞，即它们通过在培养基中无限量分裂获得生长的能力。

本文所用的“不死的细胞”是指通过化学和/或重组方法改变过

的细胞，因而使这些细胞通过在培养基中无限量分裂具有了生长的能力。

本文所用的“皮肤注射”是指用一皮下针头将物质导入紧靠皮肤的下面或皮内。

除非另外指明，本文所用的所有百分数均以重量计。

本发明的组合物含有一种上皮细胞衍生的生长因子，它刺激真皮乳头细胞有丝分裂活性而致头发生长。除了对真皮乳头细胞的促有丝分裂活性外，该生长因子的其他特征包括 1)对 3-T 3 细胞的促有丝分裂活性，2)对表皮细胞缺乏促有丝分裂活性，3)分子量大于约 3,000 道尔顿，4)对糜蛋白酶敏感，5)在 50℃和 100℃分别经过 1 小时后对真皮乳头细胞保留了 90%—40%的促有丝分裂活性。

用于本发明的细胞衍生的头发生长因子可以经下列步骤获得：在营养培养基中培养上皮细胞，然后从该培养物中分离上清液，将上清液离心除去细胞和细胞碎片，浓缩并透析上清液以分离表观分子量约为 3,000 道尔顿的物质。

经上述步骤获得的无细胞浓缩物含有表观分子量约为 3,000 道尔顿的上皮细胞衍生的头发生长因子。将头发生长因子与一种合适的赋形剂一起混合在本发明的组合物中。此外，经过透析的无细胞浓缩物在混入本发明组合物中之前可以进行干燥，最好是冻干。

尽管该头发生长因子的表观分子量约为 3,000 道尔顿，可以相信从头发生长因子衍生而来的某些片段也可能显示出调节头发生长的活性。

根据本发明的优选实施方案，将无细胞的上皮细胞培养物上清液

至少浓缩 40 - 50 倍，最好是至少浓缩 100 倍，以获得一种含头发生长因子且蛋白质含量不大于 10 mg/ml、最好是 2 - 3 mg/ml 的浓缩物。

与适宜的赋形剂一起掺入局部用组合物中的头发生长因子的量可以有很大变化范围，但总的说来，占组合物重量约 0.00001% 至约 20%、较好是约 0.001% 至约 10%、更好是约 0.01% 至约 5% 的以蛋白质表示的量将为局部施用该组合物后的皮肤提供足够量的头发生长因子。

与适宜的赋形剂一起掺入到皮肤注射用组合物中的头发生长因子的量可以有很大变化范围，但总的说来，与组合物重量约 0.00001% 至约 10%、较好是约 0.001% 至约 10%、更好是约 0.01% 至约 10% 的以蛋白质表示的量将对经皮肤注射施用药的特定区域提供足够量的头发生长因子。

下面的实施例将说明获得用于某一特定部位 (sample) 的生长刺激因子的方法，而不是限制本发明。

实施例 1

表皮细胞衍生的生长刺激因子的制备

按照经下列改良的 S. T. Boyce 和 R. G. Ham 的方法 (J Tissue Culture Meth 9, 83-93, 1985) 制备人包皮表皮细胞。用胶原酶处理包皮之后，将表皮放入含 0.0125% 胰蛋白酶的 HEPES 缓冲溶液中。研制表皮以释放出单个表皮细胞。在 KGM (Clonetics; #3001) 的细胞培养基中培养表皮细胞。再用 3.0 单位/ml 的 dispase 于 37°C 对表皮细胞进行亚培养直至细胞从培养皿的表面脱落下来。然后将 KGM 以 5:1 的体积比加入到 dispase 中。将细胞悬浮液转入

锥形管中以 $200 \times G$ 的速度离心 5 分钟。再用新鲜的 KGM 重新悬浮并铺平细胞。在细胞长至 2 号通道 (passage #2) 时, 冲洗细胞, 并将培养基改成“角质细胞基础培养基”(培养基不含垂体提取物, 也不含正常情况下存在于培养基中的下列生长因子: 包括氢化可的松、胰岛素和表皮生长因子; KBM Clonetics #3101)。该表皮细胞在上述培养基中孵育到 48 小时时将培养基倒出。然后以 $100,000 \times G$ 的速度将该培养基 (“所定义的条件培养基”) 离心 30 分钟。将培养基进行分馏并用 Amicon Centricon-3 滤膜超滤浓缩, 该滤膜可滤除的分子量约为 3,000 道尔顿。正如下述真皮乳头细胞有丝分裂原试验测定的, 所得分子量大于约 3,000 道尔顿的超滤残留物将含有全部生长因子活性, 而含有分子量小于约 3,000 道尔顿物质的滤液则没有任何活性。

用于分馏和浓缩条件培养基的另外一种方法可以包括用具有特定滤过分子量的膜透析培养基, 然后冻干培养基, 最后在合适的缓冲液中重建培养基。

实施例 I

人毛囊上皮细胞衍生的生长刺激因子的制备

从头皮组织活检获取毛囊。将毛囊小心地分离出, 并浸入以 25 mM HEPES (N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸) 缓冲的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM) 中, 并加入如 H-J Stark 等人 (Differentiation 35, 236-248, 1987) 描述的抗菌素。将毛囊转至含有上述培养基的 35 mm 组织培养皿中。然后将培养基抽吸出来, 用 0.1% 的胰蛋白酶 (1:250) 和含 0.02% EDTA 且不含钙或镁的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 覆盖毛囊, 于 37°C 孵育 10

分钟。在含 10% 新生小牛血清的 DMEM 中剧烈吹打毛囊获得单个细胞悬浮液。必要时，接着再用胰蛋白酶处理毛囊。收集细胞悬浮液并以 200 X G 的速度离心 10 分钟。再用不含血清的 DMEM 洗涤一次细胞。上皮细胞在 KGM (Clonetics; #3101) 的细胞培养基中生长。用 3.0 单位/ml 的 dispase 于 37 °C 对上皮细胞进行亚培养直至细胞从培养皿表面脱落。以 5 : 1 的体积比将 KGM 加入到 dispase 中。然后将细胞悬浮液转至锥形管中并以 200 X G 的速度离心 5 分钟。用新鲜的 KGM 重新悬浮并铺平细胞。在细胞长至 2 号通道 (passage #2) 时洗涤细胞，并把培养基改成 '所定义的培养基' (培养基不含垂体提取物，也不含正常情况下存在于培养基中的下列生长因子：包括氢化可的松、胰岛素、表皮生长因子；KBM Clonetics #3101)。上皮细胞在上述培养基中孵育到 48 小时时将培养基倒出。然后以 100,000 X G 的速度将该培养基 (所定义的条件培养基) 离心 1 小时。将培养基进行分馏并用具有 3,000 道尔顿滤过分子量的 Amicon Centricon-3 滤膜超滤浓缩。正如下述真皮乳头细胞有丝分裂原试验测定的，所得分子量大于 3,000 道尔顿的超滤残留物将含有全部生长因子活性，而含有分子量小于 3,000 道尔顿物质的滤液则没有任何活性。

用于分馏和浓缩条件培养基的另外一种方法可以包括用具有特定滤过分子量的膜透析培养基，然后冻干培养基，最后在合适的缓冲液中重建培养基。

实施例 III

真皮乳头细胞有丝分裂原试验

A. 人头皮真皮乳头细胞的制备

用现存方法学 (A.G.Messenger, Br J Dermatol 110, 685-689, 1984; 和 C.A.B.Jahoda 与 R.F.Oliver, Br J Dermatol 105, 623-627, 1981; 和 C.A.B.Jahoda 与 R.F.Oliver, J Embryol Exp Morph 79, 211-224, 1984) 的改良方法制备人头皮真皮乳头 (hDP) 细胞。从头皮还原外科手术中获得人头皮, 并将其置于含 20% 胎牛血清和抗菌素的冰冷消毒的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 / F-12 (1:1) 中。在 48 小时内的外科手术中, 分离皮肤, 去掉脂肪, 收集单个毛囊并将其置于含 10% Hyclone 定义的牛血清 (Hyclone Lab #A-2151-L) ('Complete Chang') 的冰冷的 Chang 培养基 (Hana Biological #T101-058) 中。去掉毛球并经显微分离获得真皮乳头。以这种方式收集 10 个真皮乳头, 将它们转至装有 2 ml Complete Chang 培养基的无菌锥形管中, 以 200 X G 的速度离心 5 分钟。抽吸出培养基, 用 2 ml 含 IV 型胶原酶 (65 单位 / 毫升) 的 Complete Chang 培养基重新悬浮真皮乳头。胶原酶配制成 1 mg / ml 贮于磷酸盐缓冲盐水中。真皮乳头在 37 °C 下水浴摇育 30 分钟后, 经 200 X G 的速度离心 5 分钟进行收集。所得真皮乳头丸块在 Complete Chang 中洗涤一次, 再转至含 0.5 ml Complete Chang 的 24 孔平皿 (Linbro #76-033-05) 中的单个孔中 (2.0 cm²), 在含 5% CO₂ 的潮湿空气中于 37 °C 下解育。

一旦观察到细胞长出移植物 (通常为三天), 每周换三次培养基。当细胞融合后, 用含 0.25% 胰蛋白酶的 Dulbecco 平衡盐溶液移走细胞, 转至含 5 ml Complete Chang 的 25 cm² T-25 细胞培养瓶中 (1 号通道 (passage #1))。Passage #3 的 hDP 细胞用于生长促进剂测定。每一 passage 代表真皮乳头细胞数目约 3 倍量的增长。

B. 真皮乳头细胞有丝分裂原试验

下述方法是有关真皮乳头细胞有丝分裂活性的测定，该方法可用于检测生长因子（M. B. Sporn 和 A.B. Roberts, Nature, 332, 217-219, 1988）。在Complete Chang 和含 15% 胎牛血清及抗菌素（完全的DMEM）的Dulbecco 改良的Eagle 培养基（含高浓度葡萄糖的‘DMEM’）的 1 : 1 的混合物中，将人真皮乳头细胞铺平至 20 - 40% 融合。第二天将培养基换成完全的DMEM。第三天将培养基换成含 0.5% 胎牛血清的DMEM。在 24 小时培养的最后 4 小时中，将细胞与 [甲基 - 3 H] - 胸苷一起孵育。此时点代表真皮乳头细胞的基础有丝分裂活性。然后将放射标记的细胞溶解于含 0.1% 十二烷基硫酸钠、0.05 mM EDTA 和 1.0 mM Tris (pH 8.0) 的溶液中。测定三氯乙酸和乙醇可沉淀的放射标记的DNA，并将样本中细胞DNA的总含量标准化（C. Lebarca 和 K. Paigen, Analyt Biochem 102, 344-351, 1980）。

将剩余的真皮乳头细胞暴露于 (a) 新鲜的完全DMEM（阳性对照），(b) 含 0.5% 胎牛血清的新鲜DMEM（阴性对照），(c) 含 0.5% 胎牛血清的新鲜DMEM和所定义的条件培养基的 1 : 1 混合物，或 (d) 含 0.5% 胎牛血清的新鲜DMEM和空白的条件培养基（Conditioned Sham Medium）的 1 : 1 混合物中。用于 (c) 和 (d) 中的培养基在加入 hDP 细胞中之前要将胎牛血清和 $CaCl_2$ 的最终浓度分别调至 0.5% 和 1.0 mM。在 24 小时培养的最后 4 小时，将细胞与 [甲基 - 3 H] - 胸苷一起孵育。按照上述基础测量的方法，测定细胞的酸和乙醇可沉淀的放射标记的DNA。

所得结果表明：所定义的条件培养基相对于空白对照导致了胸苷

结合的明显增加。

实施例 IV

3 T 3 细胞有丝分裂原测定

3 T 3 细胞有丝分裂原测定是基于下述测定方法：即 Scher, C.D. 等人, Nature 281, 390-392, 1979; Cohen, S. 和 Carpenter, G. Proc Nat Acad Sci, USA 72, 1317-1320, 1975; 以及 Gospodarowicz, D. F. Biol. Chem 250, D J Biol Chem 250, 2515-2520, 1975。

将 Balb/c 3T3 细胞在含有 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM) +10% 新生牛血清的 24 孔组织培养皿中铺平并生长。每周更换 3 次培养基直至细胞融合, 融合后将培养基改为 DMEM + 0.5% 血清。在此后的 48 小时之内更换一次培养基之后, 将培养孔分为每三个孔一组。在第 I 组中, 于 48 小时的最后 4 小时加入 [³H]-胸苷, 然后进行胸苷掺入细胞 DNA 的过程 (‘零点基础对照’)。第 II 组中, 将培养基改成 DMEM + 0.5% 血清, 将细胞再孵育 24 小时、放射标记并进行上述处理 (‘阴性对照’)。第 III 组中, 将培养基改为 DMEM + 10% 血清, 将细胞再孵育 24 小时、放射标记并进行上述处理 (‘阳性血清对照’)。第 IV 组中, 将培养基改成 DMEM + 0.5% 血清与所定义的条件培养基的 1:1 混和物。在混合这两种培养基之前, 将条件培养基调节为含 0.5% 血清和 1 mM CaCl₂。在孵育 24 小时末, 如上所述对细胞进行放射标记和处理。第 V 组中, 将培养基改成 DMEM + 0.5% 血清与空白培养基 1:1 的混合物。在混合这两种培养基之前, 将空白培养基调节为含 0.5% 血清和 1 mM CaCl₂。在孵育 24 小时末, 如上所述对细胞进行放射标记和处理。

所得结果将表明，所定义的条件培养基相对于空白对照导致了胸苷结合的显著增加。

实施例 V

上皮细胞有丝分裂原测定

人包皮上皮细胞和条件培养基的制备如前所述。用 dispase 分离 passage #1 中的上皮细胞，并在含有完全 KGM 培养基的 8 孔培养皿（ 8 cm^2 ）的每一孔中铺平至细胞融合 10 - 25% 以进行有丝分裂原测定。每周更换 3 次培养基直到细胞融合达到约 70%。使细胞在此培养基中再培养 5 天以减小有丝分裂活性，并耗竭其生长因子活性的培养基。在这一培养的最后 4 小时中，将 [甲基 - ^3H] - 胸苷加到 3 个细胞孔中的一个中（基础有丝分裂活性）。在 4 小时孵育期之末，洗涤细胞，并将其溶于含 0.1% 十二烷基硫酸钠、0.05 mM EDTA 和 1.0 mM Tris (pH 8.0) 的溶液中。测定三氯乙酸和乙醇/乙醚可沉淀的放射标记的 DNA，并使样本中的细胞 DNA 的总含量标准化。对于剩余细胞，在培养 5 天之后，去除并保存该培养基（‘老培养基’）。向三个细胞孔中的一个回加老培养基（‘阴性对照’）。将新鲜 kGM 加入第二孔中（‘阳性对照’）。将老培养基和所定义的条件培养基按 1:1 的比例加入第三孔（‘试验组’）。向第四孔中加入 1:1 的老培养基和空白条件培养基 1:1 的混合物（‘空白对照’）。在 24 小时培养的最后 4 小时，如前所述对细胞进行培养并用胸苷放射标记。

所得结果表明，所定义的条件培养基相对于空白对照并不含有对人上皮细胞具有丝分裂活性的因子。

实施例 VI

对蛋白酶的敏感性

A. 蛋白酶敏感性：胰蛋白酶

如前所述制备从包皮表皮细胞产生的条件培养基。用终浓度达 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的 III 型胰蛋白酶 (Sigma T-8253) 于 37°C 处理该培养基达 4 小时。然后加入终浓度为 $1 \text{mg}/\text{ml}$ 的 I-S 型大豆胰蛋白酶抑制剂 (Sigma Y-9003)。该混合物以 $20,000 \text{G}$ 的速度离心 30 分钟，倾析并无菌过滤。此培养基用于真皮乳头细胞有丝分裂原测定。所得数据表明，条件培养基的促有丝分裂活性相对于除了不含胰蛋白酶之外完全同样处理的对照培养基而言不受胰蛋白酶作用的影响。

B. 蛋白酶敏感性：糜蛋白酶

如前所述制备从包皮表皮细胞产生的条件培养基。用终浓度达 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的 I-S 型糜蛋白酶 (Sigma C-7762) 于 37°C 处理该培养基达 5 小时。然后加入终浓度 $1 \text{mg}/\text{ml}$ 的 I-S 型大豆胰蛋白酶抑制剂 (Sigma Y-9003)。该混合物以 $20,000 \text{G}$ 的速度离心 30 分钟、倾析并无菌过滤。此培养基用于真皮乳头细胞有丝分裂原测定。所得结果表明，条件培养基的促有丝分裂活性相对于除了不含糜蛋白酶之外完全同样处理的对照培养基而言有显著下降。

实施例 VII

热敏感性

如前所述制备从包皮表皮细胞产生的条件培养基。培养基分成数等份，分别于水浴 50°C 、 60°C 、 70°C 、 80°C 或 100°C 加热 30 分钟。培养基同时也置于冰浴 30 分钟。经过这段时间后，将培养基以 $20,000 \text{G}$ 的速度离心 30 分钟，倾析并无菌过滤。此培

培养基用于真皮乳头细胞有丝分裂原测定。所得结果表明，条件培养基在约 50℃~80℃加热后，生长因子的活性出现了从约 90% 至约 40% 的线性下降。在约 80℃ 和约 100℃ 加热后，生长因子活性留存约 40%。

头发生长调节组合物

本发明涉及调节头发生长的组合物，它含有一种安全和有效量的上皮细胞衍生的头发生长因子和一种可药用载体，其中的生长因子具下列特性：对真皮乳头细胞和 3T3 细胞具有促有丝分裂活性，缺乏对表皮细胞的促有丝分裂活性，分子量大于约 3,000 道尔顿。本文所用的“安全和有效量”是指在健全的评价范围内化合物或组合物的量足以在受试条件下明显诱发阳性修饰作用，并且该量也是足够的低以避免严重的副作用（有适当的优点和危险性的比值）。

载体

本发明的组合物包括一种能使生长刺激因子以合适浓度释放到所需部位的固体、半固体或液体的可药用载体。本文所用的“可药用载体”是指适于人类或较低等动物施用的填料/稀释剂类物质。载体本身可以是无活性的，或者它具有自身的生理或药理特性。载体的性质将由所选择的组合物施用方法决定。生长刺激生长因子组合物的施用方法的范围可以从象注射之类的体内方法到体外局部施用方法。

生长刺激因子的优选施用方法是皮肤注射。便于这种施用方法的载体最好含有水或盐溶液。

更优选的生长刺激因子施用方法是局部应用。以喷雾剂、补剂、霜剂、洗剂和洗发剂等形式的组合物能更好地达到局部施用效果。

本发明的局部用组合物可以配制成多种液体例如洗剂、乳油、洗

发剂、调理剂或乳剂。这种液体组合物配成后可与一种洒施器连用。所说洒施器可以是例如滚球式洒施器，或是象含有推进剂的气溶胶样的喷雾装置，或是装有施用液体物质的泵的容器。

此外，本发明组合物可以是固体或半固体，如棒、乳膏或凝胶。这类固体或半固体组合物配成后可与一种合适的施用器或普通管子、或瓶子、或浸渗液体的织物如组织擦连用。

根据所需组合物的产品形式，用于本发明目的的载体的选择具有很大范围的可能。合适的赋形剂可按下文所述进行分类。

术语“局部载体”是指能作为生长刺激因子稀释剂、分散剂或溶剂的物质，它能保证生长刺激因子以适宜的浓度施用于并均匀地分布于选定部位上。选用的载体最好是能有助于生长刺激因子渗透皮肤达到紧靠毛囊的部位。在本发明组合物中有用的局部载体可以包括水作为赋形剂和/或至少一种非水的化妆品可接受的赋形剂。在本发明局部用组合物中有用的载体可以包括脂质体、胶乳、小噬细胞或生长刺激因子的各种形式的微胶囊。

总之，载体可以有机的或是一种水乳浊液，并且它们能使生长刺激因子分散或溶解其中。载体可包括可药用润肤剂、皮肤渗透增强剂、着色剂、香料、乳化剂、增稠剂和溶剂。

下面更详细地描述优选的局部用组合物：

1. 洗剂

洗剂可以包含有效量（优选约 0.01% 至约 10%，较优选约 0.1% 至约 1%）的生长刺激因子；1%~50%，优选 3%~15% 的润肤剂，用水、C₂ 或 C₃ 醇或水和醇的混合物平衡。已知多种润肤剂。这类润肤剂的例子如下：

a. 烃油和蜡：它们的例子有矿物油、凡士林、石蜡、纯地蜡、地蜡、微晶蜡、聚乙烯和全氢化角鲨烯。

b. 硅油，如二甲基聚硅氧烷、甲基-苯基聚硅氧烷、水溶性和醇溶性硅氧烷-乙二醇共聚物和挥发性硅酮液体如cyclomethicane。

c. 从植物、动物和海生资源获得的甘油三酯脂肪和油类。它们的例子包括蓖麻油、红花油、棉子油、玉米油、橄榄油、鳕鱼肝油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、芝麻油和豆油。

d. 乙酰甘油酯类，如乙酰化单甘油酯。

e. 乙氧基化甘油酯，如乙氧基化甘油一硬脂酸酯。

f. 具有10-20个碳原子的脂肪酸烷基酯。脂肪酸甲酯、异丙酯和丁酯可用于本发明。它们的例子包括月桂酸己酯、月桂酸异己酯、棕榈酸异己酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、油酸异癸酯、硬脂酸十六烷酯、硬脂酸癸酯、异硬脂酸异丙酯、己二酸二异丙酯、己二酸二异己酯、己二酸二己基癸酯、癸二酸二异丙酯、乳酸十二烷基酯、乳酸十四烷基酯和乳酸十六烷基酯。

g. 具有10-20个碳原子的脂肪酸链烯基酯。它的例子包括肉豆蔻酸油酯、硬脂酸油酯和油酸油酯。

h. 具有8-22个碳原子的脂肪酸。适宜的例子包括壬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、羟基硬脂酸、油酸、亚油酸、蓖麻油酸、花生四烯酸、山萘酸和芥酸。

i. 具有8-22个碳原子的脂肪醇。月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、十六烷醇、十八烷醇、异十八烷醇、羟基十八烷醇、油醇、蓖麻油醇、山萘醇、芥醇和2-辛基十二烷醇都是令人满意的脂肪醇的例子。

j. 脂肪醇醚。含 8 - 20 个碳原子的乙氧基化脂肪醇包括月桂醇、鲸蜡醇、十八烷醇、异十八烷醇、油醇和胆甾醇，它们含有 1 - 50 个环氧乙烷基团或 1 - 50 个 1, 2 - 环氧丙烷基团、或二者的混合物与其相连接。

k. 醚酯，如乙氧基化脂肪醇的脂肪酸酯。

l. 羊毛脂及其衍生物。羊毛脂、羊毛脂油、羊毛脂蜡、羊毛脂醇、羊毛脂脂肪酸、isopropyl lanolate、乙氧基化羊毛脂、乙氧基化羊毛脂醇、乙氧基化胆固醇、丙氧基化羊毛脂醇、乙酰化羊毛脂、乙酰化羊毛脂醇、羊毛脂醇亚油酸酯、羊毛脂醇蓖麻醇酸酯、羊毛脂醇蓖麻醇酸酯的乙酸酯、乙氧基化醇酯的乙酸酯、羊毛脂氢解、乙氧基化氢化羊毛脂、乙氧基化山梨醇羊毛脂和液体及半固体羊毛脂吸收基质都是从羊毛脂衍生来的润肤剂的例子。

m. 多元醇和聚醚衍生物。它们的例子是丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇（分子量 2000 - 4000）、聚氧乙烯、聚氧丙二醇、聚氧丙烯聚氧乙二醇、甘油、乙氧基化甘油、丙氧基化甘油、山梨醇、乙氧基化山梨醇、羟丙基山梨醇、聚乙二醇（分子量 200 - 6000）、甲氧基聚乙二醇 350、550、750、2000、5000、聚（环氧乙烷）均聚物（分子量 100, 000 - 5, 000, 000）聚链烷二醇及其衍生物、己二醇（2 - 甲基 - 2, 4 - 戊二醇）、1, 3 - 丁二醇、1, 2, 6 - 己三醇、乙基己二醇 USP（2 - 乙基 - 1, 3 - 己二醇）C₁₅ - C₁₈ 连乙二醇和三羟甲基丙烷的聚氧丙烯衍生物。

n. 多元醇酯。乙二醇一和二脂肪酸酯、二乙二醇一和二脂肪酸酯、聚乙二醇（分子量 200 - 6000）一和二脂肪酸酯、丙二醇一

和二脂肪酸酯，聚丙二醇 2 0 0 0 一油酸酯、聚丙二醇 2 0 0 0 一硬脂酸酯、乙氧基化丙二醇一硬脂酸酯、甘油一和二脂肪酸酯、聚丙三醇多脂肪酸酯、乙氧基化甘油一硬脂酸酯、1, 3 - 丁二醇一硬脂酸酯、1, 3 - 丁二醇二硬脂酸酯、聚氧乙烯多脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯都是令人满意的多元醇酯。

o . 蜡酯，如蜂蜡、鲸蜡、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、硬脂酸十八烷基酯。

p . 蜂蜡衍生物，如聚氧乙烯山梨醇蜂蜡。这些物质是蜂蜡与不同环氧乙烷含量的乙氧基化山梨醇的反应产物，形成了醚酯混合物。

q . 植物蜡包括巴西棕榈蜡和小烛树蜡。

r . 磷脂，如卵磷脂及其衍生物。

s . 固醇。它的例子是胆固醇、胆固醇脂肪酸酯。

t . 酰胺，如脂肪酸酰胺、乙氧基化脂肪酸酰胺、固态脂肪酸链烷醇酰胺。

洗剂最好还含有 1 % ~ 1 0 %、更好是 2 - 5 % 的乳化剂。乳化剂可以是非离子型、阴离子型或阳离子型。合适的非离子型乳化剂的例子包括含 1 0 - 2 0 个碳原子的脂肪醇、与 2 - 2 0 mol 环氧乙烷或环氧丙烷缩合的含 1 0 - 2 0 个碳原子的脂肪醇、与 2 - 2 0 mol 环氧乙烷缩合的烷基链中含 6 - 1 2 个碳原子的烷基酚、环氧乙烷的一和二脂肪酸酯、乙二醇的一和二脂肪酸酯（其中脂肪酸部分含 1 0 - 2 0 个碳原子）、二乙二醇、聚乙二醇（分子量 2 0 0 - 6 0 0 0 ）、丙二醇（分子量 2 0 0 - 3 0 0 0 ）、甘油、山梨醇、脱水山梨醇、聚氧乙烯山梨醇、聚氧乙烯脱水山梨醇和亲水蜡酯。合适的阴离子型乳化剂包括脂肪酸皂，例如钠、钾和三乙醇胺皂，其中脂肪酸部分含

10 - 20 个碳原子。其它合适的阴离子乳化剂包括碱金属、铵或取代的烷基硫酸铵、芳基磺酸烷基酯、在烷基部分含 10 - 30 个碳原子的乙氧基醚磺酸烷基酯。乙氧基醚磺酸烷基酯，含有 1 - 50 个环氧乙烷单位。合适的阳离子乳化剂是季铵化合物、吗啉化合物和吡啶鎓化合物。前文描述的某些润肤剂也具有乳化特性。虽然在组合物中可以包括一种乳化剂，但是当配制的洗剂含有这样的润肤剂时，不必另加乳化剂。

洗剂的余量是水或者 C₂ 或 C₃ 醇，或是水与醇的混合物。将所有成分简单地混合在一起配制洗剂。本发明优选的化合物是溶解在混合物中，可以包括常规的任意成分。这类添加剂之一是增稠剂，其含量为组合物的 1% - 10%。合适的增稠剂的例子包括交联羧基聚亚甲基聚合物、乙基纤维素、聚乙二醇、黄耆胶、gum kharaya、和皂土、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。

2. 霜剂

霜剂含有有效量（优选约 0.01% 至约 10%、更优选约 1% 至约 5%）的生长刺激因子；5 ~ 50%、优选 10% ~ 25% 的润肤剂；以及余量的水。上述润肤剂也可用于霜剂组合物。如上所述霜剂形式任意含有一种合适的乳化剂。当包括乳化剂时，其含量为组合物的 3 ~ 50%、优选 5 ~ 20%。

3. 溶剂

溶剂剂型含有有效量（优选约 0.01% 至约 10% 更优选约 0.1% 至约 1%）的生长刺激因子；余量的水和 / 或合适的有机溶剂。适于作为溶剂或溶剂体系一部分的合适有机物如下：丙二醇、聚乙二醇（分子量 200 - 600）、聚丙二醇（分子量 425 - 2025）、

甘油、山梨醇酯、1, 2, 6-己三醇、异丙醇、酒石酸二乙酯、丁二醇及其混合物。该溶剂体系也可以包括水。

这些溶液形式的组合物可以直接施用于皮肤上，或者也可以配制成气溶胶，以喷雾方式施用于皮肤上。气溶胶组合物进一步含有25~80%、最好是30~50%的合适推进剂。这种推进剂的例子是氯化了的、氟化了的和氯氟化了的低分子量碳氢化合物。一氧化二氮、二氧化碳、丁烷和丙烷也可用作推进剂气体。使用足够量的推进剂以排出容器中的成分。

4. 凝胶

通过将一种合适的增稠剂与前文所述的溶液组合物简单混合可以配制凝胶组合物。合适的增稠剂的例子已在前文有关洗剂部分作了描述。

凝胶组合物含有有效量（优选约0.01%至约10%、更优选约1%至约5%）的生长刺激因子；5-75%、优选10-50%如前所述的有机溶剂；0.5-20%、优选1%-10%的增稠剂；余量的水。

5. 固体

固体形式的组合物是以棒状组合物形式施用于头皮或身体的其他部位。该组合物含有有效量（优选约0.01%至约10%、更优选约1%至约5%）的生长刺激因子，50-98%、优选60-90%如前所述的润肤剂。该组合物可以进一步包括1-20%、优选5-15%的一种合适的增稠剂，并任意含有乳化剂和水。前文有关洗剂部分所述的增稠剂也适用于此。

渗透增强剂

渗透增强剂可以通过促进生长因子透过角质层，释放到靠近真皮乳头的毛囊周围的生长因子作用部位，加强头发生长刺激因子的作用。

渗透增强剂按其功能可以有多种作用方式。例如，它可以改善头发生长促进剂在皮肤表面的分布。或者，当局部施用，渗透增强剂可以增加生长刺激因子从组合物中分配到皮肤内，从而有助于其到达作用位点。渗透增强剂增强生长刺激因子的作用也可能包括其他机制。

渗透增强剂的例子包括但不限于下列物质：与某种 $C_3 - C_4$ 二醇结合的 1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮或 1-取代的氮杂环烷基-2-酮（见 US 4, 557, 934, Cooper, 1985年12月10日公告）； $C_3 - C_4$ 二醇和“细胞包膜紊乱化合物”的二元结合（见 US 4, 552, 872, Cooper, Loomans 和 Fawzi, 1985年11月12日公告）；N-(2-羟乙基)吡咯烷酮和一种“细胞包膜紊乱化合物”的二元结合（见 US 4, 537, 776, Cooper, 1985年8月27日公告）；含下列物质的化合物：月桂醇、癸二酸二异丙酯、癸二酸二丁酯、己二酸二辛酯、丙二醇二壬酸酯、月桂酸丁酯、肉豆蔻酸乙酯、肉豆蔻酸丁酯、棕榈酸异丙酯、油醇、癸二酸二乙酯、癸二酸二辛酯、壬二酸二辛酯、月桂酸己酯、癸酸乙酯、硬脂酸丁酯、异硬脂酸异丙酯、壬酸 2-乙基己酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸苄酯、水杨酸苄酯、邻苯二甲酸二丁酯和/或月桂酸乙酯（见 US 4, 299, 826, Luedders, 1981年11月10日公告）；糖酯与亚砷或氧化磷结合（见 US 4, 150, 114, Smith, 1979年4月17日公告；US 4, 148, 917, Smith, 1979年4月10日公告；US 4, 148, 887, Smith, 1979年4月10日公告；US 4, 148, 874, Smith, 1979年4月10日公告；US

4, 148, 893, Smith, 1979年4月10日公告; US
4, 130, 667, Smith, 1978年12月19日公告; US
4, 130, 643, Smith, 1978年12月19日公告; US
4, 046, 886, Smith, 1977年9月6日公告; US3,952,099,
Smith, 1976年4月20日公告; US3, 952, 099, Smith,
1976年4月20日公告; US3, 896, 238, Smith, 1975年
7月22日公告); 含有脂族亚砷的载体(见US 3,953,599, Mac-
Millan 和 Lyness, 1976年4月27日公告; US 3,903,256,
MacMillan和 Lyness, 1975年9月2日公告; US3,839,566, Mac-
Millan 和 Lyness, 1974年10月1日公告; US3, 678, 156,
MacMillan 和 Lyness, 1972年7月18日公告); 含有C₃-C₄
二醇或C₃-C₆三醇和特异性C₁₆或C₁₈醇极性脂化合物二元结合
的载体(见EP 249397, Kasting, Smith, Massaro 和 Snyder,
1987年12月16日出版)。含C₃-C₄二醇、二醇酯或二醇
醚和细胞包膜紊乱化合物的载体(见EP 095813, Cooper,
1983年12月7日出版; EP 043738, Wickett, Cooper 和
Loomans 1982年1月13日出版); 含C₆-C₁₄的伯链烷醇和丙二
醇或丁二醇的载体(见EP 013459, Wickett, Cooper 和
Loomans, 1980年7月23日出版)。

其他头发生长刺激剂

本发明的组合物也可以任意含有能经不同途径行使增强生长刺激
因子作用的其他头发生长刺激剂。这种自身具有调节头发生长能力的
其他物质的例子包括但不限于下列物质: 长压定、视黄酸、氯甲苯噻
嗪、甘氨酸-组氨酸-赖氨酸(已知又称为肝细胞生长因子)及其过

渡金属衍生物、环孢菌素、抗炎剂、钙通道阻断剂、抗菌剂、非离子型表面活性剂、粘多糖、抗雄激素剂、糖苷酶抑制剂和葡糖胺聚糖酶抑制剂。

蛋白质稳定剂

头发生长因子是蛋白质，因此，在本发明的组合物中加入蛋白质稳定剂可以维持或改善头发生长因子的促进头发生长的作用。作为这种效果的例子，应该注意到皮肤含有至少可以部分降解头发生长促进剂的天然蛋白酶。因此，象蛋白酶抑制剂或能与头发生长促进剂竞争以被皮肤天然蛋白酶降解的第二蛋白质这样的蛋白稳定剂的存在能保护头发生长促进剂，直至它到达靠近毛球的周围。

蛋白质稳定剂的例子包括甘油、乙二胺四乙酸、半胱氨酸、 α_2 -巨球蛋白、血清和其它蛋白酶抑制剂。

其他成分

本发明的组合物按照所需产品的剂型可以含有上述以外的成分。例如可能包括杀菌剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂、皂和清洁剂。

本发明的组合物也可以作为赋形剂广泛应用于化妆品或药物活性成分中，尤其是当应用于皮肤时能产生促进毛发生长作用以外的其他一些有益作用的成分中。

本发明的组合物也可以任意含有足够量的香料，以使组合物能够被消费者接受并乐于使用。通常，香料将占组合物重量的 0.01 ~ 0.1%。

组合物诱导、维持或增加头发生长的应用

本发明还提供了以从培养的上皮细胞中分离的头发生长因子治疗秃发的应用。下列应用方法可用于逆转、抑制或防止秃发的发生。

本发明的组合物优选以皮肤注射的方式应用。组合物的用量和皮肤注射的次数根据个人的需要可以有很大变化。但是作为皮肤注射施用一般情况下建议每天一次至每6个月一次、更优选每周3次至每月1次、最优选每周1次至每月2次皮肤注射含有生长刺激因子的适于皮肤注射的组合物。用于皮肤注射的组合物每一剂量含约4 pg/kg至约4 μg/Kg的生长刺激因子、优选约400 pg/kg至约4 μg/kg、更优选约2 ng/kg至约3 μg/kg、最优选约50 ng/kg至约0.3 μg/kg。注射期可以为约1个月至约10年，优选约3个月至约2年，更优选约6个月至约1年，从而导致调节头发生长。

更优选的施用本发明组合物的方法是局部施用于人头皮以调节头发生长，尤其是已秃发的头部，或有迹象表明将秃发（即脱发）的人头部。组合物的用量和施用于头发和/或头皮的次数根据个人需要可以有很大变化，但是一般情况下建议每天局部施用药约1次至约10次，优选每天约2次至约6次，更优选每天约3次至约4次，最优选每天1次。局部施用的组合物每一剂量含有生长刺激因子约1 ng/cm²至约1 mg/cm²，优选约100 ng/cm²至约0.9 mg/cm²，更优选约0.5 μg/cm²至约0.7 mg/cm²，最优选约10 μg/cm²至约0.5 mg/cm²。局部施用期将优选约1个月至约10年，更优选约3个月至约2年，最优选约6个月至约1年，从而导致调节头发生长。

下面的实施例进一步描述和说明了在本发明范围内优选的实施方案。所给出的实施例仅仅用于说明本发明的目的，不构成对本发明的限制，因为在不违背本发明精神和范围的情况下对本发明进行许多改变是可能的。

根据本发明，实施例Ⅷ - X说明了适合于局部施用于头皮以促进头发生长的生发剂。洗剂的配制如下：

	实施例Ⅷ (%重量/重量)	实施例Ⅸ (%重量/重量)	实施例X (%重量/重量)
头发生长因子	0.1	1.0	10.0
乙醇	10.0	15.0	15.0
甘油	1.0	2.0	3.0
香料	0.2	0.2	0.2
水	足量	足量	足量

生发剂施用于头皮的剂量为每天一次 1 ml。当有明显的反应时，可减少施用次数。

实施例X I - X III说明了可局部施用于治疗秃发或秃发男性和女性头部的洗剂。

	实施例X I (%重量/重量)	实施例X II (%重量/重量)	实施例X III (%重量/重量)
羟乙基纤维素	0.4	---	0.4
无水乙醇	15.0	15.0	15.0
1,2-丙二醇	---	---	30.6
1,3-丁二醇	33.4	33.4	---
对甲基苯甲酸酯 (paramethyl benzoate)	0.2	0.2	0.2

	实施例 X I (%重量/重量)	实施例 X II (%重量/重量)	实施例 X III (%重量/重量)
头发生长因子	1.0	0.1	5.0
香料	0.5	0.5	0.5
水	足量	足量	足量

洗剂施用于头皮的剂量为每天一次 1 ml。在有明显的反应后，可以减少施用次数。

实施例 X IV 说明了含本发明头发生长因子的油包水乳剂。

	实施例 XIV (%重量/重量)
<u>油相</u>	
脱水山梨醇一油酸酯	20.0
季胺-18水辉石	5.0
液体石蜡	75.0
<u>水相</u>	
头发生长因子	1.0
黄原胶	1.0
防腐剂	0.3
香料	0.2
氯化钠 (1%重量/重量溶液)	足量

在搅拌下向10份体积的油相中缓慢加入90份体积的水相中制得乳剂。

实施例 X V 说明了含有本发明头发生长因子的水包油霜剂。

实施例 X V (%重量/重量)

油相

十六烷醇	5.0
硅油, 200液体	1.0
肉豆蔻酸异丙酯	2.0
硬脂酰 - 2 - 乳酸钠	2.0

水相

丙二醇	5.0
柠檬酸钠	0.2
头发生长因子	0.1
香料	0.1
纯水	加至100

通过混合油相并加热至 65 °C 制备霜剂。混合水相并加热至 70 °C。将水相加入油相中并适当搅拌。当冷却时进行适当搅拌混合。

下面的实施例 X VI - X VII 说明了用于洗头发和头皮，以在头皮上调节头发生长的洗发剂。

实施例 X VI
(%重量/重量)

十二烷基硫酸钠 (2 EO):21% AD	41.4
--------------------------	------

实施例 X VI
(% 重量/重量)

十二烷基二甲氨基乙酸	4
甜菜碱:30%AD	
椰子脂肪酸二乙醇胺	1.5
Oleth-3-磷酸(CRODAFOS N 3 Acid [®] ; Croda)	1
PEG-15 脂多胺(POLYQUART H [®] ; Henkel):50% 活性	1.5
防腐剂, 着色物质, 盐	0.58
头发生长因子	10.0
香料	适量
水	加至100

实施例XVII (%重量/重量)

十二烷基硫酸钠 (2 EO) : 100% AD	12
POLYQUART H [®] ; 50% 活性	2.5
CRODAFOS N 3酸 [®]	2.5
头发生长因子	8.0
硫酸锌	5
香料	适量
水	加至100

	实施例XVIII (%重量/重量)
十二烷基硫酸单乙醇胺:	20
100% AD	
POLYQUART H [®] ; 50% 活性	3
CRODAFOS N 3酸 [®]	1.7
椰子二乙醇酰胺	5
头发生长因子	10
香料	适量
水	加至100
pH调至6.5	

洗发剂施用于头皮的剂量为 1 ml。将洗发剂涂在头皮上，然后冲洗掉。再重复涂一次，然后冲洗掉。

实施例 XIX - XXVII 说明了本发明的洗剂，每一种都含有能局部用于治疗秃发或秃发男性和女性的头部以调节头发生长的活性增强剂。

	实施例XIX (%重量/重量)	实施例XX (%重量/重量)	实施例XXI (%重量/重量)
长压定	0.5	2.0	5.0
无水乙醇	20.0	20.0	20.0
丙二醇	30.0	30.0	30.0
头发生长因子	5.0	1.0	0.1
香料	0.2	0.2	0.2
水	足量	足量	足量

	实施例XXII (%重量/重量)	实施例XXIII (%重量/重量)	实施例XXIV (%重量/重量)
Cu II :甘氨酸-组氨酸 -赖氨酸-正辛基酯	0.1	1.0	5.0
无水乙醇	20.0	20.0	20.0
丙二醇	30.0	30.0	30.0
头发生长因子	5.0	2.0	0.5
香料	0.2	0.2	0.2
水	足量	足量	足量

	实施例XXV (%重量/重量)	实施例XXVI (%重量/重量)	实施例XXVII (%重量/重量)
糠偶酰二肼	0.1	1.0	5.0
无水乙醇	20.0	20.0	20.0
丙二醇	30.0	30.0	30.0
头发生长因子	10.0	3.0	1.0
香料	0.2	0.2	0.2
水	足量	足量	足量

下面的实施例XXVIII和XXIX说明了用于促进头皮上头发生长的头发生长因子的可注射剂型。

	实施例 X X VIII (%重量/重量)	实施例 X X IX (%重量/重量)
头发生长促进剂	0.1	0.1
Ringer 氏溶液	适量	---
乳酸化Ringer 氏溶液	--	适量

虽然描述了本发明的具体实施方案，但是在不违背本发明精神和范围的情况下对本发明进行各种改变和修改对本领域的专业人员来说是显而易见的。本发明范围内所作出的所有这种修改将包括在所附权利要求书中。