



(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 I730023 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：105143170

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/505 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K9/66 (2006.01)**A61P17/14 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/28 美國

62/271,405

2016/12/21 美國

15/387,637

(71)申請人：美商壯生和壯生消費者公司 (美國) JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(US)

美國

(72)發明人：吳 旻 WU, JEFFREY M. (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 6284234B1

BALAKRISHNAN P ET AL, "Formulation and in vitro assessment of minoxidil niosomes for enhanced skin delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 377, no. 1-2, 20090730, pages 1-8.。

MOGHASSEMI SAEID ET AL, "Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 185, 20140418, pages 22-36.。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：2 共 100 頁

(54)名稱

毛髮生長組成物及方法 (二)

(57)摘要

本發明係關於一種延緩毛髮掉落或促進毛髮生長之組成物及方法，該組成物包含毛髮生長活性劑、乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物、及黏度改質劑，該黏度改質劑包含至少一種纖維素及/或纖維素衍生物。亦揭示了澄清組成物。

The present invention relates to compositions for and methods of retarding hair loss or facilitating hair growth comprising a hair growth active, a mixture of C₁₂-C₁₅ alkyl lactates and a viscosity modifying agent comprising at least one cellulose and/or a cellulose derivative. Clear compositions are also disclosed.

I730023

發明摘要

※ 申請案號：105143170

※ 申請日：105/12/26

IPC 分類：

A61K 31/505 (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)**A61K 47/34** (2006.01)**A61K 47/38** (2006.01)**A61K 9/66** (2006.01)**A61P 17/14** (2006.01)

【發明名稱】

毛髮生長組成物及方法(二)

HAIR GROWTH COMPOSITION AND METHOD

【中文】

本發明係關於一種延緩毛髮掉落或促進毛髮生長之組成物及方法，該組成物包含毛髮生長活性劑、乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物、及黏度改質劑，該黏度改質劑包含至少一種纖維素及/或纖維素衍生物。亦揭示了澄清組成物。

【英文】

The present invention relates to compositions for and methods of retarding hair loss or facilitating hair growth comprising a hair growth active, a mixture of C₁₂-C₁₅ alkyl lactates and a viscosity modifying agent comprising at least one cellulose and/or a cellulose derivative. Clear compositions are also disclosed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

毛髮生長組成物及方法(二)

HAIR GROWTH COMPOSITION AND METHOD

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種延緩毛髮掉落或促進毛髮生長之組成物及方法，該組成物包含毛髮生長活性劑、乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物、及黏度改質劑，該黏度改質劑包含至少一種纖維素及/或纖維素衍生物。亦揭示了澄清組成物。

【先前技術】

【0002】 脫髮又稱掉髮，不論為何種形式，皆是人類與動物永待解決的問題。男人、女人、及孩童皆可能遭遇脫髮問題，其可為包括遺傳因素、荷爾蒙因素、手術、外傷、化療、老化、某些藥物副作用、及壓力等因素之單獨或組合作用的結果。脫髮的普遍發生使得人類歷史中不度斷努力研發各種組成物，以求刺激毛髮生長與預防掉髮。

【0003】 目前已有多種純粹以草藥或植物萃取物為基礎的「天然」脫髮治療產品。然而，已在臨床上證實該等化合物的效果十分有限。

【0004】 因此，本發明之一個態樣係提供一種用於減少毛髮掉落並促進毛髮生長之方法及/或一種用於提供增厚、增濃、或豐富毛髮覆蓋之方法。

【0005】 本揭露之另一態樣係涉及使用包含至少一種毛髮生長刺激劑及至少一種羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯之組成物之方法。

【0006】 本發明之另一態樣係改良溶液或凝膠組成物之溫度穩定性，該溶液或凝膠組成物含有以重量計約 0.1%至約 20%的毛髮生長或毛

髮再生化合物（諸如米諾地爾(minoxidil)或其醫藥上可接受的加成鹽）；以重量計約 0.5%至約 10%的油相或油性化合物；約 0%至約 60%的二元醇（諸如丙二醇）；及以重量計約 0 至約 65%的 C₂-C₄ 醇（諸如乙醇）。

【0007】 本發明之另一態樣係提供澄清（或減少濁度(turbidity)或混濁度(cloudiness)）溶液或凝膠組成物，其 pH 小於 5，且含有以重量計約 0.1%至約 20%的毛髮生長或毛髮再生化合物（諸如米諾地爾或其醫藥上可接受的加成鹽）；以重量計約 0.5%至約 10%的油相或油性化合物；約 0%至約 60%的二元醇（諸如丙二醇）；及以重量計約 0 至約 65%的 C₂-C₄ 醇（諸如乙醇）。

【0008】 本發明另一態樣係關於利用本發明所揭露之組成物加速起始哺乳動物毛髮生長之生長期(anagen phase)。

【0009】 本發明之又一態樣係關於利用本發明所揭露之組成物增加終毛顯現在哺乳動物皮膚上之速率。

【0010】 本發明之另一態樣係提供一種減少或預防毛髮稀疏與毛髮掉落之方法。

【0011】 熟悉該項技術者藉由以下詳細說明，更加了解本發明之其他態樣與優點，其中僅於較佳實施例中敘述及顯示，僅以最佳模式說明。當實施本發明時，可有其他以及不同之實施例，且其多處細節可變化為各種顯而易見之態樣，而未偏離本發明之精神。因此，該說明本質上係視為描述之用，而非作為限制本發明範圍。

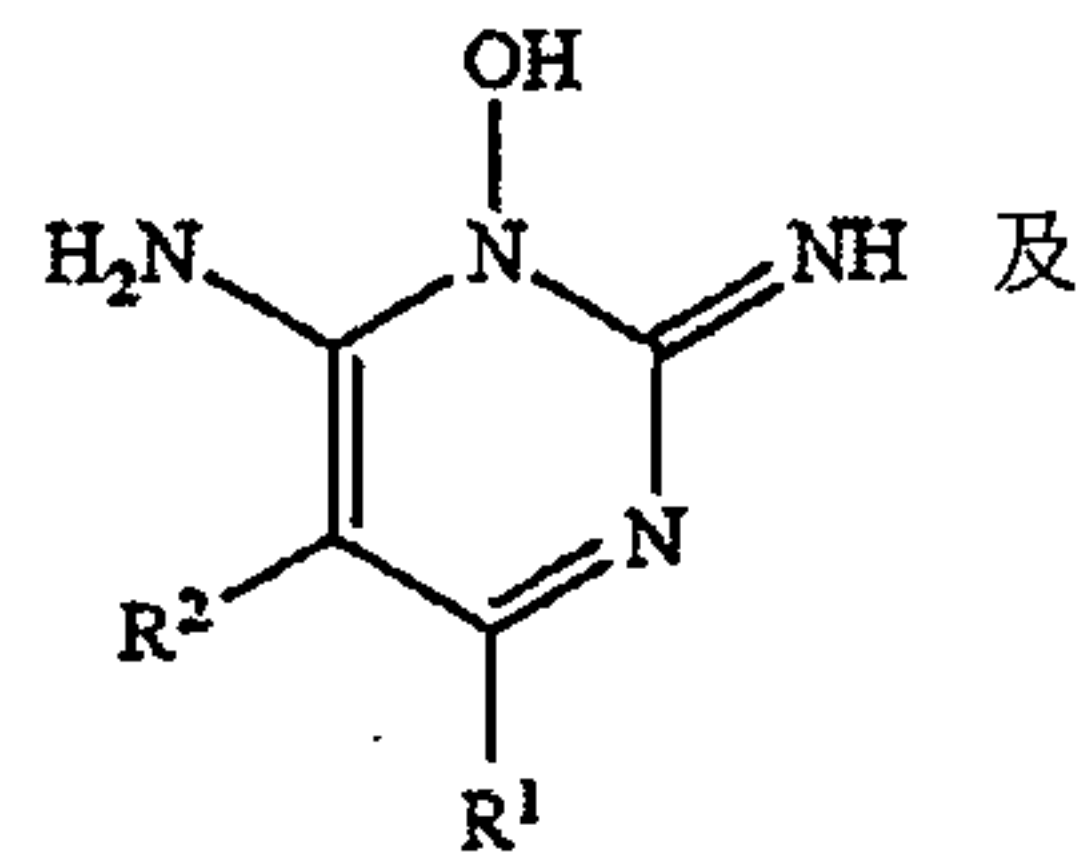
【發明內容】

【0012】 在某些實施例中，本發明係關於一種組成物，其包含：

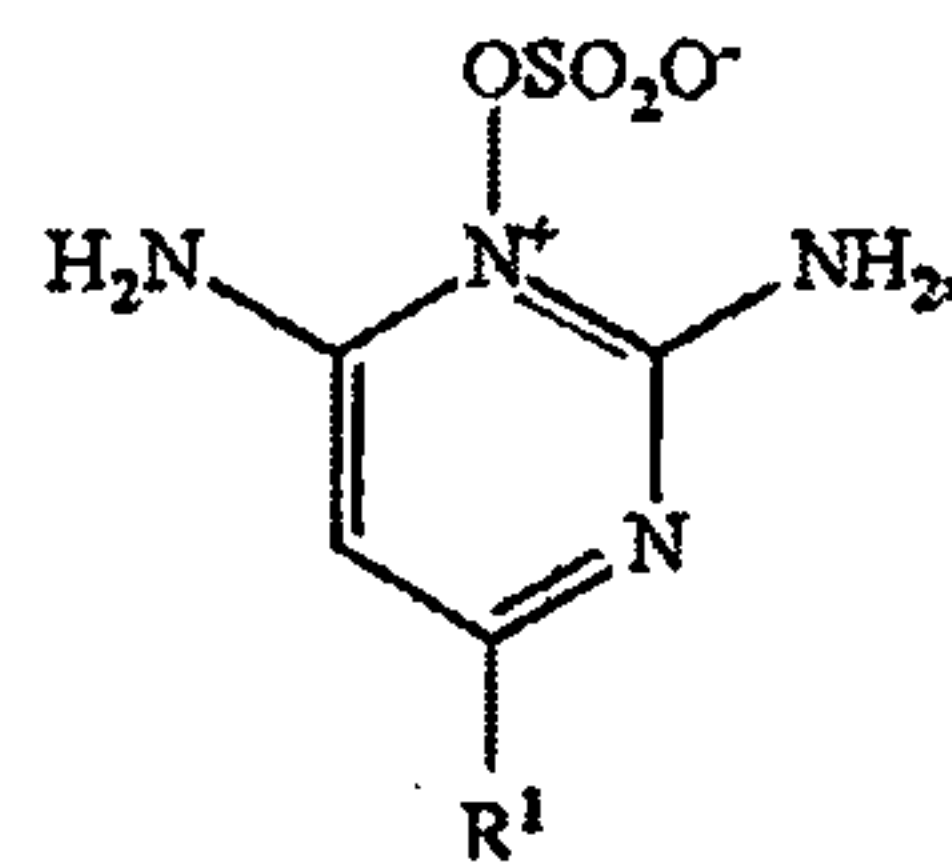
a. 液體囊泡，其包含：

i. 一或多種由式 I 或 II 代表之毛髮生長或毛髮再生化合物：

式I



式II



及其混合物，其中 R^1 為氫或 $-N(R^3)(R^4)$ 。各 R^3 及 R^4 係個別選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級芳烷基、及低級環烷基，且 R^3 及 R^4 合在一起可為雜環部份，其係選自由下列所組成之群組：氮丙啶基、吡啶基、吡咯啶基、N-六氫吡啶基、六氫氮呋基、七亞甲基亞胺基、八亞甲基亞胺基、嗎啉基、及 4-低級烷基哌啶基，各該雜環部份在碳原子上附接 0 至 3 個低級烷基、羥基、或烷氧基之取代基，且其中 R^2 係選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級烷氧烷基、低級環烷基、低級芳基、低級芳烷基、低級烷芳基、低級烷芳烷基、低級烷氧芳烷基、及鹵芳烷基；其互變異構物、及其藥學上可接受的酸加成鹽；及

- ii. 乳酸 C_{12} - C_{15} 烷基酯之混合物；
- b. 黏度改質劑，其包含至少一種纖維素或其衍生物；及
- c. 醫藥上可接受的液體載劑，其包含一或多種增溶劑、一或多種增溶酸或其混合物；其中該液體囊泡係懸浮於該醫藥上可接受的液體載劑內。

【0013】 在某些實施例中，本發明係關於一種使需要治療之個體長出毛髮之方法，其包括：向該個體在欲毛髮生長之區域上局部施用上述組成物。

【圖式簡單說明】

【0014】

圖 1 為如下文所述使用 Olympus BX51 顯微鏡所得之顯微鏡視野之圖像。

圖 2 為實例 I 之組成物（見下文）中所含其中一個液體囊泡之部份剖面之冰凍斷裂 SEM（掃描式電子顯微鏡）圖像。

【實施方式】

【0015】 本發明之組成物可包含下列、由下列所組成、或基本上由下列所組成：本文所述之發明的要素、步驟、及限制，以及任何本文中所述之額外或可選用之成分、組分、或限制。

【0016】 本文中所用之用語「包含(comprising)」（以及其文法上之變化型）係以「具有(having)」或「包括(including)」之涵括性意義而非以「僅由...所組成(consisting only of)」之排他性意義來使用。本文中所用之用語「一(a)」及「該(the)」係理解為涵蓋複數以及單數。

【0017】 以引用方式完整併入本文中的所有文件，僅在該等文件與本說明書無不一致的情況下併入本文中。

【0018】 除非另外說明，否則所有百分比、份及比例係依本發明之組成物的總重量為準。所有有關列出之成分的重量，係依活性等級為準，因此，除非另外說明，否則並不包括市售材料中可能包括之載體或副產品。

【0019】 本文在述及毛髮時所用之用語「生長 (grow 或 growth)」意指毛髮之生長或再生。因此，在述及毛髮生長或述及毛髮生長之活性時，用語「生長(growth)」與「再生(regrowth)」可交換使用。

【0020】 本文中所用之用語「安全且有效量(safe and effective amount)」意指化合物或組成物量，諸如足以顯著地誘發正面效益（例如毛髮生長）之局部或全身活性，但足夠低以避免嚴重副作用，即在熟習技藝者完善判斷範圍內提供合理效益/危險比例。

【0021】 本文中所用之用語「目測 (visual inspection 或 visually inspected)」意指人類觀測者可目視辨別下列之存在：i)溶液中之固體或液滴粒子；或 ii)毛髮或毛髮生長，在各例中，係以肉眼（經適配以補償近視、遠視、或散光的標準矯正鏡片，或其他經矯正之視力除外）在至少等於標準 75 瓦白光白熾燈泡之照度的照明中，距離約 0.25 公尺下。

【0022】 用語「醫藥上可接受的加成鹽(pharmaceutically acceptable addition salt)」意指醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽。上文所提及的醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽意指包含式 (I 及 II) 之化合物可形成的醫療活性無毒性酸及無毒性鹼加成鹽形式。具有鹼性性質的式 (I 及 II) 之化合物可藉由以適當的酸處理該鹼形式，轉化成其醫藥上可接受的酸加成鹽。適當的酸包含：例如無機酸，諸如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸、及類似酸；或有機酸類，諸如，例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸(pamoic acid)、及類似酸。

【0023】 具有酸性性質的式 (I 及 II) 化合物可藉由以合適的有機或無機鹼處理該酸形式，轉化成其醫藥上可接受的鹼加成鹽。適當的鹼鹽形

式包含，例如，銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬（例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽、及類似物）、與有機鹼之鹽（例如苯札辛(benzathine)、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)鹽）、及與胺基酸之鹽（諸如，例如，精胺酸、離胺酸、及類似物）。

【0024】 用語酸或鹼加成鹽亦包括式（I 及 II）之化合物可形成的水合物及溶劑加成形式。此等形式實例為例如水合物、醇鹽、及類似物。

【0025】 醫療用的式（I 及 II）之化合物之鹽為彼等其中相對離子(counterion)為醫藥上可接受者之鹽。

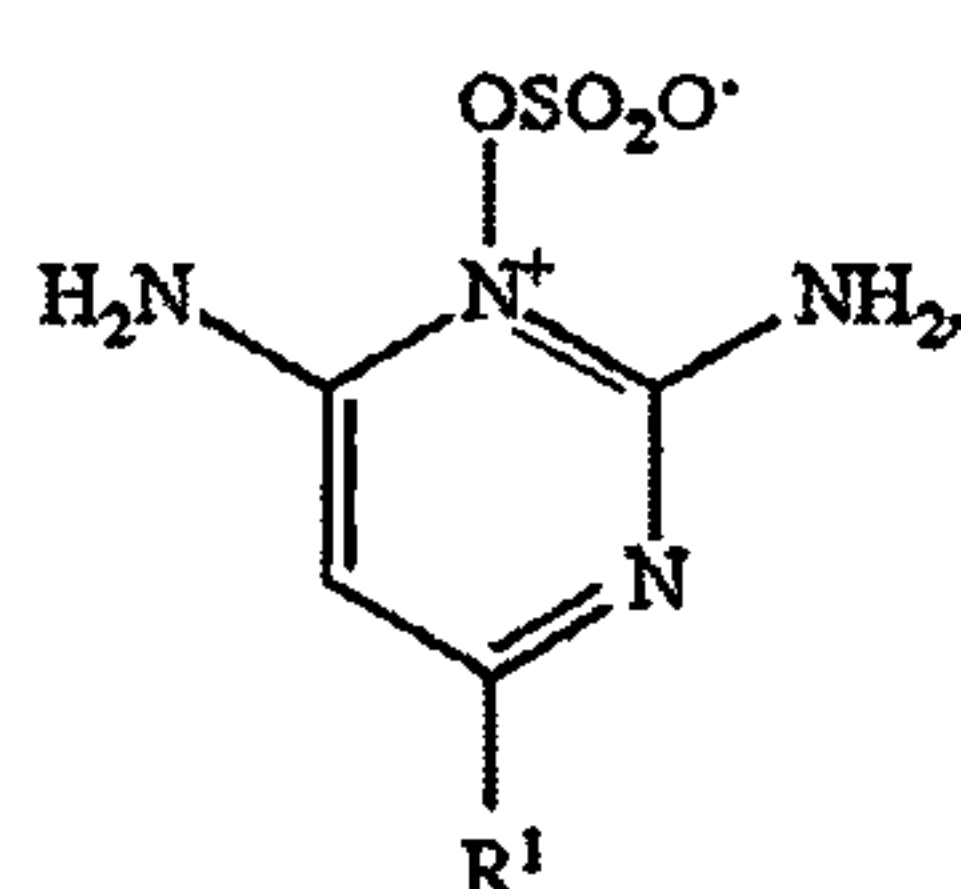
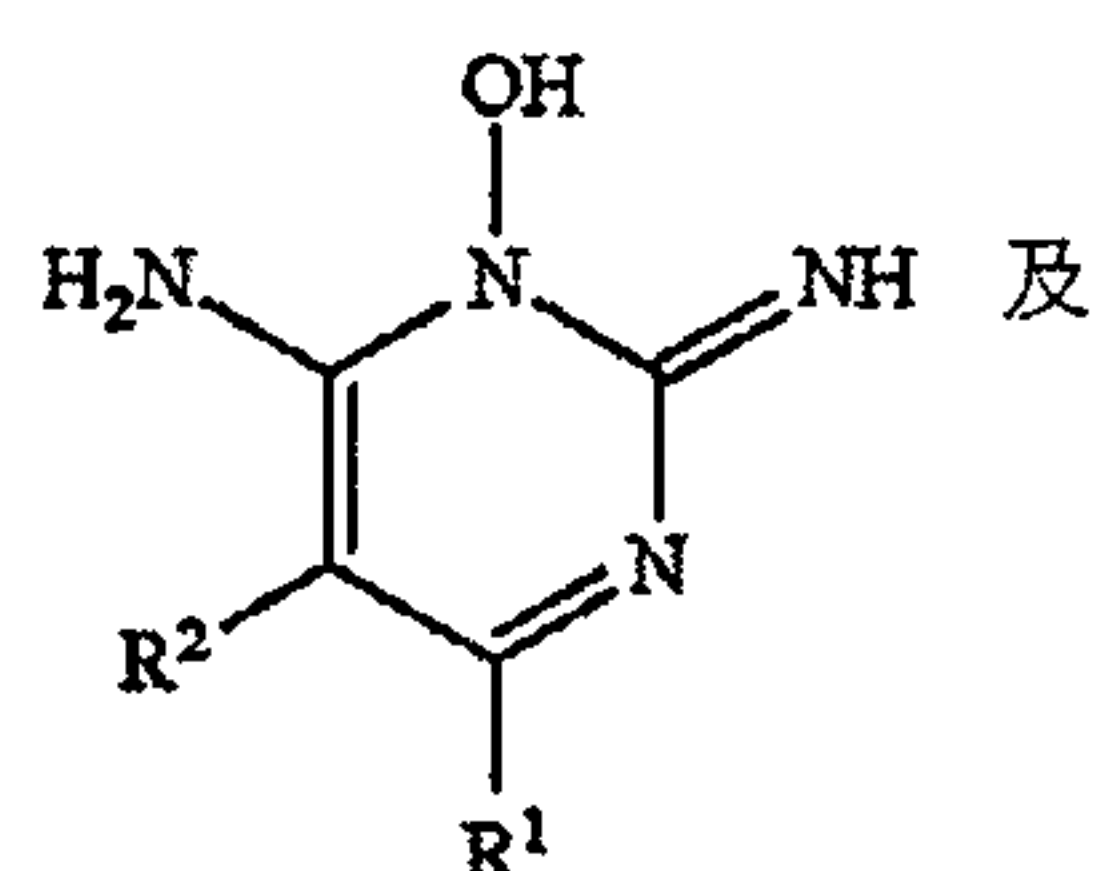
【0026】 在某些實施例中，如本文中所揭露之本發明可於本文中未具體揭露之任何化合物或元素（或者化合物或元素之群組）不存在下實施。

【0027】 本發明之組成物係適用於使毛髮生長。該組成物包含毛髮生長活性劑及羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯。

【0028】 本發明之組成物亦適用於防止毛髮掉落及毛髮稀疏。

毛髮生長化合物

【0029】 本發明之組成物進一步包含一或多種由式 I 或 II 代表之毛髮生長或毛髮再生化合物：



及其混合物。

【0030】 R^1 為氫或 $-N(R^3)(R^4)$ 。各 R^3 及 R^4 係個別選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級芳烷基、及低級環烷基，且 R^3 及 R^4 合在一起可為雜環部份，其係選自由下列所組成之群組：氮丙啶基、吡啶基、吡咯啶基、N-六氫吡啶基、六氫氮呋基、七亞甲基亞胺基、八亞甲基亞胺基、嗎啉基、及 4-低級烷基哌啶基，各該雜環部份在碳原子上附接 0 至 3 個低級烷基、羥基、或烷氧基之取代基，且其中 R^2 係選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級烷氧烷基、低級環烷基、低級芳基、低級芳烷基、低級烷芳基、低級烷芳烷基、低級烷氧芳烷基、及低級鹵芳烷基；其互變異構物、及其藥學上可接受的酸加成鹽（諸如其硫酸鹽）。

【0031】 上述式 I 及/或 II 之化合物之量係促進毛髮生長之安全且有效量。在某些實施例中，式 I 及/或 II 之化合物濃度係佔製劑的 0.1%（或約 0.1%）至 15%（或約 20.0%），或可選地為組成物之以重量計 0.5%（或約 0.5%）至 10%（或約 10%），或可選地為 0.5%（或約 0.5%）至 5%（或約 5%）。

【0032】 以下列出用於敘述式 I 及/或 II 之化合物的各種用語之定義。

【0033】 用語「低級烷基(lower alkyl)」係指通常含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烴基團，更常為 1 至 3 個碳原子。

【0034】 適合的低級烷基例子包括甲基、乙基、及丙基。支鏈烷基例子包括異丙基及三級丁基。適合的烷氧基例子為甲氧基、乙氧基、及丙氧基。

【0035】 「低級環烷基(lower cycloalkyl)」通常含有 3 至 6 個碳原子且包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

【0036】 「低級烯基(lower alkenyl)」通常含有 2 至 6 個碳原子且包括乙烯基、丙烯基、及丁烯基。「低級環烯基(lower cycloalkenyl)」通常含有 3 至 6 個碳原子且包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、及環己烯基。

【0037】 「低級芳基(lower aryl)」係指單環或多環芳烴基，通常在環的部分含有 6 至 14 個碳原子，例如苯基、2-萘基、1-萘基、4-聯苯基、3-聯苯基、2-聯苯基、及二苯基。

【0038】 鹵基之例子為 Cl、F、Br 及 I。

乳酸 C₈-C₂₄ 烷基酯之混合物

【0039】 本發明之組成物亦包括乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物。

【0040】 乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物係指包含乳酸 C₁₂ 烷基酯、乳酸 C₁₃ 烷基酯、乳酸 C₁₄ 烷基酯、及乳酸 C₁₅ 烷基酯之組成物，其乳酸 C₁₂ 烷基酯對乳酸 C₁₃ 烷基酯之比例為約 1：1 至約 1：2；乳酸 C₁₃ 烷基酯對乳酸 C₁₄ 烷基酯之比例為約 1：1 至約 1：2；且乳酸 C₁₄ 烷基酯對乳酸 C₁₅ 烷基酯之比例為約 1：1 至約 1：2（其他組分諸如 C₁₂ 醇、C₁₃ 醇、C₁₄ 醇、及/或 C₁₅ 醇可選地存在於混合物中）。此類混合物係可購自 Ashland (NJ, USA)。

【0041】 在某些實施例中，乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯之混合物存在於組成物中的量為組成物之以重量計 0.5%（或約 0.5%）至 10%（或約 10%）、可選地 1.0%（或約 1.0%）至 5%（或約 5%）、或可選地 1.5%（或約 1.5%）至 3%（或約 3%）。

黏度改質劑

【0042】 在某些實施例中，本發明之組成物進一步包含黏度改質劑，其包含纖維素或纖維素衍生物（包括以下提及的陰離子性羧甲基纖維素及非離子性纖維素）。

【0043】 更具體而言，在某些實施例中，其中該組成物包含以重量計約 5%至約 30%、可選地約 10%至約 25%、或可選地約 15%至約 25%的醇（如本文所述，及在某些實施例中，為乙醇）；以重量計約 0 至約 40%、可選地約 5%至約 30%、或可選地約 10%至約 20%的二醇（諸如丙二醇或戊二醇）；以重量計約 0.1 至約 10%、可選地約 0.5%至約 5%、或可選地約 1%至約 3%的羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯（如本文所述）；及以重量計約 1%至約 15%、可選地約 2%至約 10%、或可選地約 2%至約 5%的米諾地爾 (minoxidil)（或其藥學上可接受的酸加成鹽），可藉由加入乳酸 C_{12} - C_{15} 烷基酯（作為羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯）之混合物與至少一種纖維素衍生物（包括以下提及的陰離子性羧甲基纖維素及非離子性纖維素）的組合，達成該組成物在高於 30°C 及在低於 5°C 兩種溫度下之儲存穩定性。

【0044】 有用的纖維素或纖維素衍生物包括，但不限於：非離子性纖維素或纖維素衍生物，諸如羥基烷基纖維素聚合物（例如羥基 C_1 - C_3 烷基纖維素聚合物）及烷基羥基烷基纖維素聚合物（例如 C_9 - C_{16} 烷基羥基 C_1 - C_3 烷基纖維素聚合物），諸如羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、及鯨蠟基羥基乙基纖維素；甲基纖維素及其衍生物，諸如羥基甲基纖維素衍生物，諸如羥基丙基甲基纖維素(HPMC)及羥基丁基甲基纖維素，及陰離子性纖維素衍生物，諸如甲基纖維素（或其衍生物，諸如羧甲基纖維素(CMC)）。

【0045】 在某些實施例中，將佔組成物之以重量計 0.1%（或約 0.1%）至 20%（或約 20%）、可選地 0.5%（或約 0.5%）至 15%（或約 15%）、或可選地 1%（或約 1%）至 5%（或約 5%）的乳酸 C_{12} - C_{15} 烷基

酯之混合物加入佔組成物之以重量計 0.01%（或約 0.01%）至 5%（或約 5%）、可選地 0.1%（或約 0.1%）至 4%（或約 4%）、可選地 1%（或約 1%）至 3%（或約 3%）、或可選地 0.5%（或約 0.5%）至 2%（或約 2%）的至少一種纖維素或纖維素衍生物。

【0046】 在不受理論限制下，咸信本發明組成物之實施例，其包含：以重量計約 0.1%至約 20%（可選地約 0.5%至約 15%、或可選地約 1%至約 10%）的式 I 或 II 之毛髮生長或毛髮再生化合物之醫藥上可接受的加成鹽（在某些實施例中，為米諾地爾之醫藥上可接受的加成鹽）；以重量計約 0.5%至約 10%（可選地約 2%至約 7.5%）的油相或油性化合物；及以重量計約 0 至約 25%（可選地約 1%至約 25%、或可選地約 5%至約 20%）的 C₂-C₄ 醇（可選地乙醇）時，整體而言，會提高達到儲存穩定性之困難度。本發明者已發現，可藉由加入包含乳酸 C₁₂-C₁₅ 烷基酯（作為羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）之混合物與至少一種纖維素或纖維素衍生物（包括以上提及的陰離子性羧甲基纖維素及非離子性纖維素）的組合之黏度改質劑，來促進達成儲存穩定性。

【0047】 用語「油相(oil phase)」或「油性相(oily phase)」意指不可與水性液體混溶（或非水溶性）之任何非極性液體相。在某些實施例中，油相包含至少一種油性化合物，諸如羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯（例如乳酸鯨蠟酯、乳酸肉豆蔻酯）及可選地長鏈脂肪酸，諸如硬脂醇醚(steareth)-10。其他可包含在油相中之組份為揮發性油及非揮發性油。本文中所用之用語「油性(oily)」意指疏水性及水不可混溶性。

【0048】 當提到本發明之組成物，用語「儲存穩定(storage stable)」或「儲存穩定性(storage stability)」意指均勻及均質之組成物（諸如溶液、乳化液、或微乳化液），且該組成物儲存在封閉氣密玻璃容器中，在標準實驗室烘箱（例如 Fisher Scientific Isotemp Oven，機型 655F，Wadesboro,

North Carolina, USA) 中，在恆溫 40°C 下至少 1 週（可選地至少 7 週），及在標準實驗室冰箱（例如 VWR 冰箱機型 R411GA16，製造商 Kendro Laboratory Products, Asheville, NC, USA）中，在恆溫 5°C 下至少 3 天之後，當目測時，不會出現兩個或更多個獨立相。上述之組成物在 40°C 及在 5°C 下之儲存可分開或依序發生。此等儲存期間不會控制相對濕度，因為係在密閉玻璃容器中儲存，玻璃容器之壁及封口會阻止水氣通過。

【0049】 依據 ICH 三方協調指南 (ICH Harmonized Tripartite Guideline) 「新藥物及產品之穩定性試驗 Q1A(R2) (Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2))」，在 25°C 下儲存一段時間所表示之配方或醫療劑之穩定性為在 5°C 下儲存兩倍此段時間時之穩定性。亦參見「Drug Stability, Principles and Practices，第 3 版，Jens T. Cartensen, Chris T. Rhodes，出版商 Marcel Dekker」。假設依降解動力學之阿瑞尼斯相關性(Arrhenius dependence)，提高 10°C 時，可使有效儲存期加速約 2 倍。故，ICH 指南估計，在 40°C 下 13 週等同於在室溫（或 25°C）下 2 年。因此，此換算法使得在 40°C 及 60%相對濕度下儲存 13 週即類似配方在 25°C 下之儲放期限為 2 年。

【0050】 除了以上提及的黏度改質劑外，可進一步添加其他黏度改質劑，以便為本發明之組成物賦與黏度及/或剪切稀化性質。合適的其他黏度加強劑包括，但不限於：

- (a) 離子性聚合物，包括陽離子性聚合物，諸如四級銨化合物、聚季銨鹽 (polyquaternium) 化合物、及聚矽氧烷季銨鹽 (quaternium silicone) 化合物，及陰離子性聚合物，諸如羧甲基纖維素(CMC)（與以上提到的相同或不同）。

【0051】 合適的四級銨化合物之實例包括，但不限於：聚季銨鹽化合物；二硬脂基二甲基氯化銨(distearyl dimonium chloride)；二棕櫚醯基乙

基羥基乙基甲基氯化銨(dipalmitoylethylhydroxyethylmonium chloride)；二油醯基乙基二甲基銨甲基硫酸鹽(dioleoyl ethyl dimethyl ammonium methosulfate)；二油醯基乙基羥基乙基銨甲基硫酸鹽(dioleoyl ethyl hydroxyethylmonium methosulfate)；二亞麻醯胺基丙基二甲基氯化銨(dilinolamidopropyldimonium chloride)；二油醯基乙基羥基乙基氯化銨(dioleylethyl hydroxyethylmonium chloride)；二棕櫚醯基乙基二甲基氯化銨(dipalmitoylethyldimonium chloride)；椰油基二甲基銨羥基丙基氧乙基纖維素(cocodimonium hydroxypropyloxyethyl cellulose)；月桂基二甲基銨羥基丙基氧乙基纖維素(lauryldimonium hydroxypropyloxyethyl cellulose)；硬脂基二甲基銨羥基乙基纖維素；硬脂基二甲基銨羥基丙基氧乙基纖維素；季銨鹽蛋白質，諸如羥基丙基三甲基銨(hydroxypropyltrimonium)水解膠原蛋白、月桂基二甲基銨羥基丙基水解膠原蛋白、椰油基二甲基銨羥基丙基水解膠原蛋白、硬脂基三甲基銨羥基乙基水解膠原蛋白、硬脂基二甲基銨羥基丙基水解膠原蛋白、羥基丙基三甲基銨水解角蛋白、椰油基二甲基銨羥基丙基水解毛髮角蛋白、椰油基二甲基銨羥基丙基水解角蛋白、羥基丙基三甲基銨明膠、羥基丙基三甲基銨水解酪蛋白；四級澱粉(quaternary starch)，諸如羥基丙基三甲基銨水解小麥澱粉、羥基丙基三甲基銨水解玉米(corn 或 maize)澱粉、羥基丙基三甲基銨水解馬鈴薯澱粉、羥基丙基三甲基銨水解支鏈澱粉；季銨鹽-33（四級羊毛脂(quaternary lanolin)）；四級瓜爾膠衍生物，諸如瓜爾膠羥基丙基三甲基氯化銨、羥基丙基瓜爾膠羥基丙基三甲基氯化銨(hydroxypropyl guar hydroxypropyltrimonium chloride)；四級天然與植物活性劑（糖衍生物），諸如膽鹼；及其混合物。

【0052】 合適的聚季銨鹽化合物之實例包括，但不限於：聚季銨鹽 6、聚季銨鹽 7（二烯丙基甲基氯化銨之共聚物）、聚季銨鹽 10（四級化

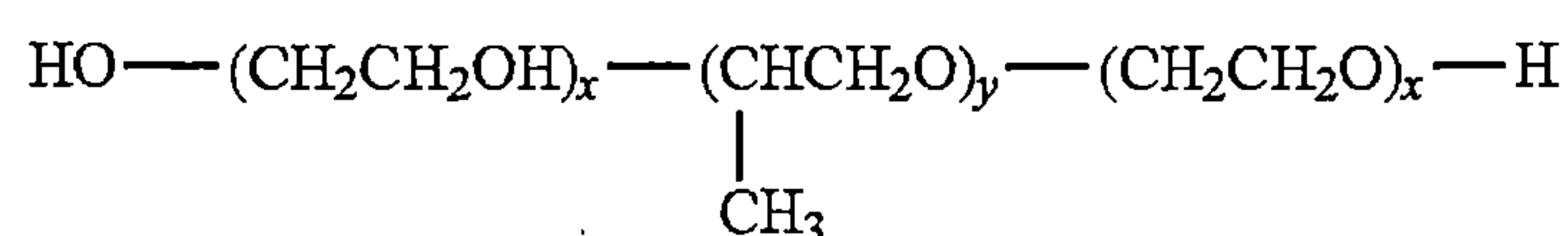
羥基乙基纖維素聚合物)、聚季銨鹽 11、聚季銨鹽 16、聚季銨鹽 22、聚季銨鹽 28、聚季銨鹽 29 (四級幾丁聚醣)、聚季銨鹽 37、聚季銨鹽 42、聚季銨鹽 44、聚季銨鹽 50、及其混合物。商業上實例包括來自 Amerchol 之 JR 型聚合物 (諸如聚季銨鹽 10)、來自 BASF 之 Cosmedia Ultra 300 或 Cosmedia SP (聚季銨鹽 37)、或陽離子性瓜爾膠 (稱為瓜爾膠羥基丙基三甲基氯化銨, 來自 Ashland, 商品名稱為 N-Hance 及 AquatCat)。

【0053】 陽離子性聚合物亦可包括自有機聚矽氧烷與聚乙基嘮唑啉之接枝聚合物之四級化產物, 其敘述於 US5472689 及 US5747016 中, 此二份專利案均以引用方式併入本文中。

【0054】 除了羧甲基纖維素外, 陰離子性聚合物可包括羧甲基單體之均聚物及共聚物, 且尤其是(甲基)丙烯酸之均聚物及共聚物, 諸如: 聚丙烯酸、丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸/聚烯丙基蔗糖共聚物、及其混合物。

(b) 非離子性聚合物, 諸如多醣或多醣衍生物, 且尤其是: 纖維素及其衍生物, 諸如羥基烷基纖維素聚合物及烷基羥基烷基纖維素聚合物, 諸如羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、鯨蠟基羥基乙基纖維素; 甲基纖維素及其衍生物, 諸如羥基甲基纖維素衍生物, 諸如羥基丙基甲基纖維素(HPMC)及羥基丁基甲基纖維素 (與以上提到的相同或不同); 天然或合成膠及其衍生物, 且尤其是黃原膠(xanthan gum)、瓜爾膠、及果膠; 澱粉及澱粉衍生物; 幾丁質, 諸如幾丁聚醣; 木葡聚糖; 聚乙烯醇; 聚乙烯吡咯啉酮; 或其衍生物。

【0055】 非離子性聚合物亦包括具有下式之泊洛沙姆(poloxamer):



其中「x」代表 PEO 單元之平均數，且為約 80 至約 140 之整數、可選地約 90 至約 120、或可選地約 95 至約 110；「y」代表 PPO 單元之平均數，且為約 40 至 80 之整數、可選地約 50 至約 70，且「x」與「y」之比例不大於 4：1（或約 4：1）、可選地 3：1（或約 3：1）、可選地 2.8：1（或約 2.8：1）、可選地 2：1（或約 2：1）、或可選地 1：1（或約 1：1），又「x」與「y」之比例為至少 2：1（或約 2：1）、或可選地 3：1（或約 3：1）。此等泊洛沙姆之合適的實例敘述如下：

泊洛沙姆	Pluronic (由 BASF 供應)	「y」(PPO 單元之 平均數)	「x」(PEO 單元之 平均數)
338	F108	50.3	132.7
407	F127	65.2	100.2

在某些實施例中，該黏度改質劑為陽離子性聚合物，諸如聚季銨鹽-37。此等黏度改質劑為例如可以 Ultrigel 300 之商標名稱商購自 Cognis 及可以 Salcare 之商標名稱商購自 Ciba。

【0056】 在某些實施例中，該黏度改質劑為陰離子性聚合物，諸如羧甲基纖維素。此等黏度改質劑為例如可以 FinnFix 之商標名稱商購自 CP Kelco 或以 Walocel™之商標名稱商購自 Dow Chemical。

【0057】 在某些實施例中，該黏度改質劑為非離子性聚合物，諸如泊洛沙姆。此等黏度改質劑為例如可以 Pluronic 之商標名稱商購自 BASF。

【0058】 在某些實施例中，該黏度改質劑為非離子性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素。此等黏度改質劑為例如可以 Methocel E10M premium CR HPMC 之商標名稱商購自 Dow Chemical。

【0059】 在某些實施例中，黏度改質劑係選自（或由下列所組成之群組），但不限於：陽離子性聚合物，諸如聚季銨鹽 37、聚季銨鹽 7、聚季銨鹽 4、聚季銨鹽 10；陰離子性聚合物，諸如羧甲基纖維素；非離子性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素及泊洛沙姆 407；或其混合物。

【0060】 在某些實施例中，黏度改質劑為本文所述之非離子性聚合物與本文所述之離子性聚合物（包括陽離子性及陰離子性聚合物）之混合物。

【0061】 在某些實施例中，黏度改質劑為兩種或更多種選自（或由下列所組成之群組）之聚合物之混合物，但不限於：陽離子性聚合物，諸如聚季銨鹽 37、聚季銨鹽 7、聚季銨鹽 4、聚季銨鹽 10；陰離子性聚合物，諸如羧甲基纖維素；非離子性聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素及泊洛沙姆 407；或其混合物。

【0062】 在某些實施例中，該黏度改質劑為羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及泊洛沙姆 407 中兩種或更多種之混合物。

【0063】 所採用之黏度改質劑之量係足以為本發明組成物提供黏度，使得當將組成物施用於頭皮及/或毛髮時，該組成物不容易以流體狀的方式從頭皮或毛髮纖維滴落下來，並可在處理或施用期間保持纖維聚在一起。

【0064】 同時，本發明組成物之黏度係使其容易以均勻方式塗抹或施用在毛髮纖維，並且讓毛髮容易梳理。

【0065】 黏度改質劑之使用濃度的範圍可為總組成物之以重量計約 0.1%至約 10.0%，可選地以重量計約 0.5%至約 5.0%，或可選地以重量計約 1.0%至 5.0%。

【0066】 在某些實施例中，本發明之組成物使用 Brookfield RV（轉軸 4、轉速 6 RPM，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 下溫度平衡 1 分鐘）測得之黏度為約 50

cps 至約 30000 cps、可選地約 100 cps 至約 15000 cps、或可選地約 500 cps 至約 10000 cps。

【0067】 在某些實施例中，本發明之組成物使用 Brookfield RV（轉軸 4、轉速 6 RPM，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 下溫度平衡 1 分鐘）測得之黏度為小於約 10000 cps、或可選地約 50 cps 至約 8000 cps、可選地約 100 cps 至約 6000。

【0068】 或者，在某些實施例中，其中該組成物包含以重量計約 5%至約 65%、可選地約 10%至約 60%、或可選地約 15%至約 35%的醇（如本文所述，及在某些實施例中，為乙醇）；以重量計約 0 至約 40%、可選地約 5%至約 30%、或可選地約 10%至約 20%的二醇（諸如丙二醇或戊二醇）；以重量計約 0.1 至約 10%、可選地約 0.5%至約 5%、或可選地約 1%至約 3%的羧酸之 $\text{C}_8\text{-C}_{24}$ 醇酯（如本文所述，且在某些實施例中，為乳酸鯨蠟酯、乳酸肉豆蔻酯、或其混合物）；及以重量計約 1%至約 15%、可選地約 2%至約 10%、或可選地約 2%至約 5%的米諾地爾（或其藥學上可接受的酸加成鹽），可藉由加入黏度改質劑，達成該組成物在高於 30°C 及在低於 5°C 兩種溫度下之儲存穩定性，該黏度改質劑包含非離子性羥丙基甲基纖維素及高分子量羧甲基纖維素，該非離子性羥丙基甲基纖維素與該高分子量羧甲基纖維素之比例為大於 1:1（或約 1:1），可選地 3:1（或約 3:1）。在某些實施例中，非離子性羥丙基甲基纖維素與高分子量羧甲基纖維素之比例不大於 10:1（或約 10:1），其中非離子性羥丙基甲基纖維素及高分子量羧甲基纖維素之總濃度為總組成物之以重量計 0.5%（或約 0.5%）至 3%（或約 3%）、可選地為 0.85%（或約 0.85%）至 1.25%（或約 1.25%）。

【0069】 用語「高分子量羧甲基纖維素(high molecular weight carboxymethyl cellulose)」意指羧甲基纖維素具有：i.)羧甲基取代度

(C.M.D.S.) (其係每個纖維素分子之重覆脫水葡萄糖鏈單元的可離子化羧甲基醚基團之平均數目) 為 0.4 (或約 0.4) 至 1.5 (或約 1.5)、可選地 0.6 (或約 0.6) 至 0.9 (或約 0.9)、或可選地 0.7 (或約 0.7) ; ii.) 平均聚合度為約 2000 至約 4000、可選地約 2500 至約 3500、或可選地 3200 (或約 3200) ; 及 iii.) 重量平均分子量為約 600,000 至約 800,000、可選地約 650,000 至約 750,000、或可選地約 675,000 至約 730,000。合適的高分子量羧甲基纖維素係由 Ashland (Wilmington, De) 供應的商品名稱為 Aqualon® CMC 7HF、Aqualon® CMC-7H4、Aqualon® CMC-7H3S、Aqualon® CMC-7HOF、及 Aqualon® CMC-7H。在某些實施例中，該高分子量羧甲基纖維素為 Aqualon® CMC 7HF。

【0070】 在某些實施例中，該黏度改質劑亦賦與本發明之組成物剪切稀化性質。剪切稀化性為流變學用語，以敘述非牛頓流體(non-Newtonian fluids)，當其受到剪切應變(shear strain)時黏度會降低。如本文中所用，本發明之組成物之「剪切稀化黏度(shear-thinning viscosity)」係指組成物之類塑膠(plastic-like)性質，使得組成物在受到剪切應力（例如泵壓或傾倒、組成物之製造或分配/施用期間的配送）會改變黏度，且變得較不濃稠，並更像水的流動。如本文中所用，「降伏應力值(yield stress value)」係指組成物在開始流動之前所需要之最小量的剪切應力（諸如藉由泵壓、傾倒、或其他分配/施用法施用組成物之結果），或者組成物之黏性模數 G'' 變得大於儲存模數 G' 時之點。在某些實施中，本發明之組成物之剪切稀化黏度及降伏應力值會使得當將組成物施用至哺乳動物皮膚（例如頭皮）時，由施用動作（例如由手指或施用器，諸如滾輪或滴藥器、或刷子）產生之剪切力會讓組成物變稀薄，及均勻塗覆在處理表面上。一旦施用組成物，即恢復其較高黏度，避免滴落及在頭皮或臉部上流動。

【0071】 本發明之組成物之剪切稀化性質亦可以用語組成物之剪切稀化性指數（如下所述）敘述。

剪切稀化性測量程序

【0072】 進行流變測量法（TA Instruments ARES G2 流變儀）。降伏應力值係藉由應變掃描(strain sweeps)，在 1 rad/s 下測量，並在振盪應力提高時，由該黏性模數 G'' 變得大於儲存模數 G' 時的點取降伏應力值。頻率掃描係在線性黏彈性區內之應變下，從 100 至 0.1 rad/s 進行。流動曲線步驟係藉由剪切速率由 0.1 步進至 1000 s^{-1} 下進行，並在各點讓力矩達到平穩值。

$$\text{剪切稀化性指數} = \frac{\text{第一黏度}}{\text{第二黏度}}$$

其中該第一黏度係由第一剪切速率 1 s^{-1} 測得，且第二黏度係由第二剪切速率 450 s^{-1} 測得。

【0073】 以上提及的實例 1 組成物之流變性質經判定如下：

	降伏應力值 (Pa.s)	1 s^{-1} 下之黏度 (Pa.s)	450 s^{-1} 下之黏度 (Pa.s)	剪切稀化性指數
實例 1 之組成物	0.93	7.3	0.33	22.1

在某些實施例中，本發明之組成物在剪切速率 1 s^{-1} 下之黏度為約 0.1 Pa.s 至約 15 Pa.s，或可選地為約 1 Pa.s 至約 10 Pa.s。

【0074】 在某些實施例中，本發明之組成物在剪切速率 450 s^{-1} 下之黏度為約 0.01 Pa.s 至約 1 Pa.s，或可選地為約 0.1 Pa.s 至約 0.5 Pa.s。

【0075】 在某些實施例中，本發明之組成物之降伏應力值為約 0.01 Pa.s 至約 5 Pa.s，可選地為約 0.1 Pa.s 至約 2.0 Pa.s，或可選地為約 0.1 Pa.s 至約 0.95 Pa.s。

【0076】 在某些實施例中，本發明之組成物之剪切稀化性指數為 10 或更高，可選地為 20 或更高，可選地為約 10 至約 500，可選地為約 20 至約 100，或可選地為約 20 至約 50。

醫藥上可接受的局部載劑

【0077】 可用於本發明之局部組成物含有適於局部施用於皮膚和頭皮之配方。本文中所採用之用語「局部(topical)」係關於組成物與合適的醫藥載劑一起使用，並依據本發明之方法施用在毛髮掉落、毛髮減少生長、或禿髮之部位，以發揮局部作用。因此，適用於本發明方法之此等局部組成物包括彼等醫藥上可接受的型式，其中化合物係藉由與待治療之皮膚表面直接接觸來外部施用。

【0078】 本發明之組成物含有在醫藥上可接受的局部載劑中的羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯及毛髮生長化合物。本文中所用之片語「醫藥上可接受的(pharmaceutically acceptable)」意謂可與本文所設想之活性劑（包括毛髮生長活性劑）相容。該醫藥上可接受的局部載劑亦可與皮膚、頭皮、及任何角蛋白受質相容。

【0079】 因此，調配該醫藥上可接受的局部載劑，使得當與羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯混合時，該合併之混合物為多相混合物，其中羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯形成一相，且該醫藥上可接受的局部載劑形成另一相。在某些實施例中，該多相混合物為雙相混合物。

【0080】 在某些實施例中，本發明之醫藥上可接受的局部載劑包括針對毛髮生長化合物的一或多種增溶劑。合適的增溶劑包括，但不限於：

一元醇或多元簡單醇，包括，但不限於，水、 C_1 - C_3 醇（諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇）、正丁醇（諸如 1-丁醇）、正己醇、2-乙基-1-己醇、多元醇（諸如乙二醇、丙二醇、聚丙二醇[例如聚乙二醇 200 (PEG 200)、聚乙二醇 400 (PEG 400)]、戊二醇、丁二醇異構物、1,5-戊二醇、1,2,6-三羥基己烷、1 2-乙基-1,3-己二醇、1,7-庚二醇、或甘油）；醚醇，諸如，例如 1-甲氧基-2-丙醇、3-乙基-3-羥基甲基氧雜環丁烷、四氫糠醇、乙二醇單甲基醚、乙二醇單乙基醚、乙二醇單丁基醚、二乙二醇單甲基醚、二乙二醇單乙基醚、二乙二醇單丁基醚、二乙二醇、或二丙二醇；增溶劑，諸如二甲苯、氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二乙二醇二甲基醚、二丙二醇二甲基醚、乙二醇單甲基或單乙基醚乙酸酯、二乙二醇乙基及丁基醚乙酸酯、丙二醇單甲基醚乙酸酯、1-甲氧基丙基-2-乙酸酯、3-甲氧基-正丁基乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、N-甲基吡咯啉酮及 N-甲基己內醯胺、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、辛基-己醯基聚乙二醇 8-甘油酯(capryl-caproyl macrogol 8-glyceride, Labrasol)、或任何以上提及的增溶劑之混合物。

【0081】 在某些實施例中，本發明之增溶劑係選自：一或多種 C_1 - C_3 醇，諸如乙醇、正丙醇、異丙醇；一或多種多元醇，諸如丙二醇、聚丙二醇、戊二醇、甘油；乙酸乙酯、及其混合物。在某些實施例中，本發明之增溶劑包含乙醇、異丙醇、戊二醇、丙二醇、乙酸乙酯、聚乙二醇、及其混合物。

【0082】 在某些實施例中，該一或多種增溶劑存在於組成物中的量為總組成物之以重量計約 0.1%至約 60%、可選地約 0.1%至約 50%、或可選地為約 0.1%至約 40%。

【0083】 在某些實施例中，該一或多種 C_1 - C_3 醇存在於組成物中的量為總組成物之以重量計約 0.1%至約 40%、可選地約 1%至約 30%、或可選地約 10%至約 25%。

【0084】 在某些實施例中，該一或多種多元醇存在於組成物中的量為總組成物之以重量計約 0.1%至約 40%、可選地約 1%至約 30%、或可選地約 5%至約 25%。

【0085】 在某些實施例中，本發明之組成物進一步包含水，其量為總組成物之以重量計約 5%至約 60%、可選地約 10%至約 50%、或可選地約 20%至約 40%。在某些實施例中，為了得到「澄清」組成物，加入一元醇（諸如乙醇、丙醇、異丙醇、及其混合物）及二元醇（諸如丙二醇、丁二醇、戊二醇、及其混合物）增溶劑，其總濃度為總組成物之以重量計約 20%至約 90%、可選地約 30%至約 80%、可選地約 35%至約 80%、可選地約 40%至約 75%、或可選地約 50%至約 70%。

【0086】 本文中所用之用語「澄清(clear)」意指沒有或實質上沒有大於 2 微米（可選地 1 微米）之粒子或液滴的溶液或凝膠組成物。在述及大於 2 微米（可選地 1 微米）之粒子或液滴時所用之用語「實質上沒有(substantially free)」意指當以高倍率顯微鏡（諸如配備 MXB-5000REZ 鏡頭之 Hirox RH-2000E）觀測時，每 0.5 mm^2 視野中溶液或凝膠組成物具有少於 20 個、可選地 10 個、或可選地 5 個大於 2 微米（可選地 1 微米）之粒子或液滴。

【0087】 該用語澄清亦意指當目測時，該溶液或凝膠組成物沒有或實質上沒有濁度。本文中所用之用語「濁度(turbidity)」意指一般肉眼無法看見之個別粒子（懸浮固體或液體）所造成的流體之混濁度或朦朧(haziness)。流體可含有由不同粒子大小組成之懸浮固體或液體物質。雖然有些懸浮材料會夠大夠重，足以快速沉降至容器底部（或分成獨立一

層)，但若將液體樣本靜置時，仍有極小粒子僅會極緩慢沉降（或分離），或若規律攪動或粒子呈膠體狀時，則完全不會沉降。此等小固體或液體粒子造成液體呈濁狀。

【0088】 此等固體或液體粒子之一性質為其等會使聚焦在其上之光束散射。此光散射效應被認為是水濁度之良好量度。依此方式測量濁度時使用之儀器稱為濁度計，其在光束側設置一個偵測器。越多粒子浮在水中，越多光被散射導向偵測器，且所偵測光之數值越高。所偵測光之數值越低表示較澄清或較不混濁的溶液。經校正之濁度計（諸如 Laboratory Turbidimeter HACH 機型 2100N，在環境溫度[20°C]下操作）之濁度單位稱為比濁法濁度單位(Nephelometric Turbidity Units, NTU)。澄清配方之定義為配方之 NTU 小於 10（或約 10）、可選地小於 8（或約 8）、或可選地小於 6（或約 6）。

【0089】 在某些實施例中，其中組成物包含乳酸 C₁₂-C₁₈ 烷基酯，該組成物之澄清度係依乳酸 C₁₂-C₁₈ 烷基酯之濃度而定。其相關性可按照下列「相對介電常數指數(relative dielectric constant index)」(RI)方程式定義：

$$RI = (D1/D2)/\text{乳酸 C}_{12}\text{-C}_{18}\text{ 烷基酯之濃度}\% \text{（佔總組成物之百分比）}$$

其中：

D1 = 所有非水性溶劑之總介電常數

D2 = 水性溶劑之總介電常數/濃度。

【0090】 本發明者已發現該具有 RI 值大於 0.15 的組成物即判定為澄清組成物。

【0091】 在某些實施例中，毛髮生長化合物係溶解於或含有作為輔助組份之一或多種可溶解米諾地爾（及其他式 I 及 II 之化合物）的增溶

酸，諸如檸檬酸、乙酸、琥珀酸、順丁烯二酸、苯甲酸、乳酸、酒石酸、巴比妥酸、原兒茶酸、沒食子酸、5-硝基-2-糠酸、 α -酮酸、及其混合物。在某些實施例中，增溶酸可選自檸檬酸、乳酸、 α -酮酸類、或其混合物。

【0092】 當使用時，乳酸或乳酸鹽可選自由下列所組成之群組：乳酸、乳酸之鹽、乳酸之前藥、及其混合物。該乳酸之鹽類可包括但不限於鹼金屬鹽類及鹼土金屬鹽類。在某些實施例中，該乳酸鹽係選自由乳酸、乳酸鋰、乳酸鈉、乳酸鉀、乳酸鎂、乳酸鈣、乳酸鋅、乳酸錳、及其類似物以及其混合物所組成的群組。在其他實施例中，該乳酸鹽係選自由乳酸、乳酸鈉、乳酸鉀、乳酸鎂、乳酸鈣、乳酸鋅、乳酸錳及其混合物所組成的群組。在更進一步實施例中，該乳酸鹽係乳酸。此外又或者，可使用 α -酮酸作為輔助組份酸。在某些實施例中，該 α -酮酸為丙酮酸，其係選自由下列所組成之群組：丙酮酸、丙酮酸鋰、丙酮酸鈉、丙酮酸鉀、丙酮酸鎂、丙酮酸鈣、丙酮酸鋅、丙酮酸錳、丙酮酸甲酯、其鹽、其前藥、及其混合物。

【0093】 當本發明之組成物中存在一或多種增溶酸時，其係以適於溶解該毛髮生長化合物的量存在。在某些實施例中，該一或多種增溶酸存在於組成物中的量為組成物之以重量計約 0.1%至約 10%、可選地約 0.5%至約 7.5%、或可選地約 1.0%至約 5.0%。

【0094】 在某些實施例中，本發明之醫藥上可接受的局部載劑包括一或多種乳化劑。乳化劑可為非離子性、陰離子性、陽離子性、及/或聚合性。合適的乳化劑實例包括，但不限於：在個人保養及化妝品配方領域中通常認定者，例如：陽離子性乳化劑（諸如二硬脂基二甲基氯化銨）、非離子性乳化劑，諸如硬脂醇醚-2、硬脂醇醚-21、硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、卵磷脂、硬脂酸乙二醇酯(glycol stearate)、硬脂酸乙二醇酯 SE、二硬脂酸乙二醇酯(glycol distearate)、山梨醇酐酯（諸如三油酸山梨醇酐酯、

油酸山梨醇酐酯、硬脂酸山梨醇酐酯)、鯨蠟醇聚醚(ceteth)-2、PEG-30 二聚羥基硬脂酸酯、PEG-4 二月桂酸酯、月桂醇聚醚(Laureth)-4、PEG-7 椰油酸甘油酯、聚山梨醇酯 85、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-8 月桂酸酯、PEG-8 油酸酯、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、鯨蠟硬脂基葡萄糖苷、油醇聚醚(Oleth)-20、鯨蠟醇聚醚(Ceteth)-20、PEG-25 氫化蓖麻油、硬脂醯胺 MEA、硬脂醇、鯨蠟醇；陰離子性乳化劑，諸如鯨蠟磷酸鉀；聚合性乳化劑，諸如丙烯醯基二甲基牛磺酸酯/VP 共聚物、及類似物、及任何上述乳化劑之混合物。

【0095】 在某些實施例中，本發明之乳化劑係選自由下列所組成之群組：硬脂醇醚-2、硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、硬脂醇、鯨蠟醇、及其混合物。在某些實施例中，本發明之乳化劑係硬脂醇醚-2、聚山梨醇酯 60、及其混合物。

【0096】 在某些實施例中，該一或多種乳化劑存在於組成物中的量為總組成物之以重量計約 0.1%至約 15%、可選地約 0.1%至約 10%、或可選地約 0.1%至約 5%。

【0097】 在某些實施例中，醫藥上可接受的局部載劑可呈任何產物型式，包括軟膏、糊劑、凝膠、凍膠、漿劑(serum)、氣溶膠及非氣溶膠噴劑、泡沫、乳霜、乳液、溶液、化妝水、懸浮液、留置式(leave-on)調理劑、及類似物。用語「軟膏(ointment)」含括具有油性、吸收性、水溶性、及乳化液型基料（例如石蠟脂、羊毛脂、聚乙二醇、以及其等之混合物）之配方（包括乳霜）。該特定載劑之更詳細討論及可用於本發明組成物之其他組分可於 Bruning 等人之美國專利公開案 2008/0145331，其以引用方式完整併入本文中。在一實施例中，該醫藥上可接受的局部載劑占組成物之以重量計約 50%至約 99.99%，或可選地占組成物之以重量計約 80%至約 95%。

【0098】 或者，亦可使用洗清載劑型，諸如洗髮精、潤絲乳霜、潤絲精、清潔劑、及清潔乳液。

囊泡

【0099】 本發明之組成物亦包含一或多個囊泡。在某些實施例中，囊泡為液體囊泡。在某些實施例中，囊泡為非磷脂囊泡。圖 1 為使用 Olympus BX51 顯微鏡（如下文所述）所得到之顯微視野圖像，其顯示含在實例 1 組成物（下文）中之液體囊泡。

【0100】 在某些實施例中，囊泡之平均直徑為約 0.05 μm 至約 20 μm 、可選地約 0.1 μm 至約 15 μm 、或可選地約 0.3 至約 10 μm 。本發明囊泡之平均直徑之測量係於下文中更詳細敘述。在某些實施例中，囊泡為多層（即具有至少兩層），其中該等層之層厚度為約 0.01 μm 至約 2 μm ，較佳為約 0.05 μm 至約 1 μm 。

【0101】 圖 1 所示之顯微鏡視野中囊泡之平均直徑可使用下列程序判定：

使用裝備常用之 CCD 相機技術的穿透式顯微鏡（即 Olympus BX51 顯微鏡，放大倍率 100X）來得到放大之視野，以取得囊泡之顯微鏡影像。偵測顯微鏡放大視野內之囊泡，並以隨附之顯微鏡之影像分析軟體（即 analySIS image software, Olympus Soft Imaging Solutions GmbH）測量其對應之直徑。

【0102】 使用上述影像分析得到之圖 1 放大視野的統計分析輸出信息係顯示於下表 A。已發現該圖 1 放大視野中的囊泡之平均直徑為約 0.7 $\mu\text{m} \pm 0.83 \mu\text{m}$ 。

表 A

參數	數值
計數（圖 1 放大視野中偵測到的囊泡總數）	2918
平均直徑	0.70 μm
最小直徑	0.13 μm
最大直徑	10.81 μm
平均直徑之標準偏差	0.83 μm

【0103】 圖 1 所示之囊泡之平均直徑為 0.7 μm ，最小直徑為 0.13 μm ，且最大直徑為 10.8 μm 。

【0104】 圖 2 顯示實例 I 組成物（見下文）中所含其中一個液體囊泡之部份剖面之冰凍斷裂 SEM（掃描式電子顯微鏡）圖像。

【0105】 圖 2 亦出示液體囊泡之多層，其顯示層厚度「a」及「b」。層厚度「a」為約 0.4 μm ，且層厚度「b」為約 0.2 μm ，其係如使用圖 2 之圖像底部所示之「2 μm 」測量比例尺測量。

【0106】 羧酸之 $\text{C}_8\text{-C}_{24}$ 醇酯及/或毛髮生長化合物可存在於囊泡或醫藥上可接受的局部載劑中，或於囊泡及醫藥上可接受的局部載劑兩者中。

可選用之成份

其他活性劑

【0107】 在某些實施例中，本發明之組成物可選地進一步包括活性劑，其係選自由下列所組成之群組：其他毛髮生長活性劑、抗痤瘡劑、抗微生物劑、抗真菌劑、抗生素或防腐劑、抗乾癬劑、抗病毒劑、抗皮脂漏劑、抗頭皮屑劑、治療毛囊角化症(keratosis pilaris)之活性劑、抗發炎劑、血管舒張劑、UV 吸收劑、及抗癌劑。

【0108】 在某些實施例中，本發明之組成物包括其他毛髮生長活性劑。在某些實施例中，該其他毛髮生長活性劑係選自由已知促進毛髮生長且可自上市藥物取得之化合物群組，例如二氮吡(diazoxide)、吡拉地爾

(pinacidil)、比馬前列素(bimatoprost)、非那雄安 (finasteride, 2 型 5- α 還原酶抑制劑)、及度他雄胺 (dutasteride, 1 型及 2 型 5- α 還原酶抑制劑)、以及弗如醯胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、孕烷(pregnane)衍生物、黃體素(progesterone)衍生物、實驗劑 (諸如 FCE 28260)、及類似物。在一些案例中, 螺固內酯(spironolactone)及其他利尿劑亦可利用作為女性治療用 (又稱為安達通(aldactone): 一種醛固酮受體拮抗劑)。亦適用為毛髮生長劑者為以下提及的唑類抗真菌劑。合適的唑類抗真菌劑之實例包括, 但不限於: 咪康唑(miconazole)、酮康唑(ketoconazole)、亦可那唑(econazole)、伊曲康唑(itraconazole)、舍他康唑(sertaconazole)、氟康唑(fluconazole)、伏立康唑(voriconazole)、氯碘喹啉(clioquinol)、比福康唑(bifoconazole)、特康唑(terconazole)、布康唑(butoconazole)、噻康唑(tioconazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、硫康唑(sulconazole)、沙康唑(saperconazole)、克黴唑(clotrimazole)、十一碳烯酸(undecylenic acid)、鹵苯炔醚(haloprogin)、布替萘芬(butenafine)、托萘酯(tolnaftate)、制黴菌素(nystatin)、環匹羅司胺(ciclopirox olamine)、特比奈芬(terbinafine)、阿莫羅芬(amorolfine)、萘替芬(naftifine)、新康唑(elubiol)、灰黃黴素(griseofulvin)、其醫藥上可接受的鹽、及其組合。

【0109】 在某些實施例中亦適用作為其他的毛髮生長活性劑係草藥, 其可具有 5- α -還原酶抑制作用或對二氫睪固酮(DHT)具有抑制活性或用別的方法誘發毛髮生長, 包括: 鋸棕櫚(saw palmetto)、 β -穀甾醇(β -sitosterol)、及非洲刺李(Pygeum africanum)。其他可能具有此種活性之毛髮生長活性劑為 β -穀固醇(beta-sisterol)、賽皮控制劑(sepicontrol)及甘草、 γ -次亞麻油酸及其他不飽和脂肪酸、鋅、銅、及其鹽、黃櫨(Cotinus coggygia)萃取物、綠茶兒茶素(-)-表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、及其他多酚、及類似物。葡萄籽、蘋果

籽、蘋果汁、黑莓、粟米籽、海洋萃取物(marine extract)、半胱胺酸、側柏(*Thuja orientalis*)萃取物、何首烏(*Polygonum multiflorum thunberg*)萃取物、墨西哥辣椒(*Espinosilla*)萃取物、朱槿花(*Hibiscus rosa sinensis flower*)、可因氏月橘(*murraya koenigii*)、檜木醇(hinokitiol)、及大麥萃取物亦可為潛在的其他毛髮生長活性劑，雖然其等不被認為是非常常用的或無法達成令人滿意之毛髮生長結果。

【0110】 其他毛髮生長活性亦可包括可活化或抑制 Wnt 或 β -鏈蛋白(beta-catenin)途徑之製劑或天然萃取物，諸如丙戊酸(VPA)、鋰鹽、二氫槲皮素(dihydroquercetin)-葡萄糖苷(DHQG)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate)-葡萄糖苷，可加速毛囊生長之製劑或天然萃取物，諸如胎盤生長因子(PlGF)、大花菟絲子(*C. Reflexa*)等等，表皮生長因子(EGF)、血管表皮生長因子(VEGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)，諸如 FGF 5 或 FGF9，BMP（骨形態發生蛋白）抑制劑，諸如 6-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-(吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶，道莫吩(dorsomorphin)、或其混合物。亦可使用 TGF- β 抑制劑，諸如原花青素(proanthocyanidines)，如來自類黃酮之原矢車菊素(procyanidine B)。

【0111】 其他毛髮生長活性劑亦可包括前列腺素(Prostaglandin) D₂ 抑制劑，或具有抗雄激素性質之製劑（脫氧皮甯醇(Cortexolone) 17a-丙酸酯）。

【0112】 其他毛髮生長活性劑包括前列腺素類似物，如米索前列醇(misoprostol)、或拉坦前列素(latanoprost)、比馬前列素、或其衍生物、紅鹿鹿茸萃取物、鐵線蕨(*Adiantum capillus-veneris* Linn.)(*A. Capillus-veneris*)、人蔘皂苷 F2、及其混合物。

【0113】 亦可使用任何上述其他毛髮生長活性劑之混合物。

【0114】 抗痤瘡劑為一種已由美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核准用於局部治療痤瘡之化合物。合適的抗痤瘡劑之實例包括，但不限於：水楊酸、過氧化苯甲醯、硫、視黃酸、龐必可拉假絲酵母菌(*Candida bombicola*)/葡萄糖/菜籽油酸甲酯發酵產物、泥煤水、間苯二酚、泥灰(silt)、泥煤(peat)、百滅寧(permethin)、壬二酸(azelaic acid)、克林達黴素(clindamycin)、阿達帕林(adapalene)、紅黴素(erythromycin)、乙醯磺胺鈉、米諾環素(minocycline)、四環素(tetracycline)、土黴素(oxycycline)、乙醯磺胺鈉、達普頌(dapsone)、類視色素，諸如異維 A 酸(isotretinoin)、維 A 酸(tretinoin)、乙炔雌二醇、諾孕酯(norgestimate)、菸鹼醯胺、及其衍生物、及其組合。

【0115】 抗微生物劑為殺死微生物或防止或抑制其生長或繁殖之化合物。合適的抗微生物劑之實例包括，但不限於：乙醇、丙醇、甜菜鹼、氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)、氯化本索寧(benzethonium chloride)、月桂醯精胺酸酯(lauric arginate)、四級銨醣(sugarquat)、氯化甲苯索寧(methyl benzethonium chloride)、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride)、2,4,4'-三氯-2-羥基二苯基醚（三氯沙(Triclosan)）、對氯間二甲苯酚(parachlorometa xyleneol, PCMX)、丁基胺甲酸碘丙炔基酯(iodopropynyl butylcarbamate)、重氮烷基咪唑脲(diazolidinyl urea)、氯己定二葡萄糖酸鹽(chlorhexidene digluconate)、氯己定乙酸鹽、氯己定羥乙磺酸鹽、氯己定鹽酸鹽、海克替啶(hexetidine)、季銨鹽 15、三氯卡班(triclocarbon)、聚六亞甲基雙胍、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridium chloride)、咪唑烷基脲(imidazolidinyl urea)、重氮烷基咪唑脲、3-碘-2-丙炔基-N-丁基胺甲酸酯、2-甲基-4-異噻唑啉-3-酮、二甲基二甲基乙內醯脲、(5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯酚、單月桂酸甘油酯(monolaurin)、月桂酸甘油酯、茶樹(*camellia sinensis*)、龐必可拉假絲酵母菌/葡萄糖/菜籽油酸甲酯發酵產物、過氧化

氫、苯酚、泊洛沙姆 188、PVP-碘、硫脲、天然抗微生物劑（諸如桂皮油、桂皮醛、檸檬草油、丁香油、鋸棕櫚萃取物、白色百里香油、紅色百里香油、百里酚、茶樹油、海岸松(*pinus pinaster*)樹皮萃取物、迷迭香葉子萃取物、葡萄籽萃取物、及檳榔油）、含銀化合物（諸如硝酸銀、乳酸銀、檸檬酸銀、及銀沸石）、抗微生物之多元醇之脂肪酸酯、多元醇之脂肪醚、及其烷氧基化衍生物、及其組合。

【0116】 抗微生物劑包括抗真菌劑，諸如唑類。實例包括，但不限於：咪康唑、酮康唑、亦可那唑、伊曲康唑、舍他康唑、氟康唑、伏立康唑、氯碘喹啉、比福康唑、特康唑、布康唑、噻康唑、奧昔康唑、硫康唑、沙康唑、克黴挫、十一碳烯酸、鹵苯炔醚、布替萘芬、托萘酯、制黴菌素、環匹羅司胺、特比奈芬、阿莫羅芬、萘替芬、新康唑、灰黃黴素、其醫藥上可接受的鹽、及其組合。

【0117】 抗微生物劑包括抗生素或防腐劑。此等實例包括，但不限於：莫匹羅星(mupirocin)、硫酸新黴素枯草菌素、多黏菌素 B、1-氧氟沙星(1-ofloxacin)、四環黴素（諸如氯四環黴素鹽酸鹽、氧四環黴素-10 鹽酸鹽(oxytetracycline-10 hydrochloride)、及四環黴素鹽酸鹽）、克林達黴素磷酸鹽(clindamycin phosphate)、建它黴素硫酸鹽(gentamicin sulfate)、甲硝唑(metronidazole)、己雷瑣辛(hexylresorcinol)、氯化甲苯索寧(methylbenzethonium chloride)、苯酚、四級銨化合物、茶樹油、及其組合。

【0118】 抗乾癬劑之實例包括，但不限於：皮質類固醇（例如二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)、去炎松(triamcinonide)、地塞米松(dexamethasone)、氟欣諾能(flucinonide)、丙酮

化氟新龍(fluocinolone acetonide)、哈西奈德(halcinonide)、乙酸曲安西龍(triamcinolone acetate)、氫化皮質酮(hydrocortisone)、戊酸氫化皮質酮、丁酸氫化皮質酮、二丙酸安氯皮質醇(acclometasone dipropionate)、氟蘭諾萊(flurandrenolide)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、及乙酸甲基潑尼松龍(methylprednisolone acetate))、胺甲喋呤(methotrexate)、環孢素、鈣泊三醇(calcipotriene)、蒽三酚(anthraline)、頁岩油、新康唑、酮康唑、煤焦油、水楊酸、吡啶硫酮鋅(zinc pyrithione)、硫化硒、氫化皮質酮、硫、2,2'-硫烷二基雙(4,6-二氯苯酚)(硫雙二氯酚(bithionol))、6-羥基-1,3-苯唑硫醇-2-酮(噻克索酮(tioxolone))、2,7-二甲基噻蒽(甲硫酚(mesulfen))、薄荷醇、及鹽酸普莫卡因(pramoxine hydrochloride)、及其組合。

【0119】 抗病毒劑之實例包括，但不限於：咪喹莫特(imiquimod)、鬼臼毒素(podofilox)、鬼臼樹脂(podophyllin)、干擾素 α 、阿昔洛韋(acyclovir)、泛昔洛韋(famcyclovir)、伐昔洛韋(valcyclovir)、瑞堤克斯(reticulos)、及西多福韋(cidofovir)。

【0120】 抗皮脂漏劑或皮脂抑制劑，諸如新康唑。

【0121】 抗頭皮屑劑之實例包括，但不限於：吡啶硫酮鋅、新康唑、煤焦油、水楊酸、或硫化硒、硫、酮康唑、皮質類固醇，諸如丙酮化氟新龍、咖啡因、及其組合。

【0122】 治療毛囊角化症之活性劑。治療毛囊角化症之活性劑之實例包括，但不限於：氟尿嘧啶(fluoracil)、咪喹莫特、胺基酮戊酸(aminolevulinic acid)、及其組合。

【0123】 抗發炎劑之實例包括，但不限於：非類固醇及類固醇抗發炎劑，諸如皮質類固醇，諸如氫化皮質酮、羥曲安西龍阿伐甲基地塞米松(hydroxyltriamcinolone alphamethyl dexamethasone)、磷酸地塞米松

(dexamethasone-phosphate) 、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate) 、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate) 、地奈德(desonide) 、去氧米松(desoxymethasone) 、乙酸去氧皮質酮(desoxycorticosterone acetate) 、地塞米松、二氯松(dichlorisone) 、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate) 、戊酸二氟可龍(difluocortolone valerate) 、氟安諾龍(fludrenolone) 、丙酮化氟拉洛龍(flucalalone acetone) 、氟氫可體松(fludrocortisone) 、特戊酸氟美松(flumethasone pivalate) 、丙酮化氟新諾龍(flusinolone acetone) 、氟新諾奈(flucinonide) 、氟可亭丁酯(flucortine butylester) 、氟可龍(flucortolone) 、乙酸氟潑尼定 (氟潑亭尼定) (fluprednidene (fluprednylidene)acetate) 、氟雷諾龍(flurandrenolone) 、哈西奈德(halcinonide) 、乙酸氫化皮質酮(hydrocortisone acetate) 、丁酸氫化皮質酮(hydrocortisone butyrate) 、甲基潑尼龍(methylprednisolone) 、丙酮化曲安西龍(triamcinolone acetone) 、皮質酮、可托多松(cortodoxone) 、氟西托奈德(flucetone) 、氟氫可體松、二乙酸二氟松(difluorosone diacetate) 、丙酮化氟拉瑞龍(fluradrenalone acetone) 、甲羥松(medrysone) 、安西弗(amciafel) 、安西納菲(amcinafide) 、貝他米松(betamethasone) 、氯普尼松(chlorprednisone) 、乙酸氯普尼松(chlorprednisone acetate) 、氯特龍(clocortelone) 、雷新諾龍(clescinolone) 、二氯雷松(dichlorisone) 、二氟潑尼鹽(difluprednate) 、氟氯奈德(flucoronide) 、氟尼縮松(flunisolid) 、氟美沙龍(fluoromethalone) 、氟波洛龍(fluperolone) 、氟皮梭龍(fluprednisolone) 、戊酸氫化皮質酮(hydrocortisone valerate) 、環戊基丙酸氫化皮質酮(hydrocortisone cyclopentylpropionate) 、氫可他酯(hydrocortamate) 、甲潑尼松(meprednisone) 、帕拉米松(paramethasone) 、潑尼松龍(prednisolone) 、潑尼松(prednisone) 、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate) 、二丙酸貝他米松鹽(betamethasone dipropionate) 、及曲安西龍(triamcinolone) 、及其組

合。非類固醇抗發炎劑之實例包括，但不限於：COX 抑制劑、LOX 抑制劑、及 p38 激酶抑制劑、免疫抑制(immunosuppressant)劑（諸如環孢素、及細胞介素合成抑制劑）。其他天然抗發炎劑包括，但不限於：小白菊、乳香屬(boswellia)、蘆薈、洋甘菊、薰衣草、大豆、或燕麥、 β -葡聚糖、及桃柝酚(totarol)之萃取物。其他活性劑包括，但不限於：促進傷口癒合劑，諸如藻酸鈣、膠原蛋白、重組人類血小板衍生長因子(PDGF)及其他生長因子、酮色林(ketanserine)、依洛前列素(iloprost)、前列腺素 E₁、及玻尿酸（包括交聯玻尿酸）；疤痕減少劑，諸如甘露糖-6-磷酸；止痛劑；清創劑，諸如木瓜蛋白酶、及酵素性清創劑；及麻醉劑，諸如利多卡因(lidocaine)及苯佐卡因(benzocaine)。在一實施例中，該組成物包含一或多種薄荷醇、樟腦、抗組織胺、或局部麻醉劑（諸如四卡因(tetracaine)、利多卡因、丙胺卡因(prilocaine)、苯佐卡因、丁胍卡因(bupivacaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、待布卡因(dibucaine)、依替卡因(etidocaine)、布他卡因(butacaine)、環甲卡因(cyclomethycaine)、己卡因(hexylcaine)、丙美卡因(proparacaine)、及諾哌卡因(lopivacaine))、辣椒素(capsaicin)、或燕麥粉。

【0124】 血管舒張劑之實例包括：菸鹼酸甲酯、精胺酸、菸鹼酸己酯、罌粟鹼(papaverine)、妥拉唑啉(tolazoline)、乙醯膽鹼、硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝化甘油、腺苷、或其組合。

【0125】 合適的 UV 吸收劑之實例包括：二苯基酮、波尼酮(bornelone)、對胺基苯甲酸丁酯(butyl paba)、肉桂醯胺丙基三甲基氯化銨、二苯乙烯基聯苯基二磺酸二鈉(disodium distyrylbiphenyl disulfonate)、對胺基苯甲酸酯(paba)、甲氧基肉桂酸鉀、及其混合物。

【0126】 抗癌劑之實例包括：AG-490；阿地白介素(aldesleukin)；阿來組單抗(alemtuzumab)；阿利維甲酸(alitretinoin)；別嘌吟醇(allopurinol)；六甲蜜胺(altretamine)；胺磷汀(amifostine)；An-238；安美達錠

(anastrozole)；三氧化二砷；天冬醯胺酸酶；BCG Live（卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin)）；貝伐單抗(bevazizumab)；貝沙羅汀(bexarotene)；博來黴素(bleomycin)；白消安(busulfan)；卡普甞酮(calusterone)；卡培他濱(capecitabine)；卡培他濱(capecitabine)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；塞來昔布(celecoxib)；西妥昔單抗(cetuximab)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；順氯氨鉑(cisplatin)；克拉屈濱(cladribine)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；阿糖胞苷(cytarabine)；放線菌素 D(dactinomycin)；達貝泊汀 α (darbepoetin alfa)；達沙替尼(dasatinib)；道諾黴素(daunorubicin)；道諾黴素、道紅鏈絲菌素(daunomycin)；地尼白介素(denileukin diftitox)；右雷佐生(dexrazoxane)；歐洲紫杉醇(docetaxel)；多柔比星(doxorubicin)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；埃利奧 B 溶液(Elliott's B Solution)；內皮抑素(endostatin)；表柔比星(epirubicin)；依伯汀 α (epoetin alfa)；雌莫司汀(estramustine)；磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)；依托泊苷(etoposide)、VP-16；依西美坦(exemestane)；非格司亭(filgrastim)；氟尿苷(floxuridine)；氟達拉濱(fludarabine)；氟尿嘧啶(flourouracil)；FTI-2777；氟維司群(fulvestrant)；吉非替尼(gefitinib)；吉西他濱(gemcitabine)；吉西他濱(gemcitabine)；吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)；GGTI-298；乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)；棉子酚(gossypol)；羥基脲；替伊莫單抗(ibritumomab)；艾達黴素(idarubicin)；艾達黴素(idarubicin)；異環磷醯胺(ifosfamide)；甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；IL-2；IL-12；愛萊諾迪肯(irinotecan)；來曲唑(letrozole)；若克瘤(leucovorin)；左旋咪唑(levamisole)；洛莫司汀(lomustine)；雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)；氮芥(nitrogen mustard)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；美法侖(melphalan)、L-PAM；巯嘌呤(mercaptopurine)、6-MP；美

司鈉(mesna)；胺甲蝶呤(methotrexate)；甲氧沙林(methoxsalen)；絲裂黴素(mitomycin C)；米托坦(mitotane)；邁杜蔥酮(mitoxantrone)；苯丙酸南諾龍(nandrolone phenpropionate)；諾莫單抗(nofetumomab)；奧普瑞白介素(oprelvekin)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；裴米卓耐特(pamidronate)；培加酶(pegademase)；培門冬酶(pegaspargase)；培非格司亭(pegfilgrastim)；噴司他汀(pentostatin)；噴司他汀(pentostatin)；哌泊溴烷(pipobroman)；普卡黴素(plicamycin)；光輝黴素(mithramycin)；卜吩姆鈉(porfimer sodium)；PP2；丙卡巴肼(procarbazine)；奎納克林(quinacrine)；拉布立酶(rasburicase)；RC3095；利妥昔單抗(rituximab)；沙格司亭(sargramostim)；鏈脲黴素(streptozocin)；滑石；他莫昔芬(tamoxifen)；替莫唑胺(temozolomide)；坦尼坡賽(teniposide)、VM-26；辜內酯(testolactone)；硫鳥嘌呤、6-TG；噻替哌(thiotepa)；拓撲替康(topotecan)；托瑞米芬(toremifene)；托西莫單抗(tositumomab)；曲妥珠單抗(trastuzumab)；維A酸(tretinoin)、ATRA；UO126；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；戊柔比星(valrubicin)；長春花鹼(vinblastine)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；渥曼青黴素(wortmanin)；及唑來磷酸(zoledronate)。

【0127】 在某些實施例中，該活性劑為水溶性活性劑。合適的實例包括，但不限於：磺酸化分子，諸如，例如硫酸鈉，水溶性維生素（或其衍生物），諸如硫胺素、核黃素(B2)、菸鹼酸、菸鹼、生物素(B7)、葉酸(B9)、鈷鉍素、泛醇、泛酸、膽鹼、抗壞血酸；水溶性蛋白質，諸如角蛋白、膠原蛋白、彈性蛋白、小麥胚芽蛋白質、小麥蛋白質、大豆蛋白質、蛋白酶、血清蛋白質、毛髮蛋白質；水溶性肽及多肽，諸如衍生自蛋白質水解的胺基酸，諸如彼等敘述於 US 6,419,913 中者，其以引用方式併入本文中；採用水萃取法得到的植物萃取物，諸如：小白菊萃取物及大豆萃取

物；乙醇可溶性之此等活性劑包括脫毛劑，諸如硫代乙醇酸鈣、硫代乙醇酸鉀、及外用止痛劑及局部麻醉劑，諸如苯佐卡因。

【0128】 在某些實施例中，該活性劑為油溶性。合適的實例包括，但不限於：維生素或其衍生物，諸如維生素 E、維生素 D₃、維生素 A、視網醇、類視色素、或褪黑激素。

【0129】 亦可使用上述其他活性劑之混合物。

【0130】 本發明有些實施例進一步包括顏色穩定劑。合適的顏色穩定劑包括，但不限於：丁基化羥基甲苯或 IRGANOX® 1010，係一種受阻酚 (hindered phenol)，可購自 Ciba-Geigy, Hawthorne, N.Y., U.S.A.。IRGANOX® 1010 為肆[亞甲基(3, 5-二-三級丁基-4-羥基氫化肉桂酸酯)]甲烷。在某些實施例中，該顏色穩定劑之用量為基於本發明組成物之總重量的以重量計約 0.05 至約 1.0%。

非離子性脂質

【0131】 在某些實施例中，本發明之組成物進一步包括非離子性脂質。該非離子性脂質可於任何類型之乳化液中形成微米或奈米囊泡，諸如：水包油(o/w)、油包水(w/o)、聚矽氧包水包油(oil in water in silicone)。

【0132】 在某些實施例中，該非離子性脂質包括非離子性脂質，諸如具有含有約 3 至約 50 個碳原子、及可選地約 10 至約 18 個碳原子之脂肪酸鏈的單酸甘油酯；具有含有約 5 個碳原子至約 25 個碳原子、及可選地約 10 個碳原子至約 18 個碳原子之脂肪酸鏈的二酸甘油酯；烷氧基化醇類；烷氧基化烷基酚類；烷氧基化酸類；烷氧基化醯胺類；烷氧基化糖衍生物；天然油類或蠟類之烷氧基化衍生物；聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物；具有含有約 10 個碳原子至約 18 個碳原子之脂肪酸鏈的聚氧乙烯醚脂肪酸類；類固醇；醇類之脂肪酸酯，其中該脂肪酸為具有約 10 個碳原子

至約 20 個碳原子之直鏈或支鏈，且該醇為具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈；及其混合物，其中烷氧基化脂質可選地經環氧乙烷或環氧丙烷、或可選地經環氧乙烷烷氧基化。

【0133】 合適的單酸甘油酯之非限制性實例包括，但不限於：癸酸甘油酯、辛酸甘油酯、椰油酸甘油酯、芥酸甘油酯、羥基硬脂酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、羊毛脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、亞麻油酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、油酸甘油酯、PABA 甘油酯、棕櫚酸甘油酯、蓖麻油酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、硫乙醇酸甘油酯、及其混合物，可選地為月桂酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、及其混合物。

【0134】 合適的二酸甘油酯之非限制性實例包括，但不限於：二月桂酸甘油酯、二油酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、倍半油酸甘油酯(glyceryl sesuiolate)、乳酸硬脂酸甘油酯、及其混合物，可選地為二月桂酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、及其混合物。

【0135】 合適的聚氧乙烯脂肪醚類之非限制性實例包括，但不限於：聚氧乙烯鯨蠟基/硬脂基醚、聚氧乙烯膽固醇醚、聚氧乙烯月桂酸酯或二月桂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯或二硬脂酸酯、聚氧乙烯月桂基或硬脂基醚、及其混合物，其中聚氧乙烯頭端基範圍為約 2 至約 100 個基團。在某些實施例中，該聚氧乙烯脂肪醚類包括具有約 3 至約 10 個氧乙烯單元的聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯肉豆蔻基醚、聚氧乙烯月桂基醚，及其混合物。

【0136】 合適的類固醇之非限制性實例包括，但不限於膽固醇、 β -穀甾醇(betasitosterol)、甜沒藥醇(bisabolol)、及其混合物。

【0137】 合適的醇類之脂肪酸酯之非限制性實例包括：肉豆蔻酸異丙酯、脂肪族正丁酸異丙酯、正己酸異丙酯、正癸酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、及其混合物。

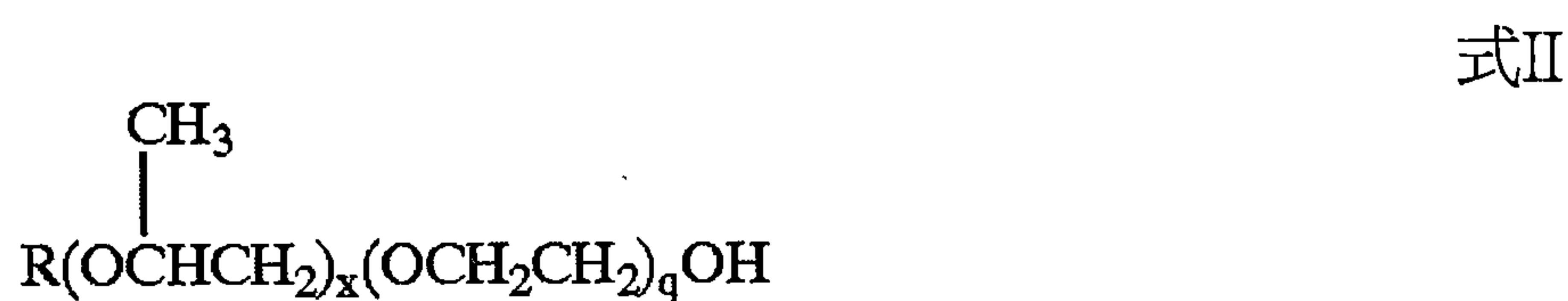
【0138】 在某些實施例中，本發明組成物中之非離子性脂質具有如下式 I 所示之結構：



其中 R_5 為具有約 6 至約 22 個碳原子的分支或未分支烷基，且 y 係介於約 4 至約 100 之間，較佳係介於約 10 至約 100 之間。較佳的烷氧基化醇為其中 R_5 為月桂基，且 y 具有平均值 23 之種類，已知其 CTFA 名稱為「Laureth 23」，並可以「BRIJ 35」之商標名稱購自 ICI Americas, Inc. of Wilmington, Del.。

【0139】 在其他實施例中，該烷氧基化醇為羊毛脂醇之乙氧基化衍生物。羊毛脂醇為有機醇之混合物，其係得自羊毛脂之水解。羊毛脂醇之乙氧基化衍生物之實例為羊毛脂醇聚醚(laneth)-10，其係羊毛脂醇之聚乙二醇醚，其平均乙氧基化值為 10。

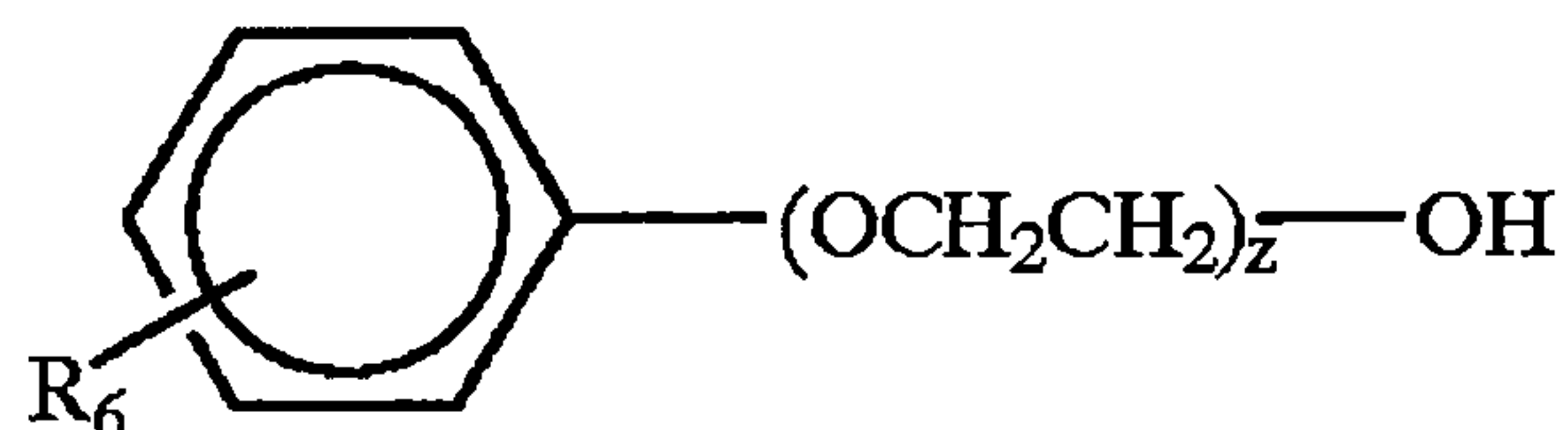
【0140】 在一實施例中，該烷氧基化醇為聚氧丙烯聚氧乙烯烷基醚，其結構係以式 II 示意性顯示如下：



其中 $x : q$ 為約 2 : 2 至約 38 : 37。此類材料之示例性成員為已知 CTFA 名稱為「PPG-12-Buteth-16」之材料，其係符合上述結構 II，其中 R 為丁基， x 具有平均值 12，且 y 具有平均值 16。此材料可以「UCON Fluid 50-HB-660」之商標名稱購自 Amerchol Corp. of Edison, N.J.。

【0141】 另一型的非離子性脂質包括烷氧基化烷基酚，其一般係符合式 III 之結構：

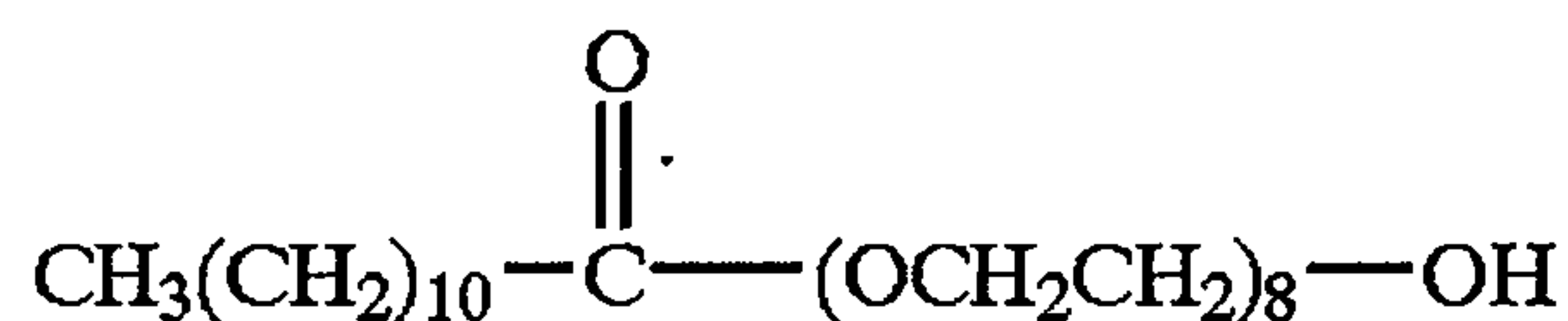
式III



其中 R_6 為具有約 6 至約 22 個碳原子的分支或未分支烷基，且 z 係介於約 7 至 120 之間，較佳係介於約 10 至約 120 之間。此類材料之特別佳的成員為其中 R_6 為壬基，且 z 具有平均值約 14 的種類。此類材料已知其 CTFA 名稱為「nonoxynol-14」，且可以「MAKON 14」之商標名稱購自 Stepan Company of Northfield, Ill。

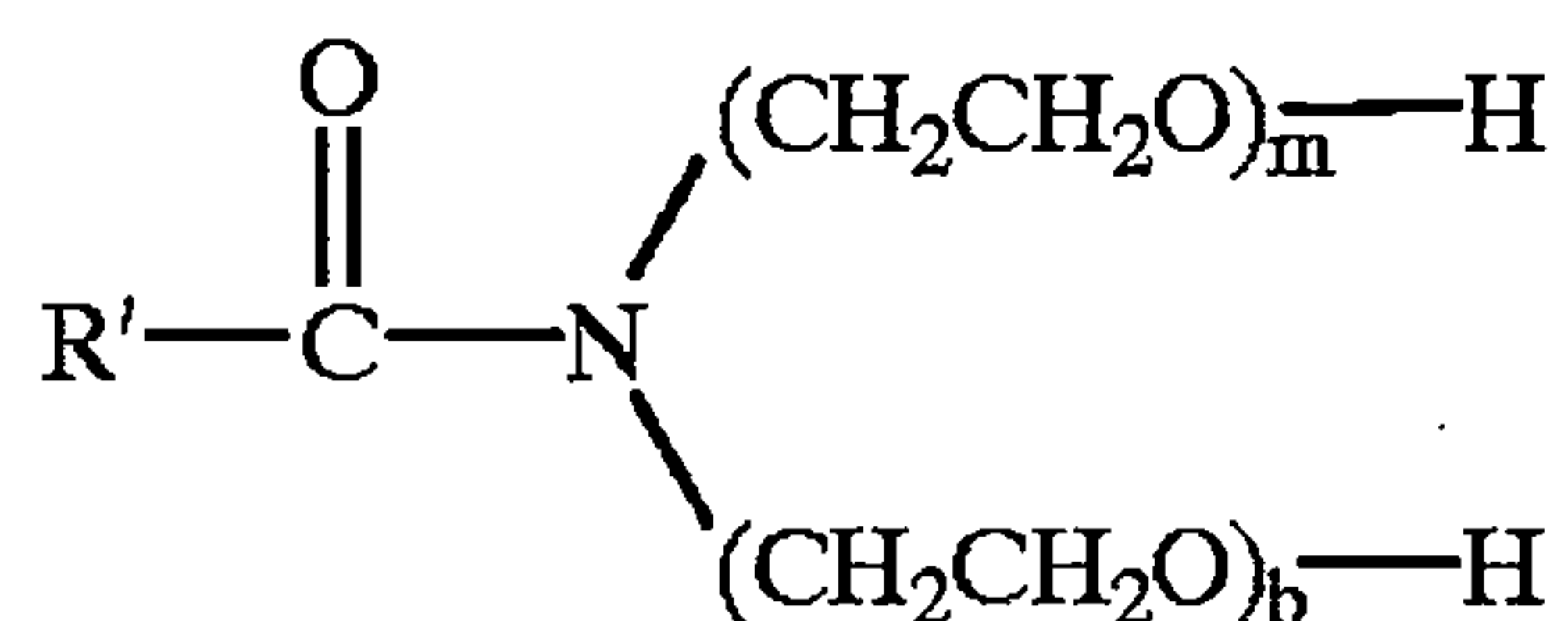
【0142】 另一型的非離子性脂質包括烷氧基化酸類，其為酸（最常為脂肪酸）與聚烯烴基二醇之酯。此類之示例性材料之 CTFA 名稱為「PEG-8 laurate」，且具有式 IV 所示之以下結構：

式IV

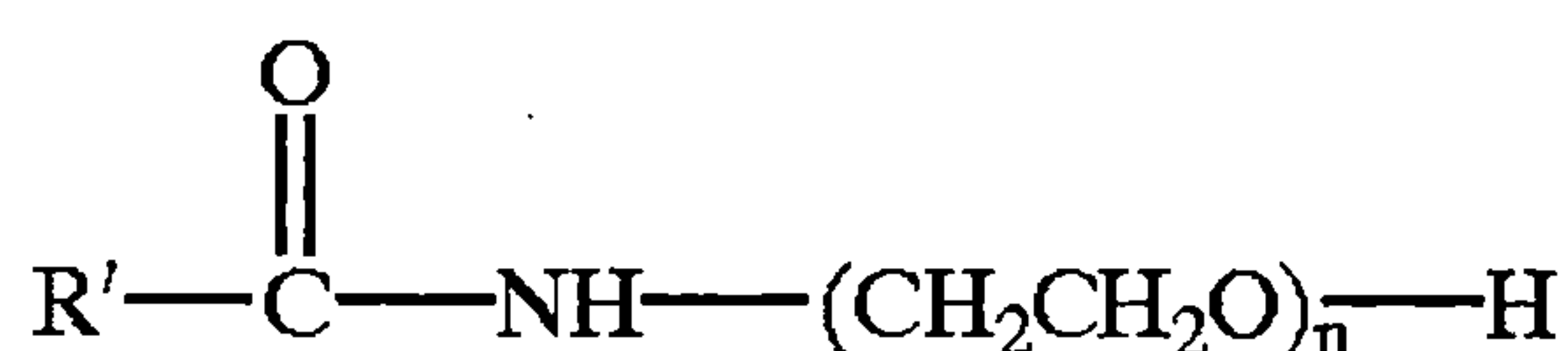


【0143】 另一型的非離子性脂質包括可符合以下所示之結構 V 或 VI 之一或二者的烷氧基化醯胺類：

式V



式VI



其中 n 為約 8 至約 100，且 m 加 b 之總和為約 8 至約 100。此類之示例性成員已知其 CTFA 名稱為「PEG-6 Cocoamide」，其一般係符合結構 V，其中 $R'CO$ 代表衍生自椰子油的脂肪酸，且 n 具有平均值約 6。

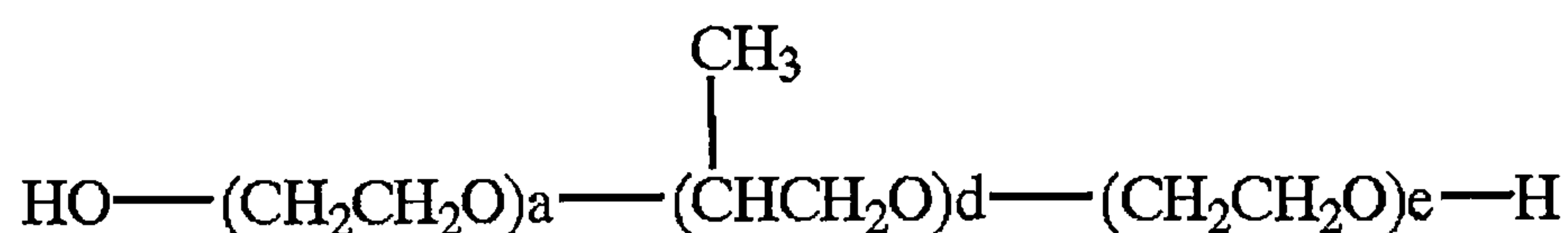
【0144】 另一型的非離子性脂質包括該烷氧基化糖衍生物。此類之示例性成員（已知其 CTFA 名稱為「Polysorbate 20」）為山梨醇與山梨醇酐之月桂酸酯之混合物，其主要由單酯組成，與約 20 莫耳的環氧乙烷縮合。此材料可以「TWEEN 20」之商標名稱購自 ICI Americas of Wilmington, Del.。

【0145】 另一種適用於本發明組成物之烷氧基化糖衍生物之實例為 PEG-20 甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯，其係甲基葡萄糖與硬脂酸之倍半酯之聚乙二醇醚，其含有平均 20 莫耳的環氧乙烷，並可以「Glucamate SSE-20」之商標名稱購自 Amerchol Corp. of Edison, N.J.。

【0146】 另一型的非離子性脂質包括天然油類及蠟類之烷氧基化衍生物。此類材料之實例包括 PEG-40 羊毛脂、PEG-40 蓖麻油、及 PEG-40 氫化蓖麻油。

【0147】 另一型的非離子性脂質包括聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物。此等材料一般已知其 CTFA 名稱為「Poloxamer」，且係符合結構 VII：

式VII



其中 a : d : e 為約 2 : 16 : 2 至約 98 : 67 : 98。適用於本發明組成物的此類材料之示例性成員為「Poloxamer 101」及「Poloxamer 182」，其中 a、d、及 e 分別具有平均值 2、16、及 2，以及 8、30、及 8。

【0148】 在某些實施例中，該非離子性脂質包括聚氧乙烯 C₄-C₂₆ 脂肪醚類、二酸甘油酯類、及其混合物。可選地，非離子性脂質包括聚氧乙烯 C₁₀-C₁₈ 脂肪醚類，諸如聚氧乙烯硬脂基醚（硬脂醇醚-10）、聚氧乙烯肉豆蔻基醚、及聚氧乙烯月桂基醚、二月桂酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、及其混合物，其中各醚可選地具有約 5 至約 10 個氧乙烯單元。可選地，非離子性脂質為聚氧乙烯硬脂基醚（硬脂醇醚-10）。

【0149】 在某些實施例中，該非離子性脂質存在於組成物中的量為組成物之以重量計約 0.1%至約 20%、可選地約 0.2%至約 15%、或可選地約 0.5%至約 10%。

【0150】 當存在聚氧乙烯 C₄-C₂₆ 脂肪醚時，其濃度可為組成物之以重量計約 0.1%至約 15%、可選地約 0.2%至約 10%、或可選地約 0.3%至約 5%。

摻合物

【0151】 在某些實施例中，本發明之組成物進一步包括摻合物，其包含：1)酸，其係選自由下列所組成之群組：克氏循環(Kreb cycle)中間物、非克氏循環中間物 α-酮酸、其衍生物、及其混合物；及/或 2)抗氧化劑；及 3)飽和及不飽和脂肪酸之混合物或此等飽和及不飽和脂肪酸之混合物之來源。

【0152】 在某些實施例中，該摻合物存在於組成物中的濃度為以摻合物之重量計 0.1%（或約 0.1%）至 20%（或約 20%）、可選地 0.1%（或

約 0.1%) 至 30% (或約 30%)、可選地 0.5% (或約 0.5%) 至 20% (或約 20%)、或可選地 0.5% (或約 0.5%) 至 10% (或約 10%)。

摻合物之酸組份

【0153】 在某些實施例中，本發明之摻合物之酸組份係選自由下列所組成之群組：克氏循環中間物、非克氏循環 α -酮酸、其衍生物、及其混合物。

【0154】 適用於本發明的克氏循環（或檸檬酸循環）中間物包括，但不限於：2-側氧戊二酸、反丁烯二酸鹽、琥珀酸、草醯乙酸、檸檬酸、順烏頭酸、異檸檬酸、草醯琥珀酸、 α -酮戊二酸、L-蘋果酸、其酯類、其醚類或其鹽類、及其混合物。

【0155】 在其他實施例中，該酸組份係非克氏循環中間物 α -酮酸（或 2-含氧酸）。該 α -酮酸（或 2-含氧酸）具有鄰接羧酸之酮基。藉由如本文中所用之「非克氏循環中間物(non-Kreb cycle intermediate)」，意指非克氏循環或檸檬酸循環產生之化學藥品、化合物或中間物。在某些實施例中，合適的非克氏循環 α -酮酸包括，但不限於：丙酮酸（ α -酮丙酸）、 α -酮異戊酸、 α -酮異己酸、其鹽類、及其混合物。然而，應理解的是，除了該等 α -酮酸外，未限制性用語「 α -酮酸」進一步包括，但不限於， α -酮戊二酸。

【0156】 在某些實施例中，可用作為酸組份的 α -酮酸為丙酮酸。適用於本發明的丙酮酸可選自由下列所組成之群組：丙酮酸、丙酮酸之鹽、丙酮酸之前藥、及其混合物。在某些實施例中，該丙酮酸之鹽類可為鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽。在某些實施例中，該丙酮酸係選自由下列所組成之群組：丙酮酸、丙酮酸鋰、丙酮酸鈉、丙酮酸鉀、丙酮酸鎂、丙酮酸鈣、丙酮酸鋅、丙酮酸錳、丙酮酸甲酯、及其混合物。

【0157】 在其他實施例中，該丙酮酸係選自由下列鹽所組成之群組：丙酮酸鈉、丙酮酸鉀、丙酮酸鎂、丙酮酸鈣、丙酮酸鋅、丙酮酸錳、及其類似物、及其混合物。在另外其他實施例中，該丙酮酸係丙酮酸鈉。

【0158】 在不受理論限制下，咸信該酸組份係作為摻合物之能量來源組分。在某些實施例中，該酸存在於組成物中的量為摻合物之以重量計 0.01%（或約 0.01%）至 99.98%（或約 99.98%）、或可選地 10%（或約 10%）至 90%（或約 90%）、或可選地 20%（或約 20%）至 70%（或約 70%）、或可選地 25%（或約 25%）至 50%（或約 50%）、或可選地 30%（或約 30%）至 40%（或約 40%）、或可選地約 33%。

摻合物之抗氧化劑組份

【0159】 抗氧化劑如前文所述，亦存在作為本發明摻合物之組分。一般而言，抗氧化劑係抑制氧化作用或抑制藉由氧或過氧化物促進之反應的物質。在不受理論限制下，咸信抗氧化劑或可選地為脂溶性抗氧化劑可被吸收至細胞膜中，以中和氧自由基，並藉此保護毛囊免於氧化損傷。在某些實施例中，該抗氧化劑組份可選自由下列所組成之群組：所有形式之維生素 A，包括茄紅素、黃體素、視網醛、及 3,4-二去氫視網醛，所有形式之胡蘿蔔素，諸如 α -胡蘿蔔素(alpha-carotene)、 β -胡蘿蔔素(beta-carotene)、 β,β -胡蘿蔔素(beta, beta-carotene)、 γ -胡蘿蔔素(gamma-carotene)、 δ -胡蘿蔔素(delta-carotene)，所有形式之維生素 C（D-抗壞血酸、L-抗壞血酸），所有形式之生育酚，諸如維生素 E（ α -生育酚(alpha-tocopherol)、3,4-二氫-2,5,7,8-四甲基-2-(4,8,12-三甲基三癸基)-2H-1-苯并呋喃-6-醇）、 β -生育酚(beta-tocopherol)、 γ -生育酚(gamma-tocopherol)、 δ -生育酚(delta-tocopherol)、生育醌(tocoquinone)、生育三烯醇(tocotrienol)，及迅速進行水解為維生素 E 之維生素 E 酯類，諸如維生素 E 乙酸酯及維生素

E 琥珀酸酯，及維生素 E 鹽（諸如維生素 E 磷酸鹽），維生素 A、胡蘿蔔素、維生素 C、及維生素 E 之前藥，維生素 A、胡蘿蔔素、維生素 C、及維生素 E 之鹽類、及其類似物、類黃酮、及其混合物。可用於本發明之類黃酮可在 Bissett 的美國專利第 6,051,602 號中搜得，其以引用方式併入本文中。在其他實施例中，該抗氧化劑係選自由下列脂溶性抗氧化劑所組成之群組：維生素 A、 β -胡蘿蔔素、生育酚、及其混合物。在另外其他實施例中，該抗氧化劑係生育酚維生素 E 或維生素 E 醋酸酯。在又一其他實施例中，該抗氧化劑為多酚，諸如白藜蘆醇或表沒食子兒茶素沒食子酸酯 (epigallocatechin gallate)。

【0160】 在某些實施例中，該抗氧化劑組份存在於組成物中之含量為摻合物之以重量計 0.01%（或約 0.01%）至 99.98%（或約 99.98%）、或可選地 10%（或約 10%）至 90%（或約 90%）、或可選地 20%（或約 20%）至 70%（或約 70%）、或可選地 25%（或約 25%）至 50%（或約 50%）、或可選地 30%（或約 30%）至 40%（或約 40%）、或可選地約 33%。

摻合物之脂肪酸混合物組份或脂肪酸混合物來源組份

【0161】 本發明之摻合物亦含有游離或結合型之飽和及不飽和脂肪酸混合物，或此等飽和及不飽和脂肪酸之來源作為可用於提供毛囊容易取得之營養素來源之組份。

【0162】 適合的飽和及不飽和脂肪酸混合物可源自於動物和植物脂質及蠟質、哺乳動物或魚卵材料、可用於本組成物之飽和及不飽和脂肪酸前藥及其混合物。在該脂肪酸混合物中的脂肪酸可為單、二或三酸甘油酯、或游離脂肪酸或其混合物之形式。

【0163】 在一實施例中，該飽和及不飽和脂肪酸之脂肪酸混合物具有與人類脂肪相似之組成，且包含下列脂肪酸：丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生酸、雙同亞麻油酸(dihomolinoleic acid)、花生油酸、二十二酸、二十四酸、及鱈油酸。通常，丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生酸、及鱈油酸分別以大約以下之重量百分比存在於混合物中：約 0.2%至 0.4%丁酸、約 0.1%己酸、約 0.3%至 0.8%辛酸、約 2.2%至 3.5%癸酸、約 0.9%至 5.5%月桂酸、約 2.8%至 8.5%肉豆蔻酸、約 0.1%至 0.6%肉豆蔻油酸、約 23.2%至 24.6%棕櫚酸、約 1.8%至 3.0%棕櫚油酸、約 6.9%至 9.9%硬脂酸、約 36.0%至 36.5%油酸、約 20%至 20.6%亞麻油酸、約 7.5 至 7.8%次亞麻油酸、約 1.1%至 4.9%花生酸、約 2%至 3%雙同亞麻油酸、約 7%至 9%花生油酸、約 3%至 4%二十二酸、約 11%至 13%二十四酸、及約 3.3%至 6.4%鱈油酸。

【0164】 在另一實施例中，該飽和及不飽和脂肪酸之脂肪酸混合物具有與雞脂肪相似之組成，且包含下列脂肪酸：月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、十五酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、十七酸、十七碳一烯酸(margaroleic acid)、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生酸、及鱈油酸。選擇性，月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、十五酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、十七酸、十七碳一烯酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生酸及鱈油酸存在於該混合物中之含量分別為以下重量百分比：約 0.1%月桂酸、約 0.8%肉豆蔻酸、約 0.2%肉豆蔻油酸、約 0.1%十五酸、約 25.3%十六酸、約 7.2%棕櫚油酸、約 0.1%十七酸、約 0.1%十七碳一烯酸、約 6.5%硬脂酸、約 37.7%油酸、約 20.6%亞麻油酸、約 0.8%次亞麻油酸、約 0.2%花生酸，及約 0.3%鱈油酸。

【0165】 在某些其他實施例中，該飽和及不飽和脂肪酸之脂肪酸混合物具有與卵磷脂相似之組成。卵磷脂（磷脂醯膽鹼）係一見於所有生命有機體（植物及動物）之磷脂質，且為神經組織及腦物質之重要組成。卵磷脂為硬脂酸、棕櫚酸、及油酸之二酸甘油酯之混合物，其連接至磷酸之膽鹼酯。商業產品主要為大豆卵磷脂，係製造大豆油副產品而獲得。大豆卵磷脂含有以重量計：棕櫚酸 11.7%、硬脂酸 4.0%、棕櫚油酸 8.6%、油酸 9.8%、亞麻油酸 55.0%、次亞麻油酸 4.0%、C₂₀ 至 C₂₂ 酸類（包括花生油酸）5.5%。卵磷脂可由式： $C_8H_{17}O_5NR^9R^{10}$ 代表，其中各 R⁹ 及 R¹⁰ 係獨立地選自由硬脂酸、棕櫚酸、及油酸所組成之群組。

【0166】 在某些其他實施例中，該飽和及不飽和脂肪酸之脂肪酸混合物具有與蛋黃相似之組成物。蛋黃中最常見的脂肪酸混合物組成（按重量）按重量可分為：

- A. 不飽和脂肪酸，諸如油酸（約 47%）、亞麻油酸（約 16%）、棕櫚油酸（約 5%）、及次亞麻油酸（約 2%）；及
- B. 飽和脂肪酸：諸如棕櫚酸（約 23%）、硬脂酸（約 4%）、及肉豆蔻酸（約 1%）。

【0167】 蛋黃亦為卵磷脂的來源。

【0168】 上述脂肪酸混合物（或脂肪酸混合物來源）及存於各種脂肪酸混合物（或其來源）之脂肪酸百分比係提供作為例子。存於脂肪酸混合物（或混合物來源）的確切脂肪酸種類以及脂肪酸混合物（或混合物來源）利用之確切脂肪酸量可以不同變化，以獲得終產物中所需之結果，且此種變化係目前熟悉該技藝者不需過度實驗之能力範圍內。

【0169】 在本發明某些實施例中，該脂肪酸混合物或脂肪酸混合物來源包含至少 7 種、可選地至少 14 種、及可選地至少 22 種不飽和或飽和脂肪酸，其係選自但不限於由下列所組成之群組：丁酸、己酸、辛酸、癸

酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生酸、鱈油酸、十五酸、十七酸、十七碳一烯酸(margaroleic acid)、二十二酸、雙同亞麻油酸、花生油酸、及二十四酸。其他可用的脂肪酸可於 Adachi 等人的美國專利第 4,874,794 號中搜得，其以引用方式併入本文中。

【0170】 在某些實施例中，該摻合物中的脂肪酸混合物係取自於或源自於油混合物。舉例而言，棉籽油多不飽和與飽和脂肪酸比例為 2:1。其脂肪酸分佈一般係由 70%不飽和脂肪酸（包括 18%單不飽和（油酸）、52%多不飽和（亞麻油酸））及 26%飽和（首要為棕櫚酸及硬脂酸）所組成。更具體而言，存在於該混合物中之棉籽油所具有脂肪酸的大約重量百分比分別如下：約 0.52.0%肉豆蔻酸、約 17.0 至 29.0%棕櫚酸、少於約 1.5%棕櫚油酸、約 1.0 至 4.0%硬脂酸、約 13.0 至 44.0%油酸、約 40.0 至 63.0%亞麻油酸、及約 0.1 至 2.1%次亞麻油酸。

【0171】 存在於混合物中之可可脂所具有脂肪酸的大約重量百分比分別如下：至少約 0.1%肉豆蔻酸、約 0.5 至 26.3%棕櫚酸、至少約 0.4%棕櫚油酸、約 0.5 至 33.8%硬脂酸、約 0.5 至 34.4%油酸、及約 0.5 至 3.1%亞麻油酸。

【0172】 於一研究中判定存在於混合物中之橄欖油所具有脂肪酸的大約重量百分比分別如下：約 0.5 至 9.0%棕櫚酸、至少約 0.4%棕櫚油酸、約 0.5 至 2.7%的硬脂酸、約 0.5 至 80.3%油酸、約 0.5 至 6.3%的亞麻油酸、及約 0.5 至 0.7%次亞麻油酸。

【0173】 適用為脂肪酸混合物來源之油類包括，但不限於：猴麵包樹(*Adansonia digitata*)油；杏桃(*Prunus armeniaca*)核仁油；摩洛哥堅果(*Argania spinosa*)油；薊罌粟(*Argemone mexicana*)油；酪梨(*Persea gratissima*)油；巴巴蘇(*Orbignya oleifera*)油；香蜂草(*Melissa officinalis*)籽

油；苦杏仁(*Prunus amygdalus amara*)油；苦櫻桃(*Prunus cerasus*)油；黑醋栗(*Ribes nigrum*)油；琉璃苣(*Borago officinalis*)籽油；巴西(*Bertholletia excelsa*)堅果油；牛蒡(*Arctium lappa*)籽油；奶油；洋胡桐(*Calophyllum tacamahaca*)油；落瓣油茶(*Camellia kissi*)油；油茶(*Camellia oleifera*)籽油；芥花油；香芹(*Carum carvi*)籽油；胡蘿蔔(*Daucus carota sativa*)油；腰果(*Anacardium occidentale*)油；蓖麻油苯甲酸鹽；蓖麻(*Ricinus communis*)油；腦磷脂；大風子(*Taraktogenos kurzii*)油、奇亞子(*Salvia hispanica*)油；可可(*Theobroma cacao*)脂；椰子(*Cocos nucifera*)油；鱈魚肝油；咖啡(*Coffea arabica*)油；玉米(*Zea mays*)胚芽油；玉米(*Zea mays*)油；棉籽(*Gossypium*)油；小黃瓜(*Cucumis sativus*)油；狗薔薇(*Rosa canina*)果油；卵油；鵝鵝油；環氧化大豆油；月見草(*Oenothera biennis*)油；魚肝油；智利榛(*gevuina avellana*)油；山羊脂；葡萄(*Vitis vinifera*)籽油；榛(*Corylus americana*)堅果油；榛(*Corylus avellana*)堅果油；人類胎盤脂質；雜交種紅花(*Carthamus tinctorius*)油；雜交種紅花(*Helianthus annuus*)籽油；菘藍(*Isatis tinctoria*)油；薏仁(job's tears, *Coix lacryma-jobi*)油；荷荷芭油；奇異果(*Actinidia chinensis*)籽油；石栗(*Aleurites moluccana*)堅果油；豬油；亞麻籽(*Linum usitatissimum*)油；羽扇豆(*Lupinus albus*)油；夏威夷豆堅果油；澳洲胡桃(*Macadamia ternifolia*)籽油；澳洲胡桃(*Macadamia integrifolia*)籽油；順丁烯二酸化大豆油；芒果(*Mangifera indica*)籽油；土撥鼠油；白芒花(*Limnanthes fragralba*)籽油；鯪魚油；乳脂；貂(mink)油；辣木(*Moringa pterygosperma*)油；被孢黴(*Mortierella*)油；麝香玫瑰(*Rosa moschata*)籽油；牛角(neatsfoot)油；印度苦楝(*Melia azadirachta*)籽油；燕麥(*Avena sativa*)核仁油；橄欖(*Olea europaea*)果殼油；橄欖(*Olea europaea*)油；網膜類脂質(omental lipids)；大西洋胸棘鯛(*Orange roughy*)油；鮐鳥油；氧化玉米油；棕櫚(*Elaeis guineensis*)核仁油；棕櫚(*Elaeis guineensis*)油；西番蓮(*Passiflora edulis*)油；

桃 (*Prunus persica*) 核仁油；花生 (*Arachis hypogaea*) 油；胡桃 (*Carya illinoensis*) 油；金狗毛蕨 (*Cibotium barometz*) 油；開心果 (*Pistacia vera*) 堅果油；胎盤脂質；鬼罌粟 (*Papaver orientale*) 油；南瓜 (*Cucurbita pepo*) 籽油；藜麥 (*Chenopodium quinoa*) 油；菜籽 (*Brassica campestris*) 油；米 (*Oryza sativa*) 糠油；米 (*Oryza sativa*) 胚芽油；紅花 (*Carthamus tinctorius*) 油；鮭魚油；檀香木 (*Santalum album*) 籽油；沙棘 (*Hippophae rhamnoides*) 油；芝麻 (*Sesamum indicum*) 油；鯊魚肝油；乳油木果脂 (*Butyrospermum parkii*)；蠟脂質；皮膚脂質；大豆 (*Glycine soja*) 油；大豆脂質；神經鞘脂質；葵花 (*Helianthus annuus*) 籽油；甜杏仁 (*Prunus amygdalus dulcis*) 油；甜櫻桃 (*Prunus avium*) 核油；妥爾油 (*tali oil*)；牛脂；茶樹 (*Melaleuca alternifolia*) 油；牡蠣堅果 (*telphairia pedata*) 油；番茄 (*Solanum lycopersicum*) 油；斯里蘭碧果草 (*trichodesma zeylanicum*) 油；鮭魚油；蔬菜油；核桃 (*Juglans regia*) 油；小麥麩皮脂質；及小麥 (*Triticum vulgare*) 胚芽油及其混合物。

【0174】 在某些實施例中，該油存在於本發明組成物中的總量為摻合物之以重量計 0.01%（或約 0.01%）至 99.98%（或約 99.98%）、或可選地 10%（或約 10%）至 90%（或約 90%）、或可選地 20%（或約 20%）至 70%（或約 70%）、或可選地 25%（或約 25%）至 50%（或約 50%）、或可選地 30%（或約 30%）至 40%（或約 40%）、或可選地約 33%。

【0175】 在某些實施例中，用以作為脂肪酸混合物來源之油混合物係由選擇以提供下列脂肪酸組成物之油所形成：0.3%（或約 0.3%）肉豆蔻酸、19%（或約 19%）棕櫚酸、0.5%（或約 0.5%）棕櫚油酸、13%（或約 13%）硬脂酸、44.4%（或約 44.4%）油酸、21.3%（或約 21.3%）亞麻油酸、及 0.5%（或約 0.5%）次亞麻油酸。在某些實施例中，用以作為脂

肪酸混合物來源之油混合物係由選自於由可可脂、橄欖油、棉籽油、及其混合物所組成之群組的油形成。

【0176】 在某些實施例中，該脂肪酸混合物或脂肪酸混合物來源在本發明組成物中之含量為該摻合物的 0.01（或約 0.01）至 99.98（或約 99.98），或選擇性 10（或約 10）至 90（或約 90），或選擇性從 20（或約 20）至 70（或約 70），或選擇性從 25（或約 25）至 50（或約 50），或選擇性從 30（或約 30）至 40（或約 40），或選擇性約 33 重量百分比。

【0177】 在某些實施例中，酸組份與脂肪酸混合物組份以重量/重量為準的比例為 0.01 : 1（或約 0.01 : 1）至 1 : 0.01（或約 1 : 0.01）、可選地 1 : 1（或約 1 : 1）至 1 : 0.1（或約 1 : 0.1）、可選地 1 : 1（或約 1 : 1）至 1 : 0.5（或約 1 : 0.5）、或可選地 1 : 1（或約 1 : 1）。

【0178】 在某些實施例中，脂肪酸混合物組分與抗氧化劑組分以重量/重量為準的比例為 0.01 : 1（或約 0.01 : 1）至 1 : 0.01（或約 1 : 0.01）、可選地 1 : 1（或約 1 : 1）至 1 : 0.1（或約 1 : 0.1）、可選地 1 : 1（或約 1 : 1）至 1 : 0.5（或約 1 : 0.5）。

【0179】 在某些實施例中，該丙酮酸組分或該脂肪酸混合物組分與該抗氧化劑組分在重量/重量為準的比例為 1:1（或約 1:1）至 1:0.01（或約 1:0.01）。

其他材料：

【0180】 各種其他材料亦可存於可用於本發明之組成物中。該些包括保濕劑、蛋白質及多肽、防腐劑、鹼性劑及其混合物。本發明之組成物亦可包含螯合劑（例如 EDTA、檸檬酸、植酸）及防腐劑（例如對羥基苯甲酸酯(parabens)）。此外，可用於本發明之該局部組成物可含有習知化妝

品佐劑，例如染料、防曬劑（例如：二氧化鈦）、色素及芳香劑。該些及其他材料更詳細討論可於前述之 Bruning 等人美國專利公開案 2008/0145331 中以及 Martin 等人美國專利案第 5,658,956 號中搜得，該專利案以引用方式完整併入本文中。

【0181】 亦可使用上述之防腐劑混合物。

【0182】 在某些實施例中，本發明之組成物之表觀 pH 為 4.0（或約 4.0）至 7.0（或約 7.0），可選地為 4.0（或約 4.0）至 6.0（或約 6.0），可選地為 4.5（或約 4.5）至 5.5（或約 5.5）。在某些洗清或洗淨實施例中，本發明之組成物之表觀 pH 為 3.0（或約 3.0）至 8.0（或約 8.0），可選地為 4.0（或約 4.0）至 6.0（或約 6.0）。

使用方法

【0183】 藉由局部施用本組成物，將本發明組成物用於加速哺乳動物毛髮生長的生長期之開始及/或提高皮膚出現終毛的速率上之用法係以下述小鼠研究判定。

【0184】 在某些實施例中，本發明之組成物應局部施用於哺乳動物或人類身體欲治療區域至少每日一次，持續至少 11 週，可選地至少 9 週，或可選地至少 7 週。藉由本發明組成物之慢性給藥，本發明之毛髮生長效益可無限期維持。

實例

【0185】 下述之本發明之組成物的實例描述本發明之組成物的特定實施例，並非用於縮限本發明之組成物。熟習技藝者可於未悖離本發明之精神及範圍下進行其他修飾。

實例 1

【0186】 使用傳統混合技術如下所述製備治療配方# 1（表 1）。

表 1 –治療配方# 1

成份	本發明治療配方# 1
	% (wt/wt)
乙醇	20.00
戊二醇 ¹	4.00
甘油	12.00
乳酸	3.20
米諾地爾	5.07
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.10
水	45.13
乳酸鯨蠟酯 ⁴	3.00
丙酮酸鈉	1.00
乙酸生育酚酯	0.50
硬脂醇醚-10 ³	1.50
硬脂醇醚-2 ³	2.00
聚季銨鹽 37 ²	1.50
總計	100.00
表觀 pH	4.6
黏度 ⁵	9500 cps

- 1 Hydrolite 5，由 Symrise, Teterboro, NJ 供應
- 2 Cosmedia Ultra 300，BASF, Florham Park, NJ 供應
- 3 由 Croda, Edison, NJ 供應
- 4 由 Ashland Inc., Covington, KY 供應
- 5 使用 Brookfield RV 測量（轉軸 4、轉速 6 RPM，在 25°C± 1°C 下溫度平衡 1 分鐘）

【0187】 依據下列程序製備治療配方# 1：

- (1) 添加乙醇至裝備頂置式混合器(overhead mixer)之合適大小的第一燒杯中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸（若適用時）、及乳酸至燒杯中，並混合該混合物約 2 分鐘。

- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。
- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-10、硬脂醇醚-2、乳酸鯨蠟酯、及乙酸生育酚酯，以形成油相。
- (6) 加熱預混合物至約 60°C，並使用磁攪拌子攪拌直到溶解或熔解為止，且油相呈均勻相。
- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一燒杯中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (8) 添加丙酮酸鈉至第一燒杯中，並混合約 3 分鐘。
- (9) 添加聚季銨鹽 37 至第一燒杯中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一燒杯中混合物約 5 分鐘。

實例 2

【0188】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0189】 針對本發明實例 1 之治療配方# 1 相對於市售可得的 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液（用為比較性治療配方# 2），以皮膚穿透性研究評估米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。測得 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液之 pH 為 8.1。

【0190】 使用習知之法蘭茲擴散槽(Franz diffusion cell)方法（如教示於 US20020006418 A1，該公開案以引用方式併入本文中）。法蘭茲槽之直徑為 0.5 cm²，且液體接收槽之體積為 5 ml。在供體室中添加磁攪拌子。在液體接收槽中填充磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液。移除供體室中之空氣

泡。實驗期間，在磁攪拌器上維持該系統 37°C 恆溫，以確保液體接收槽之均質性。將來自商業性組織銀行之屍皮樣本（Ohio Valley Tissue and Skin Center, Cincinnati, OH，以取皮刀切至約 0.4 mm）切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 0、1、3、及 6 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0191】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本之米諾地爾水平。結果示於表 2。不同皮膚層之 3 次不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且對照組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 95%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0192】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 × 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶、表皮、真皮、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80%（70：29：1 的水/甲醇/乙酸-pH 3.3）：20%甲醇。

表 2

	時間 (hr)	比較性治療 配方# 2 (微克)	本發明治療配方# 1 (微克)	本發明治療配方# 1 與比較性治療配 方# 2 之比例
接收槽中米諾地 爾累積量	3	25.6	24.72132	0.97
	6	53.1	74.66605	1.40
	24	142.	380.7399	2.68
真皮	24	15.4	64.68762	4.21
表皮	24	119.7	203.5053	1.70
膠帶	24	64.7	19.93	0.31

回收%		95.5	95.3	

【0193】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊（或髮「根(root)」），僅有穿透並通過真皮層之米諾地爾才能到達毛囊，並因而具有實際重要性。相對於比較性治療配方# 2，含有乳酸鯨蠟酯（或羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）之本發明治療配方# 1 顯著加強傳送米諾地爾進入更深處之人類皮膚（即加強約 400%進入毛球(hair bulb)所在之真皮中），特別是皮膚組織中，如表 2 中結果所證實。此外，上述本發明治療配方# 1 仍提供較高穿透性，儘管比較性治療配方# 2 含有顯著量的兩種習知皮膚滲透性加強劑，亦即乙醇(30%)及丙二醇(50%)（參見 Williams AC1, Barry BW, 「Penetration enhancers」 Adv Drug Deliv Rev. 2004 Mar 27; 56(5):603-18）。反之，本發明治療配方# 1 僅含有 20%的乙醇及 4%二醇。

實例 3

【0194】 依下文詳細說明，使用本發明之毛髮生長組成物進行小鼠毛髮生長研究。

程序：

【0195】 在類似 US6419913 B1 中敘述之小鼠模式中（該專利案以引用方式併入本文中）執行體內毛髮生長研究。針對各個試驗物（即實例 1 及 2 之本發明及比較性試驗配方）包括五隻雌性小鼠（C3H 小鼠，Charles River Breeding Laboratories, Kingston, NY）。

【0196】 為了判定 C3H 小鼠之生長期開始的加速，自 Taconic Farms (Germantown, N.Y.)購得年齡 6-7 週之 C3H 雌性小鼠。C3H 小鼠之毛髮生長週期具有類似之生長期、退化期、及靜止期。(Miyamoto I.; Hamada

K., Journal of Dermatological Science, Volume 10, Number 1, July 1995, pp. 99-99 (1)). 毛髮生長週期係顯示於表 3。

表 3

出生後週數	毛髮生長階段
第 0 週	型態發育
第 2 週	退化期
第 3 週	靜止期
第 4 週	生長期
第 6 週	退化期
第 7 週	靜止期
第 15 週	生長期

【0197】 各期係比人類之對應期短，且同步。這使 C3H 小鼠成為可用於研究藉由活性物質誘發毛髮再生活性之模式。C3H 小鼠於第 7 週至第 15 週具有一長期靜止期空窗。因此，毛髮再生研究通常於第 7 週開始，於第 15 週結束，即為期約 8 週的研究。

【0198】 小鼠飼於適當大小之飼養籠，飼於 12 小時光照-12 小時黑暗之光照週期環境控制室中，食物與水任飼供給。動物照護係以「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」, NIH Publication No. 85-23 為基準。一旦所有小鼠毛髮周期進入其延長靜止期/休止期，則將其背部區域毛髮剃除約 1.5×5 cm (Wahl Clippers 8900 Series, Blade #1086)。每組五隻雌鼠在以誘發及維持用之 2%異氟醚及 0.5 L 氧麻醉時剃毛。數據呈現實際小鼠數目因試驗期間一或數隻小鼠未注意之死亡而有不同。

生長期加速開始之判定

【0199】 研究開始時，使用短毛剪毛器在小鼠背部剃毛，直到目測判定無毛為止（面積 $2 \times 5 \text{ cm}^2$ ）。如上所述製備試驗物。每天施加試驗物

至小鼠之剃毛區域，每劑 0.2 ml。目測觀察毛髮生長期及毛髮覆蓋率，並一週 5 天記錄各小鼠之毛髮狀況（靜止期：毛髮生長週期之休止期-剃毛之皮膚顯示沒有深色毛球/髮根；生長期：毛囊生長，即毛囊處於毛髮生長週期之生長狀態-剃毛之皮膚顯示深色毛球/髮根）。研究日誌（或生長期日誌）記錄小鼠進入生長期之逐日觀察記實（灰色皮膚，新的毛髮生長之第一個視覺提示）。治療維持 8 週。

【0200】 治療組及治療配方選擇如下：

組	治療配方
A	未處理
B	如實例 2 所述之比較性治療配方# 2
C	實例 1 之本發明治療配方# 1

如下表 4 所示，本發明治療配方# 1 較比較性治療配方# 2 提早約四天導致毛囊從休止狀態（靜止期）轉換成生長狀態（生長期）。

表 4—生長期開始日誌

處理後持續時間	未處理	如實例 2 所述之比較性治療配方# 2	實例 1 之本發明治療配方# 1
第 1 天	靜止期	靜止期	靜止期
第 2 天	靜止期	靜止期	生長期
第 3 天	靜止期	靜止期	生長期
第 6 天	靜止期	生長期	生長期
第 2 週	靜止期	生長期	生長期
第 3 週	靜止期	生長期	生長期
第 4 週	靜止期	生長期	生長期
第 5 週	靜止期	生長期	生長期
第 6 週	靜止期	生長期	生長期

【0201】 表 5 顯示未處理組、比較性治療配方# 2、及本發明治療配
方# 1 之生長期開始，如生長期日誌所記錄。

表 5
生長期開始

組	治療配方	生長期開始（處理後天數）
A	未處理	41
B	如實例 2 所述之比較性治療配方# 2	6
C	本發明治療配方# 1	2

【0202】 表 5 中之數據證實 C 組（試驗配方 2）之生長期較 B 組（試驗配方 1）早 4 天開始發生。C 組較未處理之 A 組早 39 天。

【0203】 各組小鼠之平均終毛覆蓋程度係由目測每週拍攝之影像判定。使用毛髮覆蓋指數來記載小鼠毛髮生長階段。片語「終毛覆蓋程度 (degree of terminal hair coverage)」意指觀察之治療部位被終毛覆蓋平均估計百分比。

【0204】 片語「較快終毛覆蓋程度(faster degree of terminal hair coverage)」意指於時間上較快速達成終毛覆蓋之程度。用語「平均 (average)」意指各組小鼠之間的平均。用語「觀察(observe)」或「目視觀察(visual observation)」意指目測。

【0205】 接著，依據下列毛髮覆蓋評分系統，將各組按最高終毛覆蓋度至最低終毛覆蓋度之順序排名。

毛髮覆蓋評分系統	
分級	敘述
0	完全沒有毛髮

- 1 少數幾片毛髮生長，小於¼的背部區域
- 2 毛髮生長覆蓋約¼的背部區域
- 3 毛髮生長覆蓋約½的背部區域
- 4 毛髮生長覆蓋多於¾的背部區域
- 5 毛髮生長完全覆蓋處理區域

【0206】 表 6 為試驗配方 1、試驗配方 2、及未處理組基於不同時間點所拍攝之影像的終毛覆蓋程度之排名。

【0207】 在第 0 週（小鼠剃毛當天）拍攝的影像之目視觀察證實，在此研究階段，所有試驗組小鼠之所有終毛均已移除。

表 6 -剃毛小鼠之毛髮覆蓋得分表（研究開始時每組 n=5）

週數	未處理		如實例 2 所述之比較性治療配方# 2		本發明治療配方# 1	
	個別得分	平均得分	個別得分（每隻小鼠）	平均得分	個別得分（每隻小鼠）	平均得分
1	0,0,0	0	0	0	1,1,1,1,1	1
2	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	2,2,2,2,2	2
3	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	3,3,3,3,3	3
4	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	5,5,5,5,5	5
5	0,0,	0	1,1,1,1,1	1	5,5,5,5,5	5
6	0,0,0	0	1,2,3*	2	5,5,5,5,5	5
7	1,1,1	1	1,4,4*	3	5,5,5,5,5	5

* 在第 5 週後犧牲兩隻試驗小鼠以供組織學分析。

【0208】 表 6 中之排名證實，接受本發明治療配方# 1（其含有羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯（即乳酸鯨蠟酯））處理之小鼠皮膚證實其終毛覆蓋程度遠較比較性治療配方# 2 快。

實例 4

【0209】 使用傳統混合技術製備併入本發明之毛髮生長組成物的組成物（例如水包油性乳化液）或凝膠，並以比較性配方 A（不含羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）及本發明治療配方 B（含羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）說明於表 7。

表 7

化學名稱	比較性配方 A	本發明治療配方 B
	% (w/w)	% (w/w)
乙醇	21.00	21.00
戊二醇	4.00	4.00
甘油	12.00	12.00
檸檬酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
米諾地爾	5.07	5.07
丁基化羥基甲苯	0.10	0.10
硬脂醇醚-10	1.50	1.50
乳酸鯨蠟酯	n/a	1.50
水	50.63	49.13
聚季銨鹽-37	2.50	2.50
pH = 4.50	100.00	100.00

【0210】 依據下列程序製備比較性配方 A 及本發明治療配方 B：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一玻璃容器中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸、及乳酸至容器中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。
- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-10 及乳酸鯨蠟酯。
- (6) 加熱預混合物至約 60°C，並使用磁攪拌子攪拌直到完全熔解為止，且形成均勻油相。

- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一容器中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (9) 添加聚季銨鹽 37 至第一容器中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一容器中之混合物約 5 分鐘。

實例 5

【0211】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0212】 使用如實例 2 所述之皮膚穿透研究，評估本發明治療配方 B 相對於比較性配方 A 使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0213】 將來自商業性組織銀行之屍皮樣本 (Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm) 切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 0、2、4、及 6 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0214】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本之米諾地爾水平。結果示於表 8。不同皮膚層之 3 次不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且對照組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 95%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0215】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 $\times$ 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶、皮膚 (表皮/真

皮)、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80% (70 : 29 : 1 的水/甲醇/乙酸- pH 3.3) : 20% 甲醇。

表 8

	時間 (hr)	比較性治療 配方 A (微 克)	本發明治療配方 B (微克)	本發明治療配方 B 與比較性治療配方 A 之比例
接收槽中米諾 地爾累積量	2	58.6	56.4	0.96
	4	128.8	117.1	0.91
	6	185.1	173.5	0.94
皮膚 (真皮+表 皮)	6	67.4	138.5	2.06
膠帶	6	24.4	56.2	2.31
回收%		95.5	95.3	

【0216】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊 (或髮「根」)，僅有穿透並通過皮膚層之米諾地爾才能到達毛囊，並因而具有實際重要性。相對於比較性配方 A，含有乳酸鯨蠟酯 (或羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯) 之本發明治療配方 B 顯著加強傳送米諾地爾進入更深處之人類皮膚 (即加強約 206% 進入皮膚組織中)，如表 8 中結果所證實。

實例 6

比較性配方 X (不含羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯) 及本發明配方 Y (含羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯) 之組成物

【0217】 併入本發明組成物的組成物可使用傳統混合技術製備，並以比較性實例 X 及本發明實例 Y 說明於表 9。

表 9

	比較性配方 X	本發明配方 Y
化學名稱	組成% (w/w)	組成% (w/w)

乙醇	21.00	21.00
戊二醇	4.00	4.00
甘油	12.00	12.00
檸檬酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
米諾地爾	5.00	5.00
丁基化羥基甲苯	0.10	0.10
水	52.70	49.70
聚季銨鹽-37	2.00	2.00
乳酸鯨蠟酯	N/A	3.00
總計	100.00	100.00

【0218】 依據下列程序製備比較性配方 X 及本發明配方 Y：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的玻璃容器中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸、及乳酸至步驟(1)之容器中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至容器中，並攪拌約 10 分鐘或直到完全溶解為止。比較性配方則略過工序(5)及(6)。
- (4) 加水至上述混合容器中。隨後慢慢添加聚季銨鹽-37 至混合容器中，並混合直到完全溶解為止。
- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二玻璃容器中，稱取乳酸鯨蠟酯之預混合物加入，並加熱至約 45°C，且以磁攪拌子攪拌直到完全熔解為止。
- (6) 在攪拌下添加該預混合物至第一容器中含米諾地爾的水性相中，並混合約 5 分鐘。

實例 7

【0219】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0220】 以皮膚穿透性研究評估比較性配方 X 及本發明配方 Y 使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0221】 使用如實例 2 所述之皮膚穿透研究，評估比較性配方 X 及本發明配方 Y 使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0222】 將來自商業性組織銀行之屍皮樣本（Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm）切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 0、6、及 24 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0223】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本的米諾地爾水平。結果示於表 10。不同皮膚層之 3 次不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且比較組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 92.5%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0224】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 × 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶、表皮、真皮、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80%（70：29：1 的水/甲醇/乙酸–pH 3.3）：20%甲醇。

表 10

米諾地爾累積量	時間(hr)	比較性配方 X (微克)	本發明配方 Y (微克)	本發明配方 Y 與比較性配方 X 之比例
接收槽中	0.00	0	0	n/a

	6.00	1000	1149	1.1
	24.00	2423	2851	1.2
真皮	24.00	16	77	4.7
表皮+膠帶	24.00	49	236	4.8
回收%		92.5	97.5	

【0225】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊（或髮「根」），僅有穿透並通過皮膚層的米諾地爾之部份才能到達毛囊，因而具有實際重要性。相對於比較性配方 X，含有乳酸鯨蠟酯（或羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）之本發明配方 Y 顯著加強傳送米諾地爾深入人類皮膚（即加強約 470%進入真皮中），如表 10 中結果所證實。

實例 8

【0226】 併入本發明組成物的組成物可使用傳統混合技術製備，並說明於表 11。

表 11

化學名稱	理論% (w/w)
乙醇	53.50
甘油	3.00
檸檬酸	0.20
乳酸	1.20
米諾地爾	5.00
丁基化羥基甲苯	0.10
水	31.50
羥基乙基纖維素	1.00
乳酸鯨蠟酯	3.0
pH = 5.69	100.00

實例 9

【0227】 比較性治療配方 A''及本發明治療配方 B''（表 15）係如下所述使用傳統混合技術製備。

表 12

成份	比較性治療配方 A''	本發明治療配方 B''
	% (wt/wt)	% (wt/wt)
乙醇	21.00	21.00
戊二醇 ¹	4.00	4.00
甘油	12.00	12.00
檸檬酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
米諾地爾	5.00	5.00
丁基化羥基甲苯 (BHT)	0.10	0.10
水	43.71	40.71
乳酸鯨蠟酯	n/a	3.00
丙酮酸鈉	1.0	1.00
乙酸生育酚酯	0.50	0.50
硬脂醇醚-10	1.50	1.50
硬脂醇醚-2	2.00	2.00
棉籽油	1.33	1.33
可可脂油	1.33	1.33
橄欖油	1.33	1.33
聚四級銨 37	2.00	2.00
總計	100.00	100.00
表觀 pH	4.6	4.6

- 1 Hydrolite 5，由(Symrise, Teterboro, NJ)供應
- 2 Cosmedia Ultra 300，由(BASF, Florham Park, N.J.)供應

【0228】 依據下列程序製備比較性治療配方 A''及本發明治療配方 B''：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一燒杯中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸、及乳酸、米諾地爾、及 BHT 至燒杯中，並混合該混合物約 10 分鐘或直到溶解為止。

- (3) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (4) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-10、硬脂醇醚-2、乙酸生育酚酯、蔬菜油、及/或乳酸鯨蠟酯，在加熱至約 60°C 下形成油相，並使用磁攪拌子攪拌直到溶解或熔解為止，且油相呈均勻相。
- (5) 在攪拌下添加該預混合物至第一燒杯中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (6) 添加丙酮酸鈉至第一燒杯中，並混合約 3 分鐘。
- (7) 添加聚季銨鹽 37 至第一燒杯中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一燒杯中混合物約 5 分鐘。

實例 10

【0229】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0230】 使用如實例 5 所述之皮膚穿透研究，評估本發明治療配方 B'' 相對於比較性配方 A'' 使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0231】 將來自商業性組織銀行之屍皮樣本 (Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm) 切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 6 及 24 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0232】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本之米諾地爾水平。結果示於表 13。不同皮膚層之 3 次

不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且對照組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 95%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0233】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 × 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶/表皮、真皮、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80% (70 : 29 : 1 的水/甲醇/乙酸– pH 3.3) : 20% 甲醇。

表 13

所在地	時間(hr)	比較性治療配方 A'' (微克)	本發明治療配方 B'' (微克)	本發明治療配方 B'' 與比較性治療配方 A'' 之比例
接收槽中米諾地爾累積量	6	12	53.2	4.4
	24	23	95	4.1
真皮	24	50.1	75	1.5
表皮+膠帶	24	200	235	1.2

【0234】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊（或髮「根」），僅有穿透並通過皮膚層之米諾地爾才能到達毛囊，並因而具有實際重要性。相對於比較性配方 A''，含有乳酸鯨蠟酯（或羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）之本發明治療配方 B'' 顯著加強傳送米諾地爾深入人類皮膚（即加強約 150% 進入真皮中），如表 13 中結果所證實。

實例 11

【0235】 併入本發明組成物的組成物可使用傳統混合技術製備，並說明於表 14。

表 14

成份	配方
	% (wt/wt)
乙醇	20.00
戊二醇 ¹	4.00
甘油	12.00
乳酸	3.20
米諾地爾	5.07
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.10
水	49.36
可可脂 NF	1.33
橄欖油 NF	1.33
棉籽油 NF	1.33
乳酸鯨蠟酯 ⁴	2.00
丙酮酸鈉	1.0
乙酸生育酚酯	0.5
硬脂醇醚-2 ³	1.00
聚季銨鹽 37 ²	2.5
總計	100.00

1 Hydrolite 5，由 Symrise, Teterboro, NJ 供應

2 Cosmedia Ultra 300，由 BASF, Florham Park, N.J.供應

3 由 Croda, Edison, NJ 供應

4 由 Ashland Inc., Covington, KY 供應

【0236】 依據下列程序製備上述配方：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一燒杯中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、及乳酸至燒杯中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。
- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。

- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-2、乳酸鯨蠟酯、及乙酸生育酚酯，以形成油相。
- (6) 加熱預混合物至約 60℃，並使用磁攪拌子攪拌直到溶解或熔解為止，且油相呈均勻相。
- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一燒杯中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (8) 添加丙酮酸鈉至第一燒杯中，並混合約 3 分鐘。
- (9) 添加聚季銨鹽 37 至第一燒杯中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一燒杯中
之混合物約 5 分鐘。

實例 12

【0237】 比較性治療配方 P 及本發明治療配方 Q（表 15）係如下所述使用傳統混合技術製備。

表 15

成份	比較性治療配方 P % (wt/wt)	本發明治療配方 Q % (wt/wt)
乙醇	20.00	20.00
戊二醇 ¹	4.00	4.00
甘油	12.00	12.00
乳酸	3.20	3.20
米諾地爾	5.07	5.07
丁基化羥基甲苯(BHT)	0.10	0.10
水	48.63	45.14
乳酸鯨蠟酯 ⁴	n/a	3.00
丙酮酸鈉	1.0-	1.00
乙酸生育酚酯	0.5-	0.50
硬脂醇醚-10 ³	3.0	1.50
硬脂醇醚-2 ³	n/a	2.00
聚季銨鹽 37 ²	2.5	2.50
總計	100.00	100.00

表觀 pH	4.6	4.6
-------	-----	-----

- 1 Hydrolite 5，由 Symrise, Teterboro, NJ 供應
- 2 Cosmedia Ultra 300，由 BASF, Florham Park, N.J. 供應
- 3 由 Croda, Edison, NJ 供應
- 4 由 Ashland Inc., Covington, KY 供應

【0238】 依據下列程序製備配方 P 及 Q：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一燒杯中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸（若適用時）、及乳酸至燒杯中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。
- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-10、硬脂醇醚-2（若適用時）、乳酸鯨蠟酯（若適用時）、及乙酸生育酚酯，以形成油相。
- (6) 加熱預混合物至約 60°C，並使用磁攪拌子攪拌直到溶解或熔解為止，且油相呈均勻相。
- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一燒杯中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (8) 添加丙酮酸鈉至第一燒杯中，並混合約 3 分鐘。
- (9) 添加聚季銨鹽 37 至第一燒杯中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一燒杯中之混合物約 5 分鐘。

實例 13

【0239】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0240】 使用如實例 10 所述之皮膚穿透研究，針對實例 12 之本發明治療配方 Q 相對於市售可得的 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液（用為比較性治療配方 R），評估米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。測得 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液之表觀 pH 為 8.1。另一項研究，如實例 10 之所述，比較實例 12 之比較性治療配方 P 相對於市售可得的 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液（比較性治療配方 R）使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0241】 將來自商業性組織銀行之屍皮樣本（Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm）切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 0、3、6、及 24 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0242】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本之米諾地爾水平。

【0243】 如上所指明進行試驗，比較本發明治療配方 Q 相對於比較性治療配方 R，並使用來自相同商業性組織銀行之不同屍皮（Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm）再次進行試驗，以比較比較性治療配方 P 相對於比較性治療配方 R。從所述試驗之結果外插得到本發明治療配方 Q 相對於比較性治療配方 P 之比較結果。

【0244】 試驗結果及外插比較結果係顯示於表 16 及 17。不同皮膚層之 3 次不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且對照組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 95%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0245】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 × 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶、表皮、真皮、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80%（70：29：1 的水/甲醇/乙酸–pH 3.3）：20%甲醇。

表 16

	時間(hr)	比較性治療配方 P (微克)	比較性治療配方 R (微克)	本發明治療配 方 Q (微克)
接收槽中 米諾地爾 累積量	6	13.7	53.2	0.9
	24	115.0	142.2	6.5
真皮	24	24.2	15.4	73.2
表皮	24	118.1	119.7	163.5
膠帶	24	31.5	64.7	67.3

表 17

分開比較本發明治療配方 Q 相對於比較性治療配方 R、及比較性治療配方 P 相對於比較性治療配方 R 之米諾地爾皮膚穿透性試驗結果

	時間 (hr)	比較性治療配方 P 與比較性治療 配方 R 之比例	本發明治療配方 Q 與比較性治療 配方 R 之比例	本發明治療配方 Q 與比較性治療 配方 P 之比例
接收槽中米 諾地爾累積 量	6	0.3	0.02	0.1
	24	0.8	0.05	0.1
真皮	24	1.6	4.8	3.0
表皮	24	0.9	1.4	1.5
膠帶	24	0.5	1.0	2.1

【0246】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊（或髮「根」），僅有穿透並通過真皮層之米諾地爾才能到達毛囊，並因而具有實際重要性。相對於比較性治療配方 R，比較性治療配方 P 及本發明治療配方 Q 加強傳送米諾地爾深入人類皮膚（即加強約 480% [針對本發明治療配方 Q] 及 160% [針對比較性治療配方 P] 進入毛球所在之真皮中），特別是至皮膚組織中，如表 17 中結果所證實。此外，採用外插法，本發明治療配方 Q 與比較性治療配方 P（微克）之試驗結果（微克）之比例證實，使用羧酸之 C_8 - C_{24} 醇酯（即乳酸鯨蠟酯）時，米諾地爾以較高穿透性進入真皮與表皮中。

實例 14

【0247】 依下文詳細說明，使用本發明之毛髮生長組成物進行小鼠毛髮生長研究。

程序：

【0248】 在類似實例 3 所述之小鼠模式中執行體內毛髮生長研究。針對各個試驗物包括五隻雌性小鼠（C3H 小鼠，Charles River Breeding Laboratories, Kingston, NY）。

【0249】 為了判定 C3H 小鼠之生長期開始的加速，自 Taconic Farms (Germantown, N.Y.) 購得年齡 6-7 週之 C3H 雌性小鼠。C3H 小鼠之毛髮生長週期具有類似之生長期、退化期、及靜止期。(Miyamoto I.; Hamada K., Journal of Dermatological Science, Volume 10, Number 1, July 1995, pp. 99-99 (1))。毛髮生長週期係顯示於表 18。

表 18

出生後週數	毛髮生長階段
第 0 週	型態發育
第 2 週	退化期
第 3 週	靜止期
第 4 週	生長期
第 6 週	退化期
第 7 週	靜止期
第 15 週	生長期

【0250】 各期係比人類之對應期短，且同步。這使 C3H 小鼠成為可用於研究藉由活性物質誘發毛髮再生活性之模式。C3H 小鼠於第 7 週至第 15 週具有一長期靜止期空窗。因此，毛髮再生研究通常於第 7 週開始，於第 15 週結束，即為期約 8 週的研究。

【0251】 小鼠飼於適當大小之飼養籠，飼於 12 小時光照-12 小時黑暗之光照週期環境控制室中，食物與水任飼供給。動物照護係以「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」, NIH Publication No. 85-23 為基準。一旦所有小鼠毛髮周期進入其延長靜止期/休止期，則將其背部區域毛髮剃除約 1.5×5 cm (Wahl Clippers 8900 Series, Blade #1086)。每組五隻雌鼠在以誘發及維持用之 2%異氟醚及 0.5 L 氧麻醉時剃毛。數據呈現實際小鼠數目因試驗期間一或數隻小鼠未注意之死亡而有不同。

生長期加速開始之判定

【0252】 研究開始時，使用短毛剪毛器在小鼠背部剃毛，直到目測判定無毛為止（面積 $2 \times 5 \text{ cm}^2$ ）。如上所述之程序準備試驗物。每天施加試驗物至小鼠之剃毛區域，每劑 0.2 ml。目測觀察毛髮生長期及毛髮覆蓋率，並一週 5 天記錄各小鼠之毛髮狀況（靜止期：毛髮生長週期之休止期-剃毛之皮膚顯示沒有深色毛球/髮根；生長期：毛囊生長，即毛囊處於毛髮生長週期之生長狀態-剃毛之皮膚顯示深色毛球/髮根）。研究日誌（或生

長期日誌) 記錄小鼠進入生長期之逐日觀察記實 (灰色皮膚, 新的毛髮生長之第一個視覺提示)。治療維持 8 週。

【0253】 治療組及治療配方選擇如下：

組	治療配方
A	未處理
B	比較性治療配方 R
C	比較性治療配方 P
D	本發明治療配方 Q

如下表 19 所示, 本發明組成物配方 Q 較比較性治療配方 R 提早約三天導致毛囊從休止狀態 (靜止期) 轉換成生長狀態 (生長期)。本發明組成物配方 Q 較比較性治療配方 R 提早約四天導致毛囊從休止狀態 (靜止期) 轉換成生長狀態 (生長期)。

表 19

生長期開始日誌

處理後持續時間	未處理	比較性治療配方 R	比較性治療配方 P	本發明組成物配方 Q
第 1 天	靜止期	靜止期	靜止期	靜止期
第 2 天	靜止期	靜止期	靜止期	生長期
第 3 天	靜止期	靜止期	生長期	生長期
第 6 天	靜止期	生長期	生長期	生長期
第 2 週	靜止期	生長期	生長期	生長期
第 3 週	靜止期	生長期	生長期	生長期
第 4 週	靜止期	生長期	生長期	生長期
第 5 週	靜止期	生長期	生長期	生長期
第 6 週	靜止期	生長期	生長期	生長期

【0254】 表 20 顯示未處理組、比較性治療配方 R、比較性治療配方 P、及本發明治療配方 Q 之生長期開始時間, 如生長期日誌所記錄。

表 20

生長期開始

組	治療配方	生長期開始（處理後天數）
A	未處理	41
B	比較性治療配方 R	6
C	比較性治療配方 P	3
D	本發明治療配方 Q	2

【0255】 表 20 之數據證實，C 組（比較性治療配方 P）之生長期較 B 組（比較性治療配方 R）早 3 天開始發生，而 D 組（本發明治療配方 Q）則早四天。C 組較未處理之 A 組早 38 天，而 D 組則早 39 天。

【0256】 各組小鼠之平均終毛覆蓋程度係由目測每週拍攝之影像判定。使用毛髮覆蓋指數來記載小鼠毛髮生長階段。片語「終毛覆蓋程度」意指觀察之治療部位被終毛覆蓋平均估計百分比。

【0257】 片語「較快終毛覆蓋程度(faster degree of terminal hair coverage)」意指於時間上較快速達成終毛覆蓋之程度。用語「平均(average)」意指各組小鼠之間的平均。用語「觀察(observe)」或「目視觀察(visual observation)」意指目測。

【0258】 接著，依據下列毛髮覆蓋評分系統，將各組按最高終毛覆蓋度至最低終毛覆蓋度之順序排名。

毛髮覆蓋評分系統

分級	敘述
0	完全沒有毛髮
1	少數幾片毛髮生長，小於¼的背部區域
2	毛髮生長覆蓋約¼的背部區域

- 3 毛髮生長覆蓋約½的背部區域
- 4 毛髮生長覆蓋多於¾的背部區域
- 5 毛髮生長完全覆蓋處理區域

【0259】 表 21 為比較性治療配方 P、比較性治療配方 R、本發明治療配方 Q、及未處理組基於不同時間點所拍攝之影像的終毛覆蓋程度之排名。

【0260】 在第 0 週（小鼠剃毛當天）拍攝的影像之目視觀察證實，在此研究階段，所有試驗組小鼠之所有終毛均已移除。

表 21

剃毛小鼠之毛髮覆蓋得分表（研究開始時每組 n=5）

週	未處理		比較性治療配方 R		比較性治療配方 P		本發明組成物處理配方 Q	
週	個別得分	平均得分	個別得分（每隻小鼠）	平均得分	個別得分（每隻小鼠）	平均得分	個別得分（每隻小鼠）	平均得分
1	0,0,0	0	0,0,0,0,0	0	2,1,2,3,3	2	1,1,1,1,1	1
2	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	0,1,1,1,2	1	2,2,2,2,2	2
3	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	3,3,3,3	3	3,3,3,3,3	3
4	0,0,0	0	1,1,1,1,1	1	4,4,5,5*	4.5	5,5,5,5,5	5
5	0,0,	0	1,1,1,1,1	1	-	-	5,5,5,5,5	5
6	0,0,0	0	1,2,3*	2	5,5,5,5*	5	5,5,5,5,5	5
7	1,1,1	1	1,4,4*	3	5,5,5,5* *	5	5,5,5,5,5	5

* 在第 4 週後犧牲一隻試驗小鼠以供組織學分析。

【0261】 表 6 中之排名證實，接受本發明治療配方 Q（含有非離子性脂質（硬脂醇醚-10）及羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯（即乳酸鯨蠟酯））處理之小鼠皮膚證實其終毛覆蓋程度遠較比較性治療配方 R（含有非離子性脂質（硬脂醇醚-10）且不含羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯（即乳酸鯨蠟酯））快。然而，

已驚人地發現，接受比較性治療配方 R 治療之新生長區域的毛髮開始掉落。而除了非離子性脂質（硬脂醇醚-10）外，尚含有羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯（即乳酸鯨蠟酯）之本發明治療配方 Q 則未顯示這種毛髮掉落的效應，並使小鼠毛髮生長最快。

實例 15

【0262】 併入本發明毛髮生長組成物之組成物係使用傳統混合技術製備，且實例配方 I 及 II 係說明於表 22。

表 22 –比較性配方 I 及本發明治療配方 II

化學名稱	比較性配方 I	本發明治療配方 II
	% (w/w)	% (w/w)
乙醇	21.00	21.00
戊二醇	4.00	4.00
甘油	12.00	12.00
檸檬酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
米諾地爾	5.07	5.07
丁基化羥基甲苯	0.10	0.10
硬脂醇醚-10	1.50	1.50
乳酸鯨蠟酯	n/a	1.50
水	50.63	49.13
聚季銨鹽-37	2.50	2.50
pH = 4.50	100.00	100.00

【0263】 依據下列程序製備比較性配方 I 及本發明治療配方 II：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一玻璃容器中。
- (2) 添加戊二醇、甘油、檸檬酸、及乳酸至容器中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。

- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-10 及乳酸乙酸鯨蠟酯。
- (6) 加熱預混合物至約 60°C，並使用磁攪拌子攪拌直到完全熔解為止，且形成均勻油相。
- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一容器中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (9) 添加聚季銨鹽 37 至第一容器中，並使用 Silverson L4RT 均質器 (Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一容器中之混合物約 5 分鐘。

實例 16

【0264】 5%米諾地爾組成物通過人類屍皮之體外皮膚滲透性。

【0265】 使用如實例 5 所述之皮膚穿透研究，評估本發明治療配方 II 相對於比較性配方 I 使米諾地爾進入不同皮膚層之穿透性。

【0266】 將來自商業性組織銀行之屍皮樣本 (Allosource, Centenia, CO，以取皮刀切至約 0.4 mm) 切割以配合玻璃擴散槽，並將皮膚架在法蘭茲槽上。將 20 微升的試驗樣本施用於在皮膚表面上。定期在 0、2、4、及 6 小時之時點，自接收室收集樣本。

【0267】 研究結束時，使用液體接收槽(PBS)之棉花棒洗滌皮膚表面。洗滌後，於全層皮膚上或於表皮及真皮之分層皮膚上進行皮膚萃取。採用 Waters 高效液相層析(HPLC)系統，依下列程序分析自接收室及自皮膚萃取所收集之樣本之米諾地爾水平。結果示於表 23。不同皮膚層之 3 次不同重覆的最終平均米諾地爾水平係以微克(μg)記述。亦執行米諾地爾質量平衡研究，且對照組及本發明配方之米諾地爾回收%均優於 95%。

米諾地爾定量之 HPLC 程序

【0268】 使用 HPLC 系統(Waters Alliance® HPLC system)，測量米諾地爾於 286 nm 下之 UV 吸收反應。使用 Luna 5 μM C18(2) 250 × 4.6-mm HPLC 管柱(Phenomenex)，使表面洗液、剝下之膠帶、皮膚（表皮/真皮）、及接收槽溶液之萃取樣本中的米諾地爾分析物與其他雜質分離。流動相為等度的 80%（70：29：1 的水/甲醇/乙酸- pH 3.3）：20%甲醇。

表 23

	時間 (hr)	比較性配方 I（微克）	本發明治療配方 II（微克）	本發明治療配方 II 與比較性配方 I 之 比例
接收槽中米諾地爾累積量	2	58.6	56.4	0.96
	4	128.8	117.1	0.91
	6	185.1	173.5	0.94
皮膚	6	67.4	138.5	2.06
膠帶	6	24.4	56.2	2.31
回收%		95.5	95.3	

【0269】 由於米諾地爾局部傳送之目標組織為處於真皮深處之毛囊（或髮「根」），僅有穿透並通過皮膚層之米諾地爾才能到達毛囊，並因而具有實際重要性。相對於比較性配方 I，含有乳酸鯨蠟酯（或羧酸之 C₈-C₂₄ 醇酯）之本發明治療配方 II 顯著加強傳送米諾地爾進入更深處之人類皮膚（即加強約 206%進入皮膚組織中），如表 23 中結果所證實。

實例 17

【0270】 併入本發明組成物之其他組成物可使用傳統混合技術（或如實例 1 所述）製備，並說明於表 24 之實例 j 至 o。

表 24

化學名稱	j % (w/w)	k % (w/w)	l % (w/w)	m % (w/w)	n % (w/w)	o % (w/w)
乙醇	21	21	53.5	30	25	15
戊二醇	--	--	--	10	3	--
丙二醇	10	10	-	1	1	5
硬脂醇醚-10	1.5	1.5	-	1	1	--
硬脂醇醚-2	2.0	2.0	--	--	--	--
硬脂酸甘油酯	--	--	-	1	0.5	-
甘油	10	10	3	10	12	10
檸檬酸	--	--	0.2	0.1	0.1	0.1
乳酸	3.0	3.0	1.2	1	2.4	3.2
米諾地爾	5.0	5.0	5	10	5	3
丁基化羥基甲苯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水	43.83	43.83	33	34.3	46.9	59.6
羧甲基纖維素	0.75	0.50	--	--	--	--
羥基乙基纖維素	--	--	1	1	1	1
乳酸 C ₁₂₋₁₅ 烷基 酯之混合物 ¹	3.0	3.0	1.5	1.5	--	--
乳酸鯨蠟酯	--	--	1.5	--	3	3
總計	100	100	100	100	100	100
黏度(cps)	13000	8650	未測量	未測量	未測量	未測量
4°C 下之物理穩 定性	穩定	穩定	未測量	未測量	未測量	未測量
40°C 下之物理穩 定性	穩定	穩定	未測量	未測量	未測量	未測量

¹ 由 Ashland (NJ, US)供應

【0271】 表 24 之實例 j 及 k 顯示該包含羧甲基纖維素及乳酸 C₁₂₋₁₅ 烷基酯之混合物的組成物在如上述之各此等溫度下儲存 1 週後，在低達 4 °C 及高達 40°C 之溫度下顯示物理穩定性（即沒有相分離）。

實例 18

【0272】 使用傳統混合技術，製備具有所選定的非離子性羥丙基甲基纖維素(HPMC)與高分子量羧甲基纖維素(CMC)之比例的本發明毛髮生長組成物。如上所述，此等組成物在儲存 1 週後顯示穩定性（在 4°C 及 40°C 下），並作為本發明治療配方 QQ、RR、及 SS 在表 25 中詳細說明。

表 25 – 本發明治療配方 QQ、RR、及 SS

化學名稱	本發明治療配 方 QQ	本發明治療配 方 RR	本發明治療配 方 SS
乙醇	21.00	21.00	21.00
丙二醇	10.00	10.00	10.00
甘油	10.00	10.00	10.00
檸檬酸	0.20	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00	3.00
米諾地爾	5.00	5.00	5.00
丁基化羥基甲苯	0.10	0.10	0.10
水	44.40	44.15	43.20
羧甲基纖維素鈉鹽	0.25	0.25	0.25
羥丙基甲基纖維素	0.75	1.00	0.75
硬脂醇醚-2	1.3	1.3	2.00
硬脂醇醚-10	1.00	1.00	1.50
乳酸肉豆蔻酯	3.00	3.00	3.00
總計	100	100	100
4°C 下之物理穩定性	穩定	穩定	穩定
40°C 下之物理穩定性	穩定	穩定	穩定

【0273】 依據下列程序各自製備本發明治療配方 QQ、RR、及 SS：

- (1) 添加乙醇至具有頂置式混合器之合適大小的第一玻璃容器中。
- (2) 添加丙二醇、甘油、檸檬酸、及乳酸至容器中，並混合該混合物約 2 分鐘。
- (3) 添加米諾地爾及 BHT 至燒杯中，並攪拌約 10 分鐘或直到溶解為止。
- (4) 慢慢加水，並混合該混合物約 2 分鐘。

- (5) 在另一個裝備加熱板及磁攪拌器之第二燒杯中，預先混合硬脂醇醚-2、硬脂醇醚-10、及乳酸乙酸肉豆蔻酯。
- (6) 加熱預混合物至約 60°C，並使用磁攪拌子攪拌直到完全熔解為止，且形成均勻油相。
- (7) 在攪拌下添加該預混合物至第一容器中含米諾地爾的水相中，並混合約 5 分鐘。
- (9) 添加 CMC 及 HPMC 至第一容器中，並使用 Silverson L4RT 均質器(Silverson, Birmingham, UK)，於 7,000 rpm 下均質化第一容器中之混合物約 5 分鐘。

實例 19

【0274】 使用本發明之毛髮生長組成物：本發明治療配方 QQ、RR、及 SS，相對於市售可得的 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液作為比較性配方 TT，進行小鼠毛髮生長研究。（測得 Walgreen 之 5%米諾地爾局部溶液之 pH 為 8.1）。

程序：

【0275】 在類似 US6419913 B1 中敘述之小鼠模式中（該專利案以引用方式併入本文中）執行體內毛髮生長研究。針對各個試驗物（即實例 1 及 2 之本發明及比較性試驗配方）包括五隻雌性小鼠（C3H 小鼠，Charles River Breeding Laboratories, Kingston, NY）。

【0276】 為了判定 C3H 小鼠之生長期開始的加速，自 Taconic Farms (Germantown, N.Y.)購得年齡 6-7 週之 C3H 雌性小鼠。C3H 小鼠之毛髮生長週期具有類似之生長期、退化期、及靜止期。(Miyamoto I.; Hamada

K., Journal of Dermatological Science, Volume 10, Number 1, July 1995, pp. 99-99 (1)). 毛髮生長週期係顯示於表 26。

表 26

出生後週數	毛髮生長階段
第 0 週	型態發育
第 2 週	退化期
第 3 週	靜止期
第 4 週	生長期
第 6 週	退化期
第 7 週	靜止期
第 15 週	生長期

【0277】 各期係比人類之對應期短，且同步。這使 C3H 小鼠成為可用於研究藉由活性物質誘發毛髮再生活性之模式。C3H 小鼠於第 7 週至第 15 週具有一長期靜止期空窗。因此，毛髮再生研究通常於第 7 週開始，於第 15 週結束，即為期約 8 週的研究。

【0278】 小鼠飼於適當大小之飼養籠，飼於 12 小時光照-12 小時黑暗之光照週期環境控制室中，食物與水任飼供給。動物照護係以「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」，NIH Publication No. 85-23 為基準。一旦所有小鼠毛髮周期進入其延長靜止期/休止期，則將其背部區域毛髮剃除約 1.5×5 cm (Wahl Clippers 8900 Series, Blade #1086)。每組五隻雌鼠在以誘發及維持用之 2%異氟醚及 0.5 L 氧麻醉時剃毛。數據呈現實際小鼠數目因試驗期間一或數隻小鼠未注意之死亡而有不同。

生長期加速開始之判定

【0279】 研究開始時，使用短毛剪毛器在小鼠背部剃毛，直到目測判定無毛為止（面積 $2 \times 5 \text{ cm}^2$ ）。如上所述製備試驗物。每天施加試驗物

至小鼠之剃毛區域，每劑 0.2 ml。目測觀察毛髮生長期及毛髮覆蓋率，並一週 5 天記錄各小鼠之毛髮狀況（靜止期：毛髮生長週期之休止期-剃毛之皮膚顯示沒有深色毛球/髮根；生長期：毛囊生長，即毛囊處於毛髮生長週期之生長狀態-剃毛之皮膚顯示深色毛球/髮根）。研究日誌（或生長期日誌）記錄小鼠進入生長期之逐日觀察記實（灰色皮膚，新的毛髮生長之第一個視覺提示）。治療維持 8 週。

【0280】 治療組及治療配方選擇如下：

組	治療配方
A	未處理
B	比較性配方 TT
C	本發明治療配方 QQ
D	本發明治療配方 RR
E	本發明治療配方 SS

【0281】 如下表 27 所示，本發明治療配方 QQ、RR、及 SS 各自較比較性治療配方 TT 提早約四天導致毛囊從休止狀態（靜止期）轉換成生長狀態（生長期）。

表 27—生長期開始日誌

處理後 持續時間	未處理	本發明治療 配方 QQ（微 克）	本發明治療配 方 RR（微 克）	本發明治療 配方 SS	比較性配方 TT
第 1 天	靜止期	靜止期	靜止期	靜止期	靜止期
第 2 天	靜止期	生長期	生長期	生長期	靜止期
第 3 天	靜止期	生長期	生長期	生長期	靜止期
第 6 天	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期
第 2 週	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期
第 3 週	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期
第 4 週	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期
第 5 週	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期
第 6 週	靜止期	生長期	生長期	生長期	生長期

【0282】 表 28 顯示未處理組、比較性治療配方 TT、及本發明治療配方 QQ、RR、及 SS 之生長期開始，如生長期日誌所記錄。

表 28
生長期開始

組	治療配方	生長期開始（處理後天數）
A	未處理	42
B	比較性配方 TT	6
C	本發明治療配方 QQ	2
D	本發明治療配方 RR	2
E	本發明治療配方 SS	2

【0283】 表 28 中之數據證實 C 組（試驗配方 2）之生長期較 B 組（試驗配方 1）早 4 天開始發生。C 組較未處理之 A 組早 40 天。

【0284】 各組小鼠之平均終毛覆蓋程度係由目測每週拍攝之影像判定。使用毛髮覆蓋指數來記載小鼠毛髮生長階段。片語「終毛覆蓋程度」意指觀察之治療部位被終毛覆蓋平均估計百分比。

【0285】 片語「較快終毛覆蓋程度(faster degree of terminal hair coverage)」意指於時間上較快速達成終毛覆蓋之程度。用語「平均(average)」意指各組小鼠之間的平均。用語「觀察(observe)」或「目視觀察(visual observation)」意指目測。

【0286】 接著，依據下列毛髮覆蓋評分系統，將各組按最高終毛覆蓋度至最低終毛覆蓋度之順序排名。

毛髮覆蓋評分系統	
分級	敘述
0	完全沒有毛髮

- 1 少數幾片毛髮生長，小於¼的背部區域
- 2 毛髮生長覆蓋約¼的背部區域
- 3 毛髮生長覆蓋約½的背部區域
- 4 毛髮生長覆蓋多於¾的背部區域
- 5 毛髮生長完全覆蓋處理區域

【0287】 表 29 為試驗配方 1、試驗配方 2、及未處理組基於不同時間點所拍攝之影像的終毛覆蓋程度之排名。

【0288】 在第 0 週（小鼠剃毛當天）拍攝的影像之日視觀察證實，在此研究階段，所有試驗組小鼠之所有終毛均已移除。

表 29 -剃毛小鼠之毛髮覆蓋得分表（研究開始時每組 n=5）

週	未處理		比較性配方 TT		本發明治療 配方 QQ		本發明治療 配方 SS		本發明治療 配方 RR	
	毛髮覆蓋得分		毛髮覆蓋得分		毛髮覆蓋得分		毛髮覆蓋得分		毛髮覆蓋得分	
	每隻小鼠	平均	每隻小鼠	平均	每隻小鼠	平均	每隻小鼠	平均	每隻小鼠	平均
1	0,0,0,0,0	0	0,0,0,0,0	0	1,1,1,0.5,0.5	0.8	1,1,1,0.5,0.5	0.8	0.5,0.5,1,1,1	0.8
2	0,0,0,0,0	0	0,0,0,0,1	0.2	1,1,1.5,1,0.5	1.0	2,1,1.5,1,0.5	1.2	1,1,1,1,1.5	1.1
3	0,0,0,0,0	0	0,0,1,1,2	0.8	2,3,4,4,4	3.4	5,3,4,3,3	3.6	3,3,3,4,5	3.7
4	0,0,0,0,0	0	0,1,1,2,2	1.2	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5
5	0,0,0,0,0	0	0.5,1,2,2,4	1.9	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5
6	0,0,0,0,1	0.2	1,3,4,4,5	3.4	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5
7	0,0,0,0,1	0.2	2,4,4,5,5	4	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5	5,5,5,5,5	5

【0289】 表 29 中之排名證實，接受本發明治療配方 QQ、RR、及 SS（含有乳酸肉豆蔻酯）處理之小鼠皮膚證實其終毛覆蓋度遠較比較性配方 TT 快。

實例 20

【0290】 配方實例 p 至 v 為併入本發明組成物之組成物。實例 p 至 v 之組成物包含選定比例的非離子性羥丙基甲基纖維素(HPMC)及高分子量羧甲基纖維素(CMC)，並可使用傳統混合技術（或如實例 18 所述）製備，並說明於表 30，且依上述儲存穩定性之定義，顯示儲存 1 週後之穩定性分析（在 4℃ 及 40℃ 下）。

表 30 –儲存 1 週後之溫度穩定性分析

化學名稱	p % (w/w)	q % (w/w)	r % (w/w)	s % (w/w)	t % (w/w)	u % (w/w)	v % (w/w)
乙醇	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
丙二醇	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
甘油	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
檸檬酸	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
米諾地爾	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
丁基化羥基甲 苯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
水	44.40	44.40	44.40	44.40	44.40	44.40	43.90
羧甲基纖維素 鈉鹽(CMC) ¹	0.25	0.33	0.50	0.67	1.00	0.00	0.75
羥丙基甲基纖 維素(HPMC) ²	0.75	0.67	0.50	0.33	0.00	1.00	0.75
硬脂醇醚-2	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
硬脂醇醚-10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
乳酸肉豆蔻酯	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
總計	100	100	100	100	100	100	100
4℃ 下之物理 穩定性	穩定	穩定	穩定	不穩定	不穩定	穩定	穩定
40℃ 下之物理 穩定性	穩定	穩定	穩定	穩定	穩定	不穩定	穩定
HPMC 相對於 CMC 之比例	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 2	0 : 1	1 : 0	1 : 1
黏度*	3433 cps	5933 cps	7266 cps	12100 cps	23800 cps	1050 cps	17000 cps

總濃度	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50
-----	------	------	------	------	------	------	------

* 使用 Brookfield RV 測量（轉軸 4、轉速 6 RPM，在 25°C±1°C 下溫度平衡 1 分鐘）

1 Aqualon CMC 7HF PH, Ashland, Wilmington, DE, USA

2 Methocel E 10M, Dow Chemical, Miland, MC, USA

【0291】 表 30 顯示實例 p 至 r 及 v，其具有之 HPMC 與 CMC 之比例分別為 3：1、2：1、及 1：1，其所提供之組成物在如上述之各此等溫度下儲存 1 週後，在低達 4°C 及高達 40°C 之溫度下具有物理穩定性（即沒有相分離）。表 30 進一步證實 HPMC 與 CMC 之比例低於 1：1 或大於 10：1 時，如實例 s 至 u（HPMC 與 CMC 之比例分別為 1：2、0：1、及 1：0），儲存 1 週後，在 4°C 及 40°C 下皆無法提供物理穩定性。

實例 21

【0292】 實例 20 之配方實例 p 至 v 之組成物於儲存 7 週後再分析穩定性。實例 20 之實例 p 至 v 之配方係重現於表 31 中，包括依上述儲存穩定性之定義儲存 7 週後之穩定性分析（在 4°C 及 40°C 下）。

表 31 –儲存 7 週後之溫度穩定性分析

化學名稱	p % (w/w)	q % (w/w)	r % (w/w)	s % (w/w)	t % (w/w)	u % (w/w)	v % (w/w)
乙醇	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
丙二醇	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
甘油	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
檸檬酸	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
米諾地爾	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
丁基化羥基甲苯	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
水	44.40	44.40	44.40	44.40	44.40	44.40	43.90
羧甲基纖維素鈉 鹽(CMC) ¹	0.25	0.33	0.50	0.67	1.00	0.00	0.75

羥丙基甲基纖維素(HPMC) ²	0.75	0.67	0.50	0.33	0.00	1.00	0.75
硬脂醇醚-2	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30	1.30
硬脂醇醚-10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
乳酸肉豆蔻酯	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
總計	100	100	100	100	100	100	100
4°C 下之物理穩定性	穩定	不穩定	不穩定	不穩定	不穩定	穩定	不穩定
40°C 下之物理穩定性	穩定	穩定	穩定	穩定	穩定	不穩定	穩定
HPMC 相對於 CMC 之比例	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 2	0 : 1	1 : 0	1 : 1
黏度*	3433 cps	5933 cps	7266 cps	12100 cps	23800 cps	1050 cps	17000 cps
總濃度	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50

* 使用 Brookfield RV 測量（轉軸 4、轉速 6 RPM，在 25°C±1°C 下溫度平衡 1 分鐘）

1 Aqualon CMC 7HF PH, Ashland, Wilmington, DE, USA

2 Methocel E 10M, Dow Chemical, Miland, MC, USA

【0293】 表 31 顯示實例 p，其具有之 HPMC 與 CMC 之比例為 3 : 1，其所提供之組成物在如上述之各此等溫度下儲存 7 週後，在低達 4°C 及高達 40°C 之溫度下具有物理穩定性（即沒有相分離）。表 31 進一步證實 HPMC 與 CMC 之比例低於 3 : 1 或大於 10 : 1 時（如實例 q 至 v），儲存 7 週後，在 4°C 及 40°C 下皆無法提供穩定性。

實例 22

【0294】 實例 22 之配方實例 i 至 ix 為併入本發明組成物之組成物。此等實例 i 至 ix 包含一元醇及二元醇，其總濃度大於總組成物之 36% (w/w)（由於乳酸烷基酯濃度較高〔即大於總組成物之以重量計 1%〕），並可使用傳統混合技術（或如實例 1 所述）製備。此等實例 i 至 ix 係詳細說明於表 32 及 33 中。

表 32

化學名稱	i % (w/w)	ii % (w/w)	iii % (w/w)	iv % (w/w)	v % (w/w)
乙醇	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
丙二醇	20.0	20.0	20.0	10.0	0.0
甘油	5.0	5.0	--	10.0	20.0
檸檬酸	--	--	0.11	0.11	0.11
乳酸	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
米諾地爾	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0
丁基化羥基甲苯	0.1	0.1	0.10	0.1	0.1
水	32.65	32.45	37.29	37.29	37.29
羥基丙基甲基纖維素 (hypromellose)	0.75	0.75	1.00	1.00	1.00
硬脂醇醚-10	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
乳酸 C ₁₂₋₁₅ 烷基酯之混 合物 ¹	3.0	3.0	--	--	--
乳酸肉豆蔻酯	--	--	3.0	3.0	3.0
尿囊素		0.2			
總計	100	100	100	100	100
4°C 下之物理穩定性	穩定 澄清	穩定 澄清	穩定	穩定	輕微朦 朧； 穩定
室溫 25°C 下之物理穩 定性	穩定	穩定	穩定	穩定	輕微朦 朧； 穩定
40°C 下之物理穩定性	穩定 澄清	穩定 澄清	穩定 澄清	穩定 澄清	物理性分 離
黏度(cps)	980	880	1980	1680	1320
濁度(NTU)	0.906	1.04	1.54	1.13	7.8
相對介電常數指數	0.215	0.217	0.167	0.178	0.194

¹ 由 Ashland (NJ, US)供應

表 33

化學名稱	vi % (w/w)	vii % (w/w)	viii % (w/w)	ix % (w/w)
乙醇	21	26	21	30
丙二醇	20.0	20.0	15.0	10.0
甘油	--	--	5.0	10.0
檸檬酸	0.11	0.11	0.2	--
乳酸	3.0	3.0	3.0	3.0

米諾地爾	5.0	5.0	5.0	5.0
丁基化羥基甲苯	0.1	0.1	0.1	0.1
水	46.29	41.04	45.2	37.4
羥基丙基甲基纖維素 (hypromellose)	1.0	1.0	1.0	1.0
硬脂醇醚-10	0.5	0.75	1.5	0.5
乳酸肉豆蔻酯	3.0	3.0	3.0	3.0
總計	100	100	100	100
4°C 下之物理穩定性	穩定	穩定	穩定	穩定
25°C 下 6 個月之物理穩定性	朦朧	朦朧	朦朧，	穩定澄清
40°C 下之物理穩定性	穩定 朦朧	穩定-朦朧	物理性分離	穩定澄清
黏度(cps)	1020	1340	880	1680
濁度(NTU)	66.5	35.2	41.5	1.13
相對介電常數指數(RI)	0.112	0.138	0.118	0.178

【0295】 表 32 顯示實例 i 至 iv 為「澄清(clear)」及「穩定(stable)」。表 32 進一步顯示實例 i 至 iv 具有之濁度小於 6 NTU。至於實例 v，表 32 顯示混合結果—即濁度大於 6 時，吾等在 4°C 及 25°C 下得到輕微朦朧及穩定，在 40°C 下得到物理性分離。表 33 顯示實例 vi 至 viii 係不穩定且朦朧，其中在各例中，濁度係高於 10 NTU。實例 ix 為穩定且澄清，其濁度低於 6 NTU。表 33 進一步顯示具有 RI（如上述定義）大於 0.15 之組成物（即實例 ix [RI = 0.178]，與實例 vi 至 viii [RI 分別等於 0.112、0.138、及 0.118] 相反）觀察到為「澄清」組成物。

【符號說明】

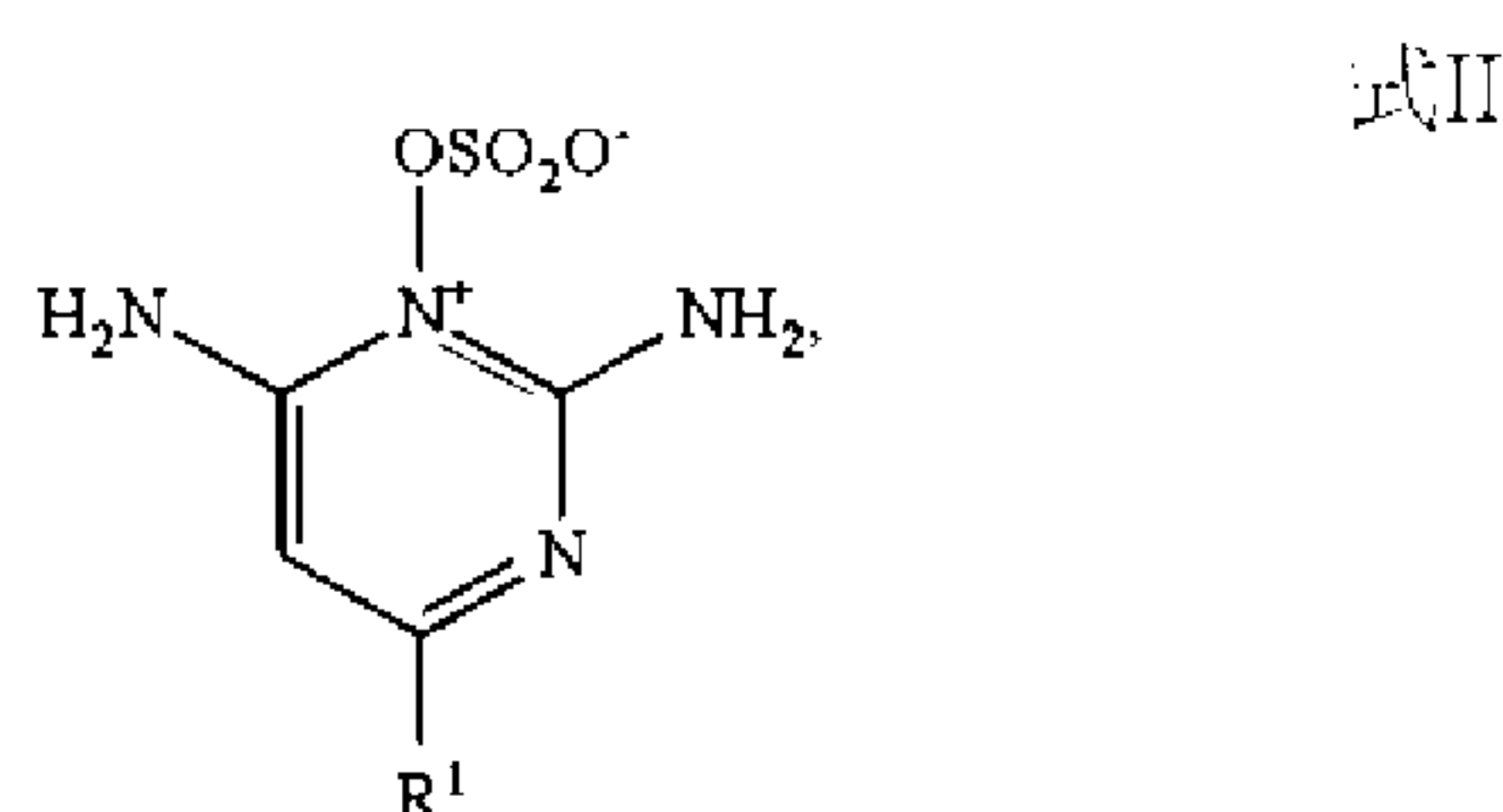
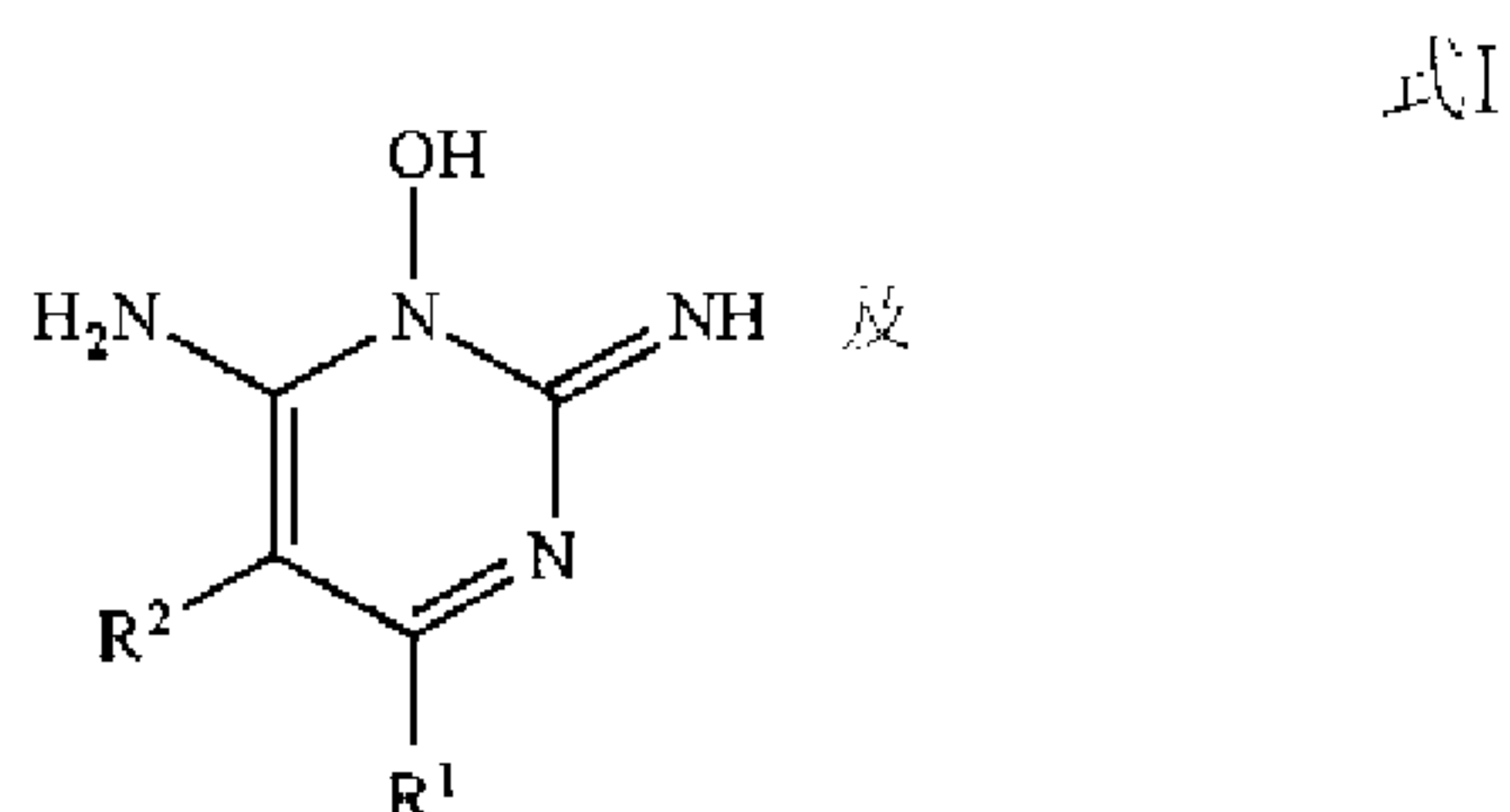
無

申請專利範圍

1. 一種澄清組成物，其包含：

a. 液體囊泡，其包含：

i. 一或多種由式 I 或 II 代表之毛髮生長或毛髮再生化合物：



及其混合物，其中 R^1 為氫或 $-N(R^3)(R^4)$ ，各 R^3 及 R^4 係個別選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級芳烷基、及低級環烷基，且 R^3 及 R^4 合在一起可為雜環部份，其係選自由下列所組成之群組：氮丙啶基、吡啶基、吡咯啶基、N-六氫吡啶基、六氫氮呋基、七亞甲基亞胺基、八亞甲基亞胺基、嗎啉基、及 4-低級烷基哌啶基，各該雜環部份在碳原子上附接 0 至 3 個低級烷基、羥基、或烷氧基之取代基，且其中 R^2 係選自由下列所組成之群組：氫、低級烷基、低級烯基、低級烷氧烷基、低級環烷基、低級芳基、低級芳烷基、低級烷芳基、低級烷芳烷基、低級烷氧芳烷基、及低級鹵芳烷基；其互變異構物、及其藥理學上可接受的酸加成鹽；及

ii. 以總組成物之重量計自 1.5% 至 3% 之羧酸的 C_{12} - C_{18} 醇酯，其中該羧酸為乳酸；

b. 可選地，黏度改質劑；及

c. 醫藥上可接受的局部載劑，其包含：

- i. 自 10 至 60%的一元醇；
- ii.自 4 至 40%的至少一種二元醇；及
- iii.水；

其中該一元醇及該二元醇之總濃度為以總組成物重量計自 20%至 80%，使得該組成物為澄清，且其中該液體囊泡係懸浮於該醫藥上可接受的液體載劑內。

2. 如請求項 1 之組成物，其中該一元醇係選自乙醇、丙醇、異丙醇或其混合物。
3. 如請求項 1 之組成物，其中該二元醇係選自丙二醇、丁二醇、戊二醇或其混合物。
4. 如請求項 1 之組成物，其中該組成物包含 0.1 重量%至 15 重量%的米諾地爾(minoxidil)或其醫藥上可接受的鹽。
5. 如請求項 4 之組成物，其中該組成物包含 0.5 重量%至 10 重量%的米諾地爾或其醫藥上可接受的鹽。
6. 如請求項 1 之組成物，其中該醫藥上可接受的載劑包含米諾地爾或其醫藥上可接受的鹽。
7. 如請求項 1 之組成物，其中該羧酸之 C_{12} - C_{18} 醇酯為乳酸鯨蠟酯。
8. 如請求項 1 之組成物，其中該羧酸之 C_{12} - C_{18} 醇酯為乳酸肉豆蔻酯。
9. 如請求項 1 之組成物，其中該羧酸之 C_{12} - C_{18} 醇酯為乳酸 C_{12} - C_{15} 乳酸烷基酯之混合物。
10. 如請求項 1 之組成物，其中該組成物進一步包含聚氧乙烯 C_4 - C_{26} 脂肪醚。
11. 如請求項 1 之組成物，其中該組成物進一步包含聚氧乙烯 C_{10} - C_{18} 脂肪醚。

12. 如請求項 10 之組成物，其中該組成物包含自 0.1 重量%至 15 重量%的該聚氧乙烯 C₄-C₂₆ 脂肪醚。
13. 如請求項 1 之組成物，其中該黏度改質劑係選自聚四級銨鹽、泊洛沙姆(poloxamer)、纖維素或纖維素衍生物、天然或合成膠或其混合物。
14. 如請求項 13 之組成物，其中該組成物由 Brookfield RV、於轉軸 4、轉速 6 RPM 下測得之黏度為自 50 cps 至 30000 cps。
15. 如請求項 14 之組成物，其中該組成物由 Brookfield RV、於轉軸 4、轉速 6 RPM 下測得之黏度為自 100 cps 至 10000 cps。
16. 如請求項 14 之組成物，其中該組成物具有 10 或更高的剪切稀化性指數。
17. 如請求項 1 之組成物，其中該液體囊泡係非磷脂質液體囊泡。
18. 如請求項 1 之組成物，其中該組成物係可穩定儲存的。
19. 如請求項 1 之組成物，更包含一或多種增溶酸或其混合物。

圖式

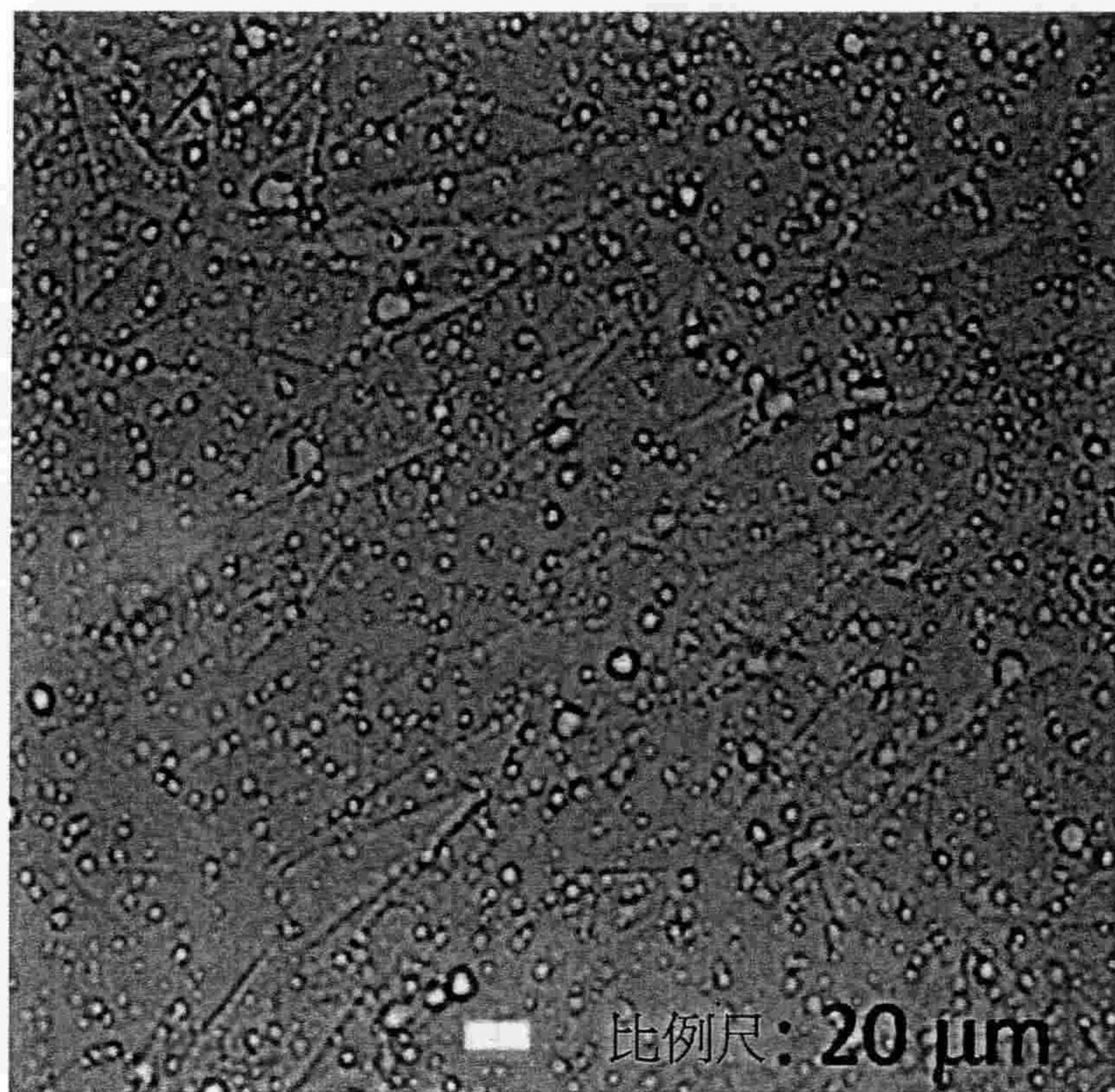


圖1

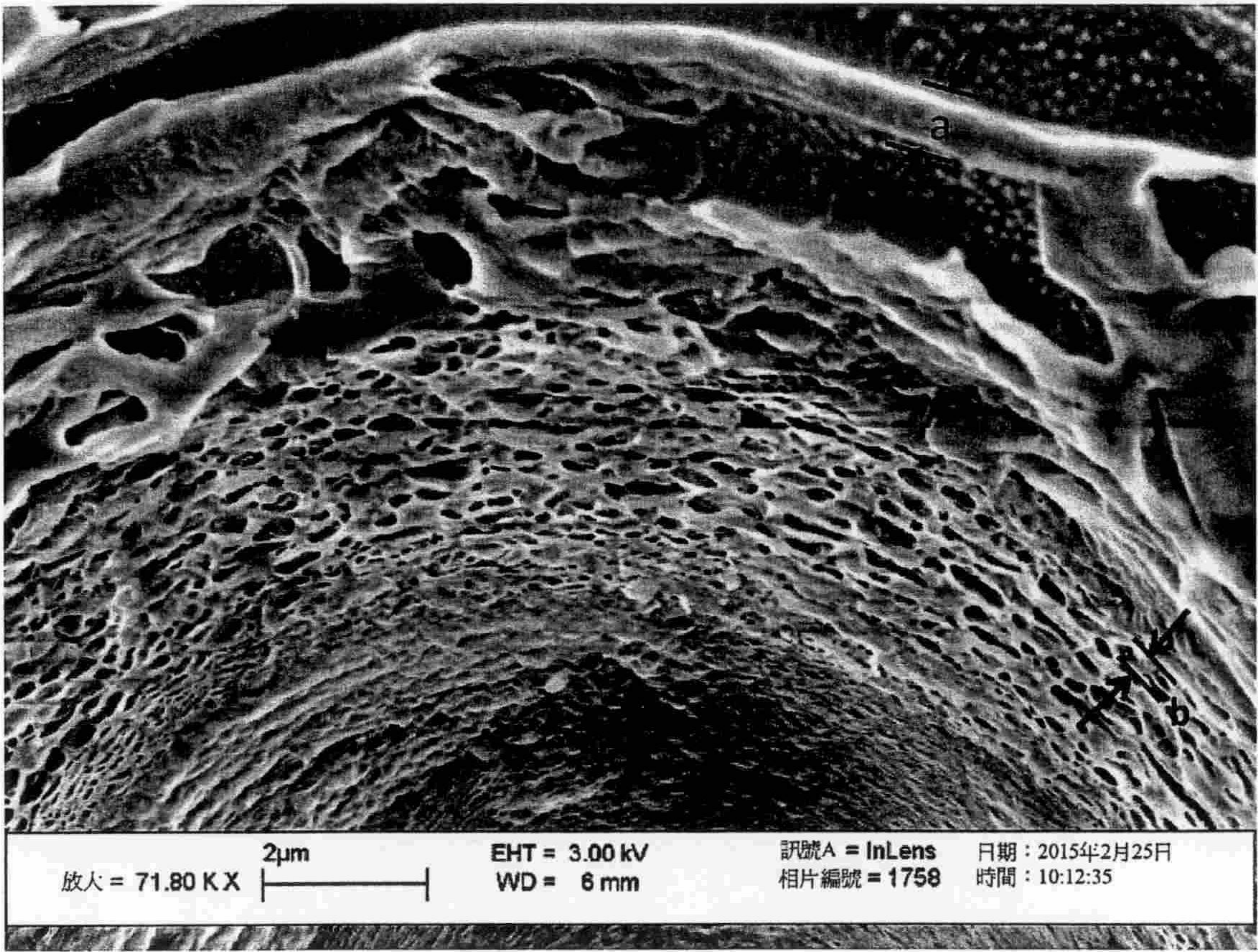


圖2