



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I565467 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：099138575

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5575 (2006.01)

A61P17/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/09 美國

61/259,368

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：特洛歌登 約翰 T TROGDEN, JOHN T. (US)；沙拉梅賀 阿迪納 SALAMEH, ADNAN (US)；普佳拉 切騰 PUJARA, CHETAN (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7514474B1

US 2008/070988A1

US 2008/275118A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 28 頁

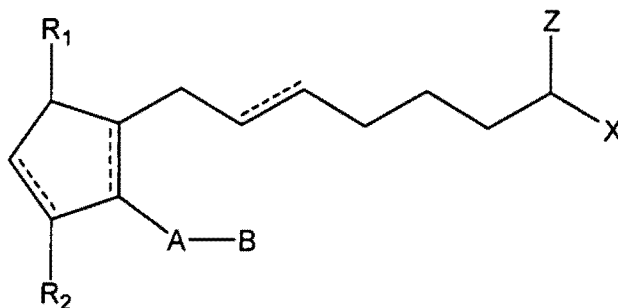
(54)名稱

刺激毛髮生長之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR STIMULATING HAIR GROWTH

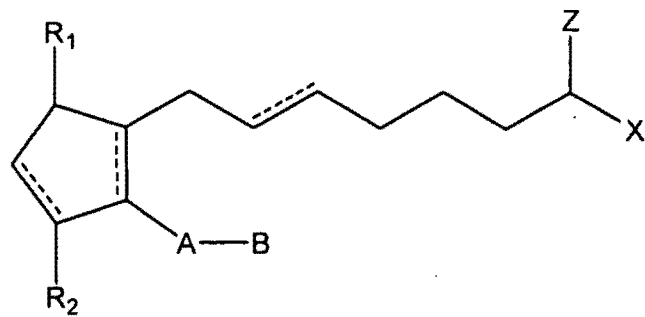
(57)摘要

本發明揭示刺激毛髮生長之方法及組合物，其中該等組合物包含下式 I 表示之環戊烷庚酸、2-環烷基或芳烷基化合物，及滲透促進劑：



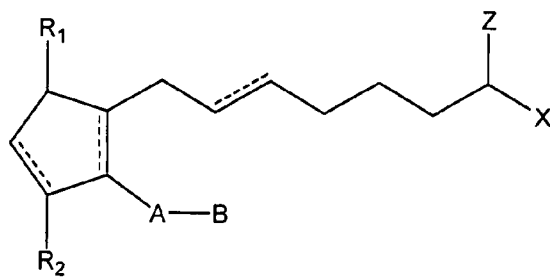
其中虛線鍵表示存在或不存在之雙鍵，可呈順式或反式組態，且 A、B、Z、X、R₁ 及 R₂ 係如本說明書所定義。該等組合物係用於刺激人類或非人類動物之毛髮生長。

Methods and compositions for stimulating the growth of hair are disclosed wherein said compositions include a cyclopentane heptanoic acid, 2- cycloalkyl or arylalkyl compound represented by the formula I



wherein the dashed bonds represent the presence or absence of a double bond which can be in the cis or trans configuration and A, B, Z, X, R₁ and R₂ are as defined in the specification and a penetration enhancer. Such compositions are used in stimulating hair growth of human or non-human animals.

特徵化學式：



發明專利說明書

(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：99138575

※申請日：99.11.9

※IPC 分類：

A61K^{31/5575} (2006.01)

A61P^{17/14} (2006.01)

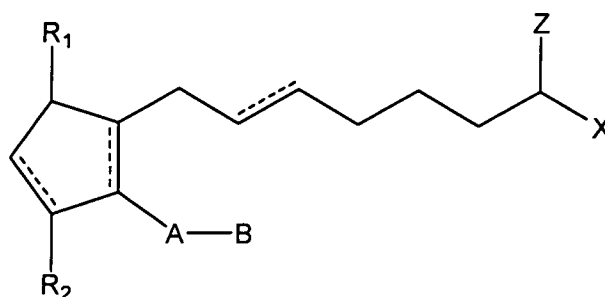
一、發明名稱：(中文/英文)

刺激毛髮生長之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR STIMULATING HAIR GROWTH

二、中文發明摘要：

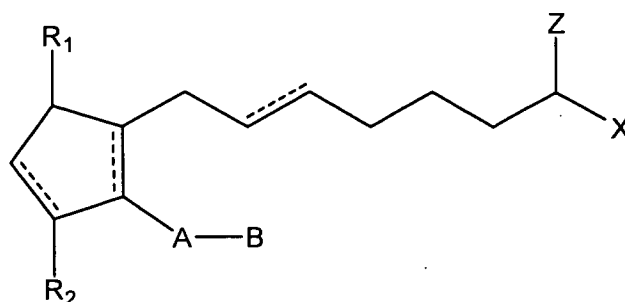
本發明揭示刺激毛髮生長之方法及組合物，其中該等組合物包含下式I表示之環戊烷庚酸、2-環烷基或芳烷基化合物，及滲透促進劑：



其中虛線鍵表示存在或不存在之雙鍵，可呈順式或反式組態，且A、B、Z、X、R₁及R₂係如本說明書所定義。該等組合物係用於刺激人類或非人類動物之毛髮生長。

三、英文發明摘要：

Methods and compositions for stimulating the growth of hair are disclosed wherein said compositions include a cyclopentane heptanoic acid, 2-cycloalkyl or arylalkyl compound represented by the formula I



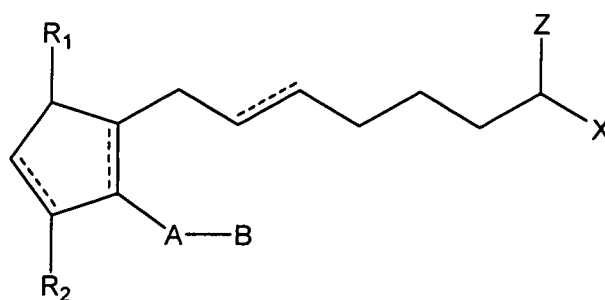
wherein the dashed bonds represent the presence or absence of a double bond which can be in the cis or trans configuration and A, B, Z, X, R₁ and R₂ are as defined in the specification and a penetration enhancer. Such compositions are used in stimulating hair growth of human or non-human animals.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

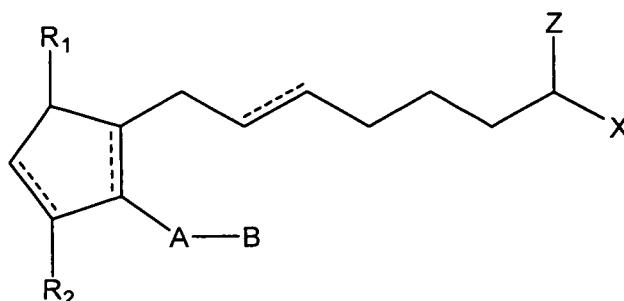


環戊烷庚酸，2-環烷基或芳烷基化合物

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明揭示用於刺激毛髮生長及治療導致脫髮之病症之組合物及方法，其中該等組合物包含由下式I表示之環戊烷庚酸，2-環烷基或芳烷基化合物，及滲透促進劑：



其中虛線鍵表示存在或不存在且可呈順式或反式組態之雙鍵，且A、B、Z、X、R₁及R₂係如本說明書所定義。該等組合物係用於刺激人類或非人類動物之毛髮生長。

本申請案主張在2009年11月9日申請之美國臨時申請案系列第61/259,368號之權利，該案內容整體係以引用的方式併入本文。

【先前技術】

皮膚病學者已知許多不同類型之脫髮，最常見係「禿頭症」或「禿髮」，其中人類(大多數為男性)係在太陽穴處及其頭部頂冠上開始出現頭髮脫落。然而，脫髮可因許多其他病症導致。

脫髮通常伴隨毛髮生長週期之變化。所有哺乳動物之毛髮係經歷包括毛髮生長期、毛髮生長中期及毛髮生長休止期之生命週期。毛髮生長期係活化毛髮生長之週期。在頭皮方面，此週期持續3至5年。毛髮生長中期係處於毛髮生

長期與毛髮生長休止期之間之1至2週之短期過渡期。該最後之毛髮生長休止期可認為係所有生長停止之「靜止期」。在毛髮脫落及新髮開始長出之前，該週期亦相對短期持續約3至4個月。當開始禿髮時，連續較大比例之毛髮處於毛髮生長休止期，且相對較少處於活化生長性毛髮生長期。

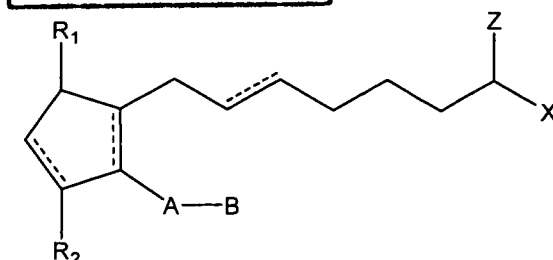
此外，毛髮可呈現不同類型，包括永久毛、柔毛及改性之永久毛。永久毛係粗之有色長毛，其中毛囊球深處於真皮中。另一方面，柔毛係纖細非有色短毛，其中毛囊球位於真皮表面。改性之永久毛出現於睫毛及眉毛。當發展出禿頭症時，會出現過渡期，其中毛髮本身從永久毛變為柔毛型。因此，禿頭症(禿髮)亦包括永久毛缺乏。

適用於禿頭症之一種非藥物治療為毛髮移植。將含毛髮之皮膚自有毛髮生長之頭皮區域移植至禿髮區域。此方法可謂相當成功，然而，其係昂貴、耗時且疼痛。治療禿頭症之其他相關非藥物之方法包括紫外線輻射、按摩、心理治療及運動療法。然而，該等方法一般皆無有效。甚至諸如血管重建術或針灸之此等事件即使有任何效果，亦很有限。

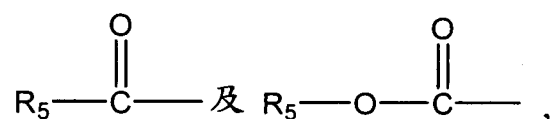
【發明內容】

本發明揭示適於局部施加有效量之至少一種滲透促進劑及由下式I表示之環戊烷庚酸，2-環烷基或芳烷基化合物之組合物及方法：

102年11月11日修正替換頁

第 099138575 號專利申請案
中文說明書替換頁(102 年 11 月)

其中虛線鍵表示存在或不存在且可呈順式或反式組態之雙鍵，A為具有2至6個碳原子之伸烷基或伸烯基，該基團可間雜一或多個氧基且可經一或多個羥基、側氧基、烷氧基或烷基羧基(其中烷基包含1至6個碳原子)取代；B為具有3至7個碳原子之環烷基、或為芳基，其係選自烴基芳基及雜芳基基團所組成之群中，其中雜原子選自由氮、氧及硫原子組成之群；X為 $-\text{N}(\text{R}_4)_2$ ，其中 R_4 選自由以下組成之群：氫、具有1至6個碳原子之低碳數烷基、



其中 R_5 為具有1至6個碳原子之低碳數烷基；Z為 $=\text{O}$ ； R_1 與 R_2 中一者為 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_6$ 基團，及另一者為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_6$ ，或 R_1 為 $=\text{O}$ 及 R_2 為 H ，其中 R_6 為具有1至約20個碳原子之飽和或不飽和非環狀烴基、或 $-(\text{CH}_2)_m\text{R}_7$ ，其中 m 為0或1至10之整數，且 R_7 為具有3至7個碳原子之環烷基、或為烴基芳基或雜芳基，其呈如上定義之游離形式或其醫藥可接受鹽形式，與滲透促進劑組合成適於局部施加至哺乳動物皮膚之特定調配物。

在一實施例中，由式I表示之環戊烷庚酸，2-環烷基或

芳烷基化合物為化合物百瑪前列腺素(bimatoprost)。

另一實施例包括一種包含如下濃度之百瑪前列腺素之組合物：約0.001至1.5% w/w、0.01至1.0% w/w、0.02至1.0% w/w、0.03至約1.0% w/w、0.03至0.9% w/w、0.04至0.8% w/w、0.05至0.7% w/w、0.06%至0.6% w/w、0.07%至0.5% w/w、0.08至0.4% w/w、0.09至0.3% w/w、0.1% w/w、0.2% w/w、0.3% w/w、0.4%w/w、0.5% w/w、0.6% w/w、0.7% w/w、0.8% w/w、0.9%w/w及1.0 %w/w。亦可包括下列賦形劑：約0.05至1.0% w/w濃度之卡波姆(Carbomer)；約0.01至約2.0% w/w濃度之鹼；約10至約90% w/w濃度之乙醇；約1.0至約20% w/w濃度之甘油；約1.0至約50% w/w濃度之二乙二醇單乙醚；約0.1至約5.0% w/w濃度之聚山梨醇酯(polysorbate)20；約0.1至約5.0% w/w濃度之聚山梨醇酯40；約0.1至約5.0% w/w濃度之聚山梨醇酯60；約0.1至約5.0% w/w濃度之聚山梨醇酯80；約0.1至約5.0% w/w濃度之PPG-5十六烷基聚氧乙烯醚(ceteth)-20；約0.1至約5.0% w/w濃度之油酸；約0.1至約10% w/w濃度之異硬脂酸異硬脂醯酯；約0.1至約10% w/w濃度之肉豆蔻酸異丙酯；約1至約50% w/w濃度之二丙二醇二甲醚；約1至約50% w/w濃度之二乙二醇；約1至約50% w/w濃度之二丙二醇；約0.1至約10% w/w濃度之辛酸/癸酸；約0.1至約2.0% w/w濃度之苜醇；約0.1至約10% w/w濃度之聚矽氧；及/或約0至約90% w/w濃度之水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約0.1% w/w百

瑪前列腺素；約 0.10% w/w 卡波姆；約 0.035% w/w NaOH；約 15.0% w/w 乙醇；約 10.0% w/w 二乙二醇單乙醚；及約 74.8% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.15% w/w 卡波姆；約 0.22% w/w 三乙胺 (TEA)；約 15.0% w/w 乙醇；約 10.0% w/w 二乙二醇單乙醚；約 4.0% w/w 聚山梨醇酯 20；及約 70.5% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.125% w/w 卡波姆；約 0.18% w/w TEA；約 30.0% w/w 乙醇；約 20.0% w/w 二乙二醇單乙醚；及約 49.59% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.10% w/w 卡波姆；約 0.15% w/w TEA；約 30.0% w/w 乙醇；約 20% w/w 丙二醇；及約 49.7% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.20% w/w 卡波姆；約 0.22% w/w TEA；約 60.0% w/w 乙醇；約 5.0% w/w 甘油；及約 34.48% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.25% w/w 卡波姆；約 0.38% w/w TEA；約 60.0% w/w 乙醇；約 4.0% w/w 聚山梨醇酯 20；及約 35.27% w/w 水。

另一實施例包括一種包含以下之組合物：約 0.1% w/w 百瑪前列腺素；約 0.25% w/w 卡波姆；約 0.38% w/w TEA；約 50.0% w/w 乙醇；約 10% w/w 二乙二醇單乙醚；約 4.0%

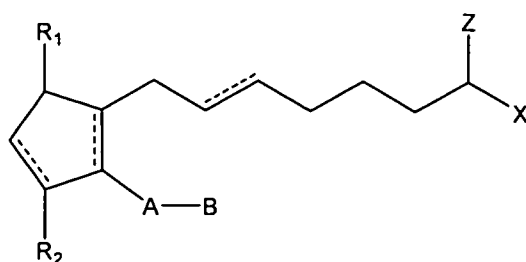
w/w聚山梨醇酯20；及約35.27% w/w水。

該組合物係採用以下一般步驟製得。取非水性組分(例如百瑪前列腺素、乙醇、二醇類)在燒杯中組合，並使用頂置式螺槳混合器攪拌，直到溶液清澈為止。將水添加至該非水性混合物，接著添加增稠劑。當該增稠劑分散時，即添加鹼中和聚合物，並使溶液稠化呈凝膠(另一種所期望之組合物)形式。

【實施方式】

百瑪前列腺素係用於局部遞送至皮膚以刺激毛髮生長之適度可溶性化合物。毛髮生長包括(但不限於)刺激柔毛生長成永久毛形式之轉變，以及增加永久毛生長速率。文中所揭示之實施例提供百瑪前列腺素之調配物及具有滲透促進劑之類似化合物。該等滲透促進劑促使活性組分滲透且/或保持於其在皮膚中作用之部位。文中所揭示之調配物本身即可防腐或包含抗微生物劑(諸如苯醇)。

根據文中所揭示之實施例，活性組分可如下表示：

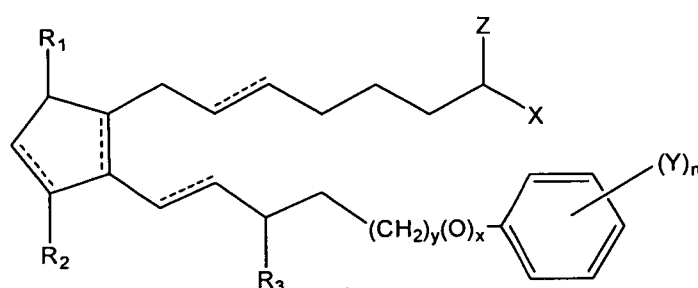


該等組分係以包含滲透促進劑之特定調配物形式提供。適用於文中操作所揭示實施例之代表性化合物之一些實例包括下表1所示之化合物：

表 1：代表性化合物

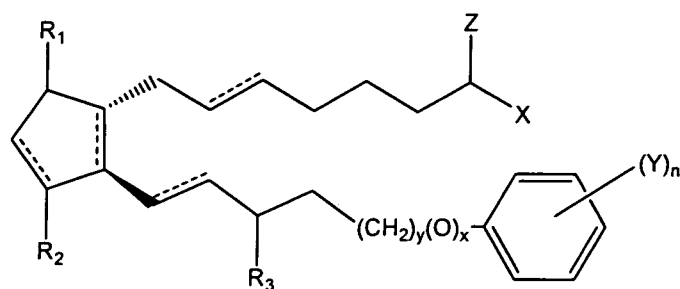
環戊烷庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷N,N-二甲基庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-4-間氯苯氧基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-4-三氟甲基苯氧基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷N-異丙基庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷N-乙基庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷N-甲基庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
環戊烷庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-4-間氯苯氧基-1-反-丁烯基)-3,5-二羥基, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]

在一實施例中，化合物為由下式II表示之環戊烷庚酸，
2-(苯基烷基或苯氧基烷基)：



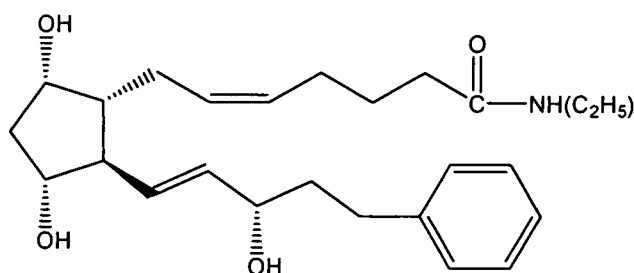
其中 y 為 0 或 1， x 為 0 或 1 且 x 與 y 不同時為 1， Y 選自由以下組成之群：烷基、鹵基(例如氟、氯等等)、硝基、胺基、硫醇基、羥基、烷氧基、烷基羧基、經鹵基取代之烷基(其中該烷基包括 1 至 6 個碳原子)，等等，及 n 為 0 或 1 至 3 之整數且 R_3 為 $=O$ 、 $--OH$ 或 $--O(CO)R_6$ ，其中 R_6 係如以上所定義或為其醫藥可接受鹽。

在另一實施例中，化合物為下式III之化合物：



其中短折虛線指示 α 組態，實心三角形指示 β 組態。在另一實施例中， y 為1及 x 為0且 R_1 、 R_2 及 R_3 為羥基。

一種例示性化合物為環戊烷N-乙基庚烯醯胺-5-順-2-(3 α -羥基-5-苯基-1-反-戊烯基)-3,5-二羥基，[1 α ,2 β ,3 α ,5 α](亦稱百瑪前列腺素)且由美國加州Allergan公司以名稱LUMIGAN[®]銷售。該化合物具有以下結構：



以上化合物之合成法已揭示於美國專利第5,607,978號，該專利之全文係以引用的方式併入。

活性化合物之有效量可由熟習此項相關技術者決定，但仍需根據所使用之化合物、施加頻率及所期望結果改變。該化合物一般占該組合物之約 1×10^{-7} 至約50% w/w，在一實施例中，占該組合物之約0.001至約50% w/w且在另一實施例中，占該組合物之約0.1至約30% w/w。亦包括約10至50% w/w；約20至50% w/w；約30至40% w/w及約35%之範圍。

文中所揭示之醫藥調配物可包含一或多種滲透促進劑。術語「滲透促進劑」包括可促使活性組分轉移至其作用部位或可使其保持於其作用部位之任何試劑。合適滲透促進劑種類之非限制性實例包括醇、二醇、脂肪酸、醚、酯、鎖水劑(occlusive agents)及表面活性劑。下文提供該等種類之代表性實例。

醇包括(但不限於)乙醇、丙醇、正丙醇、異丙醇、丁醇、辛醇、苜醇及乙醯基醇，在一實施例中，如美國專利第5,789,244號所述，該專利之全文係以引用的方式併入本文。脂肪醇包括：例如，硬脂醇及油醇。

二醇包括(但不限於)甘油、丙二醇、聚乙二醇及其他低分子量二醇(諸如甘油及硫甘油)。

脂肪酸、酯及醚包括(但不限於)油酸、棕櫚油酸、直鏈 C_4 - C_{20} 飽和單羧酸及二羧酸、辛酸及癸酸、月桂酸甲酯、油酸乙酯、聚乙二醇單月桂酸酯、丙二醇單月桂酸酯、丙二醇二月桂酸酯、甘油單月桂酸酯、甘油單油酸酯、正癸酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、二乙二醇單乙醚、二乙二醇單甲醚及其中之 C_2 - C_4 烷二醇或三醇經一或多個脂肪醚取代基取代之化合物。

鎖水劑包括(但不限於)聚矽氧、礦物油及油脂、長鏈酸、動物脂肪及油脂、植物脂肪及油脂、水不溶性聚合物、石蠟、石蠟油、液體石蠟、礦脂、液體礦脂、白礦脂、黃礦脂、微晶蠟及地蠟。

表面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯 20、40、60及

80, TWEEN®(20, 40, 60, 80), POLOXAMER® (231, 182, 184), 十二烷基硫酸鈉(SDS), 卵磷脂, 溶血卵磷脂, 壬基苯氧基聚氧乙烯, 溶血磷脂醯膽鹼, 聚乙二醇400, 聚氧乙烯醚、聚二醇醚表面活性劑, DMSO, 月桂酸鈉, 月桂基硫酸鈉, 十六烷基三甲基溴化銨, 及氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)。

其他滲透促進劑為熟習局部藥物遞送技術者悉知, 且/或描述於有關文件及文獻。

文中所揭示之實施例亦可包括黏度增強劑。適合劑包括(但不限於)甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、玻尿酸及硫酸軟骨素。

文中所揭示之某些實施例可包括防腐劑, 包括(但不限於)苄醇、氯化苄烷銨、氯己啶(chlorhexidine)、氯丁醇, 甲基-、丙基-、或丁基-對羥基苯甲酸; 苯汞鹽, 包括(但不限於)硝酸鹽、氯化物、乙酸鹽、及硼酸鹽, 及甜菜鹼。

除以上所指明者之外, 本發明之組合物可包括多種其他添加劑。此等包括(但不限於)抗氧化劑、收斂劑、香料、柔軟劑(emollients)、顏料、染料、保濕劑、推進劑、及防曬劑, 以及可能在化妝品上、醫藥上或其他方面有需要存在之其他類物質。該等組合物及調配物亦可與米諾地爾(minoxidil)及柔沛(propecia)連合使用。

組合物亦可調配成「緩慢釋放」調配物, 以在處理之間, 使活性組分之活性持續較長之時間。

雖然，文中所揭示之具體實施例可包括上述各組分，但是，其他具體實施例可能要求「實質上不含」該等呈各種組合形式之一種或多種組分。文中所用「實質上不含」意指不添加該組分至調配物，且其任何含量不可以大於約 1% w/w。

在不限制除前段之外之表示範圍之情況下，文中所揭示之具體實施例可實質上不含以下之一者或多者：百瑪前列腺素、卡波姆、NaOH(s)、TEA、乙醇、甘油、二乙二醇、單乙醚、丙二醇、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、PPG-5十六烷基聚氧乙烯醚-20、油酸、異硬脂酸異硬脂醯酯、肉豆蔻酸異丙酯、二丙二醇二甲醚、二乙二醇、二丙二醇、甘油三酸酯、辛酸/癸酸、苜醇、聚矽氧及水。

文中所述調配物之所有組分含量均為皮膚病學上可接受之量。文中所用之「皮膚病學上可接受」意指該組合物或其組分適用於與人類皮膚接觸，不會出現不容許之毒性、不相容性、不安定性、過敏反應等等。如文中用於活性試劑及賦形劑之術語「約」係指視為生物等效之濃度之變化。

文中所揭示之實施例可用於哺乳動物物種(包括人類及動物兩者)中。人類中，文中所揭示實施例之化合物可施加至(但不限於)頭皮、臉部、鬍子、頭部、陰部區域、上唇、眉毛、及眼瞼。本發明之組合物可用於治療多種脫髮症，包括(但不限於)斑禿、休止期脫髮、生長期脫髮、癬

痕性脫髮及疤痕性脫髮；髮幹異常，諸如結節性裂髮病、生長期髮疏鬆症候群、拔毛髮癬及牽引性脫髮；感染性毛髮病變，諸如頭癬、脂漏性皮膚炎及頭皮之毛囊炎；遺傳性病變，諸如雄性禿，且適於治療因以下而經歷脫髮之患者：化學療法、荷爾蒙不平衡(例如，甲狀腺病狀(諸如甲狀腺機能減退及甲狀腺機能亢進)、妊娠、分娩、節育藥丸之停藥及月經週期改變)、頭皮真菌感染(諸如輪癬)、導致脫髮之藥物(諸如抗凝血劑，痛風藥劑，抑鬱症、高血壓及特定心臟病藥物)。本發明之調配物可用以治療與其他疾病(諸如糖尿病、狼瘡、及營養不良)、諸如因手術、疾病及高燒導致之精神及身體壓力，及毛髮處理(染色、著色及漂白)時所利用環境因子及化學品相關之脫髮。

在爲了其毛皮而養殖之動物(例如水貂)中，就商業原因而言，調配物可施用於身體之全部表皮上，以改良總體毛皮。該方法亦可就美容原因施用至動物，例如施加至因獸疥癬或其他疾病導致某程度禿毛而出現禿斑之狗及貓之皮膚。

本發明之組合物及方法可施用至遭受脫髮之患者或僅單純想要增加身體任一部分毛髮生長之健康患者。

文中所揭示之組合物係經調配而適於局部投與。文中所用之術語「局部投與」包括將文中所述之調配物施加至外部皮膚或毛髮。一般，於期望毛髮生長之區域處或附近施用。

因此，合適之調配物或組合物類型包括(但不限於)溶

液、凝膠、軟膏、泡沫劑、薄膜、擦劑、乳霜、洗髮精、乳液、糊狀物、膠凍、噴霧劑及氣霧劑。該等調配物類型可根據待處理身體之情況及部分，以貼片、貼布、施加器之形式施用或透過使用經浸漬之敷料施用。

一般，文中所述之調配物可持續重複施用一段時間至待處理之身體部分。在具體實施例中，文中所揭示之調配物可包括每天施用一或多次、每週施用一或多次、每月施用一或多次或每年施用一或多次，歷時至少一天、至少一週、至少一個月、至少一年之處理時間或直到此處理已達成或已達成並維持所期望之結果為止。

文中所揭示之調配物可依安全且有效量投與。如文中所用之「安全且有效量」包括使組合物可以在任何醫療之合理效益/風險比下提供所期望刺激毛髮生長效應之合適量。在合理醫學判斷之範圍內，活性組分用量可隨著所處理之具體病狀、病狀之嚴重度、病狀之起因、處理之持續時間、所採用之特定活性組分、其濃度、所利用之特定媒劑、患者之一般健康、患者對投藥之各種效應之耐受性、患者正接受投與之其他藥物、及患者或主治醫師之特定知識及專門知識範圍內之類似因素進行改變。

就每天投與而言，合適之劑量可包括(但不限於)每天約0.1 ng至約100 mg、每天約1 ng至約10 mg，或在另一實施例中，為每天約10 ng至約1 mg。

一些具有其合適濃度範圍及功能之組分之非限制性實例提供於下表1。非限制性調配物或組合物之具體實例提供

於表 2。

表 1：具有功能及濃度範圍之實例組分

組分	功能	組成(%重量/重量)
百瑪前列腺素	活性劑	0.03至1.0
卡波姆	增稠劑	0.05至1.0
鹼	中和劑	0.01至2.0
乙醇	滲透促進劑	10至90
甘油		1.0至20
二乙二醇單乙醚		1.0至50
丙二醇		1至50
聚山梨醇酯20		0.1至5.0
聚山梨醇酯40		0.1至5.0
聚山梨醇酯60		0.1至5.0
聚山梨醇酯80		0.1至5.0
PPG-5十六烷基聚氧乙烯醚-20		0.1至5.0
油酸		0.1至5.0
異硬脂酸異硬脂醯酯		0.1至10
肉豆蔻酸異丙酯		0.1至10
二丙二醇二甲醚		1至50
二乙二醇		1至50
二丙二醇		1至50
辛酸/癸酸甘油三酸酯		0.1至10
苜醇	防腐劑	0.1至2.0
聚矽氧	鎖水劑	0.1至10
水	媒劑	0至90

表 2：實例組合物

組分	功能	組成(%重量/重量)						
百瑪前列腺素	活性劑	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
卡波姆	增稠劑	0.10	0.15	0.125	0.10	0.20	0.25	0.25
NaOH	中和劑	0.035						
TEA	中和劑		0.22	0.18	0.15	0.22	0.38	0.38
乙醇	滲透 促進劑	15.0	15.0	30.0	30.0	60.0	60.0	50.0
甘油						5.0		
二乙二醇單乙醚		10.0	10.0	20.0				10
丙二醇					20			
聚山梨醇酯20			4.0				4.0	4.0
水	媒劑	74.8	70.5	49.595	49.7	34.48	35.27	35.27

實例 1

百瑪前列腺素頭髮生長凝膠組合物之製法

稱取乙醇加至用於進行混合之合適媒劑罐內，然後將百瑪前列腺素添加至該乙醇，繼而以中等速度攪拌，直到百瑪前列腺素溶解為止。將注射用水、甘油、二乙二醇單乙醚、及丙二醇添加至另一個混合槽內，並混合直到該等溶劑分散為止。然後，將乙醇/百瑪前列腺素溶液添加至該水混合物中，並混合直到該等組分均勻混合為止(混合約5分鐘)。將卡波姆增稠劑添加至以上混合物中，並混合直到均勻分散為止，一旦分散，即添加鹼，使溶液稠化成凝膠。根據以上方法製得之代表性調配物示於下表3。

表 3：百瑪前列腺素頭髮局部生長凝膠調配物

組分 (%重量/重量)	功能	百瑪前列腺素 0.03% (丙二醇) 溶液	百瑪前列腺素 0.1% (丙二醇) 溶液	百瑪前列腺素 0.3% (丙二醇) 溶液	百瑪前列腺素 0.2% (丙二醇) 溶液
百瑪前列腺素	活性劑	0.03	0.1	0.3	0.2
丙二醇	滲透 促進劑	10.0	10.0	10.0	10.0
二乙二醇單乙醚		10.0	10.0	10.0	10.0
乙醇		30.0	30.0	30.0	30.0
甘油		2.0	2.0	2.0	2.0
卡波姆 (Ultrez 10)	增稠劑	0.15	0.15	0.15	0.15
三乙醇胺	中和劑	0.16	0.16	0.16	0.16
純水	媒劑	47.66	47.59	47.39	47.49

實例 II：活體內治療

開始進行研究，以系統性評估接受投與表 3 中之百瑪前列腺素凝膠調配物者之頭髮及眉毛之外觀。該研究包括 10 位個體 (5 位男性，5 位女性)，平均年齡為 70 歲 (50 至 94 歲)。每位個體每天局部施用百瑪前列腺素處理 (表 3 之 0.3% w/w 百瑪前列腺素調配物)。

該研究限制在接受投與百瑪前列腺素超過 3 個月之個體。在評估對照組與試驗組眼部之間之毛髮或眉毛生長之參數之前，暴露於 0.3% w/w 百瑪前列腺素凝膠調配物之平均持續時間為 129 天 (90 至 254 天)。在裂隙燈生物顯微鏡之高放大倍數下進行觀察。使用特別設計用於裂隙燈生物顯微鏡之攝影機記錄對照組與處理區域之間之差異。

觀察結果如下：

毛髮與眉毛之長度：兩組中，可規則地觀察到毛髮長度

增加。長度差異呈現約10%至高達30%之變化。

毛髮與眉毛之數量：於各患者之頭皮及眉毛上，觀察到毛髮數量增加。毛髮與眉毛之數量差異呈現約5%至高達30%之變化。無論統計上明顯與否，具有滲透促進劑之百瑪前列腺素比不含滲透促進劑之百瑪前列腺素可提供更好且/或更快之結果。

前述觀察可確定0.03% w/w百瑪前列腺素組合物滲入皮膚並使毛髮生長。

實例 III：局部用乳霜

局部用之0.2% w/w百瑪前列腺素乳霜如下製備：使Tegacid與鯨蠟(spermaceti)於70至80°C之溫度一起融化。使對羥基苯甲酸甲酯溶於約500 g水中，繼而依次添加丙二醇、聚山梨醇酯80、百瑪前列腺素及滲透促進劑，維持75至80°C之溫度。在持續攪拌下，慢慢添加對羥基苯甲酸甲酯混合物至Tegacid與鯨蠟融熔體中。該添加過程持續至少30分鐘，並繼續攪拌直到溫度降至40至45°C為止。最後，添加足量的水以使最終重量達到1000 g，攪拌該製劑以維持均勻性直到冷卻並凝結為止。

實例 IV：局部用乳霜

0.1% w/w百瑪前列腺素局部用乳霜如下製備：使Tegacid與鯨蠟於70至80°C之溫度一起融化。使對羥基苯甲酸甲酯溶於水中，繼而依次添加丙二醇、聚山梨醇酯80、百瑪前列腺素及滲透促進劑，維持75至80°C之溫度。在持續攪拌下，慢慢添加對羥基苯甲酸甲酯混合物至Tegacid與

鯨蠟熔融物中。該添加過程持續至少30分鐘，並繼續攪拌，直到溫度降至40至45°C為止。最後，添加足量的水以使最終重量達到1000 g，攪拌該製劑以維持均勻性直到冷卻並凝結為止。

實例V：局部用軟膏

含2.0% w/w百瑪前列腺素之軟膏如下製備：

使白礦脂及羊毛脂融化、篩濾(strained)，將液體礦脂添加至其中。將百瑪前列腺素、滲透促進劑、氧化鋅、及菱鋅礦添加至其餘液體礦脂中，且研磨混合物，直到粉末微細並均勻分散為止。攪拌添加該混合物至白礦脂中，熔化且攪拌冷卻，直到軟膏凝結為止。在其他變化中，可省去氧化鋅及/或菱鋅礦，因此調配物實質上不含氧化鋅或菱鋅礦。

實例VI：軟膏

包含5% w/w百瑪前列腺素及滲透促進劑之軟膏之製法係添加活性化合物至輕液體白礦脂中。由白礦脂與羊毛脂共同融化，篩濾，然後，調整溫度至45至50°C。添加該液體礦脂漿液，繼而攪拌軟膏直到凝結為止。該軟膏可包裝成30 g管狀。

實例VII：噴霧調配物

包含0.03% w/w百瑪前列腺素及滲透促進劑之水性噴霧調配物之製法如下。使百瑪前列腺素及滲透促進劑溶於水中，然後，藉由過濾使所得溶液滅菌。將該溶液無菌充填於具有適於施加至頭部頂部之噴嘴之無菌容器中。調配物

如下：

表 4：實例 VII 之百瑪前列腺素噴霧調配物

組分(%重量/重量)	功能	噴霧調配物
百瑪前列腺素	活性劑	0.03
丙二醇	滲透促進劑	5
二乙二醇單乙醚		5
乙醇		15
輕礦物油		--
鯨蠟硬脂醇醚12		--
甘油		1
卡波姆(Ultrez 10)	增稠劑	--
三乙醇胺	中和劑	--
純水	媒劑	24
氫氟碳、煙推進劑、CO ₂ 、 或氮氣	推進劑	49.97

實例 VIII：乳液

使百瑪前列腺素與滲透促進劑之樣品溶於N-甲基吡咯啉酮與丙二醇之媒劑中，製得適於施加至頭皮及身體其他部分使毛髮生長之0.5% w/w百瑪前列腺素乳液。

實例 IX：氣霧劑

包含約0.1% w/w百瑪前列腺素及滲透促進劑之氣霧劑之製法係使百瑪前列腺素及滲透促進劑溶於無水酒精中。所得溶液經過濾移除粒狀物及碎屑。使該溶液冷凍至約-30°C。然後，將冷凍之二氯二氟甲烷與二氯二氟乙烷之混合物添加至該溶液。在13 ml之塑料包覆琥珀色瓶中，於低溫下填充各11.5 g之所得溶液並加蓋。該氣霧劑可噴於頭皮或身體其他部分，使毛髮生長。

實例 X：局部用泡沫劑調配物

0.1% w/w百瑪前列腺素局部用泡沫劑調配物製法如下：
使對羥基苯甲酸甲酯溶於約500 g水，繼而依次添加丙二醇、聚山梨醇酯80、百瑪前列腺素及滲透促進劑，且維持75至80℃之溫度。在持續攪拌下，慢慢添加對羥基苯甲酸甲酯混合物至Tegacid及鯨蠟中。該添加過程持續至少30分鐘，並再繼續攪拌，直到溫度降至40至45℃為止。最後，添加足量的水，使最終重量達到1000 g，然後，攪拌製劑攪拌，以維持均勻性直到冷卻並凝結為止。

依實例X表V中所教示類似之方式製備另一種泡沫劑調配物如下：

組分(%重量/重量)	功能	泡沫劑調配物
百瑪前列腺素	活性劑	0.03
丙二醇	滲透促進劑	--
二乙二醇單乙醚		5
乙醇		10
輕礦物油		6
鯨蠟硬脂醇醚12		5
甘油		--
卡波姆(Ultrez 10)	增稠劑	--

實例 XI：粉劑

化合物百瑪前列腺素及滲透促進劑之粉末之製法係以乾物形式，依1：1：10之重量/重量比，與滑石粉末混合。

實例 XII：相關之化合物

根據前述實例之步驟，改用等莫耳量之表1化合物替代前述實例中所揭示之百瑪前列腺素，依類似方法製備組合

物。

除非另外指明，否則，本說明書及請求項中用於表示組分用量、性質(諸如分子量)、反應條件等等之所有數字在所有例子中均可瞭解為藉由術語「約」修飾。「約」係指賦形劑濃度及賦形劑種類之變化，根據FDA及其他管理機構，此點可瞭解為生物等效性。

實例 XIII

一位因斑禿而經歷脫髮之44歲高加索種男性在睡覺之前每天一次施用表3之0.1% w/w百瑪前列腺素組合物，為期6個月。在施用3個月之後，個體可注意到先前完全沒有毛髮之處已有新毛髮生長，且使得原毛髮毛囊之顏色加深。在裂隙燈生物顯微鏡之高放大倍數下且藉由電腦輔助之圖像分析，觀察新毛髮生長。使用特別設計用於裂隙燈生物顯微鏡之攝像機記錄對照組與處理區域之間之差異。

實例 XIV

一位因雄激素性禿髮而罹患男性型禿髮之37歲拉美裔男性在毛髮顯著稀疏之區域每天施用兩次表3中之0.2% w/w百瑪前列腺素組合物。在施用63天後，注意到毛髮生長增加，藉由裂隙燈生物顯微鏡之高放大倍數及藉由電腦輔助之圖像分析測得其係新毛髮生長。在觀察到令人滿意之毛髮生長程度之後，患者僅一週施用兩次0.2% w/w百瑪前列腺素組合物。

實例 XV

即使醫師診斷沒有疾病或脫髮狀況，一位29歲高加索種

健康女性則想要具有更濃密之毛髮及更多毛髮生長。該患者每天施用一次表3之0.3% w/w百瑪前列腺素組合物，直到使用約3個月之後觀察到更多毛髮生長為止。該患者可繼續一週施用一次該組合物，以維持毛髮生長之增加。

實例 XVI

一位經診斷罹患濾泡變性症候群及相關之脫髮之35歲非洲裔美籍男性施用表3之0.03% w/w百瑪前列腺素組合物。一天施用該組合物兩次，晨間沐浴之後一次及晚間一次。在施用46天之後，可注意到毛髮生長增加且濾泡變性症候群之症狀緩和。該患者繼續再施用6個月。

七、申請專利範圍：

1. 一種藉由局部施用使毛髮生長之組合物，其包含：
至少一種滲透促進劑；及
0.01%至5% w/w之百瑪前列腺素(bimatoprost)；
其中該組合物係經調配用於局部投與皮膚；
其中該滲透促進劑包含第一滲透促進劑群及第二滲透促進劑群之組合，該第一滲透促進劑群包含乙醇、丙二醇及二乙二醇單乙醚，且該第二滲透促進劑群包含有效量之至少兩種選自由甘油單油酸酯、油酸及苺醇組成之群之化合物。
2. 如請求項1之組合物，其中該組合物包含1% w/w百瑪前列腺素。
3. 如請求項1之組合物，其中該組合物係呈選自由以下組成之群之形式：溶液、凝膠、軟膏、泡沫劑、薄膜、擦劑、乳霜、洗髮精、乳液(lotions)、糊狀物、膠凍、噴霧劑及氣霧劑。
4. 如請求項3之組合物，其中該組合物係包裝於具有施用於皮膚之施用器之套組。
5. 如請求項1之組合物，其中該第二滲透促進劑群包含甘油單油酸酯、油酸及苺醇。
6. 一種百瑪前列腺素於製造用於刺激毛髮生長之組合物的用途，其中該組合物包含：
至少一種滲透促進劑；及
0.01%至5% w/w之百瑪前列腺素；

其中該組合物係經調配用於局部投與皮膚；

其中該滲透促進劑包含第一滲透促進劑群及第二滲透促進劑群之組合，該第一滲透促進劑群包含乙醇、丙二醇及二乙二醇單乙醚，且該第二滲透促進劑群包含有效量之至少兩種選自由甘油單油酸酯、油酸及苜醇組成之群之化合物。

7. 如請求項6之用途，其中該組合物包含濃度為約0.03% w/w至約5% w/w之百瑪前列腺素。
8. 如請求項6之用途，其中該組合物係每天至少一次施用至頭皮。
9. 如請求項6之用途，其中該組合物係每天至少一次施用至頭皮，以治療選自由以下組成之群之病狀：斑禿、休止期脫髮、生長期脫髮、瘢痕性脫髮、疤痕性脫髮；髮幹異常、結節性裂髮病、生長期髮疏鬆綜合症、拔毛髮癖、牽引性脫髮；感染性毛髮病變、頭癬、脂漏性皮膚炎、頭皮之毛囊炎、及雄性禿。
10. 如請求項6之用途，其中該組合物係每天至少一次施用於因化學療法、荷爾蒙不平衡、頭皮真菌感染、抗凝血劑、痛風藥、抑鬱症、高血壓及心臟病而罹患脫髮之患者之頭皮及眉毛。
11. 如請求項6之用途，其中該組合物包含濃度為0.3% w/w之百瑪前列腺素。
12. 如請求項6之用途，其中該組合物包含1% w/w之百瑪前列腺素。

13. 如請求項6之用途，其中該第二滲透促進劑群包含甘油單油酸酯、油酸及苜醇。