



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046183 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 13

(21) 申请号 200980120401. 8

(22) 申请日 2009. 06. 17

(30) 优先权数据

0811053. 8 2008. 06. 17 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/050687 2009. 06. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02010/004303 EN 2010. 01. 14

(73) 专利权人 伊莱亚斯·布拉斯

地址 英国西萨塞克斯郡

(72) 发明人 伊莱亚斯·布拉斯

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

11243

代理人 钟晶 钟海胜

(51) Int. Cl.

A61K 31/704 (2006. 01)

A61P 17/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1117380 A, 1996. 02. 28, 说明书第 1 页最

后 2 段, 实施例 .

CN 1112020 A, 1995. 11. 22, 权利要求 1.

CN 101039679 A, 2007. 09. 19, 权利要求 1.

CN 1424112 A, 2003. 06. 18, 说明书第 2 页第 1 行, 倒数第 8-9 行, 最后一行, 第 3 页第 1 行 .

Elise A. Olsen, MD, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. 《J AM ACAD DERMATOL》. 2005, 第 52 卷 (第 2 期), 301-311.

审查员 吴亚男

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

用于治疗脱毛的组合物

(57) 摘要

一种用于治疗或预防导致脱发的疾病的组合物, 其包含强心苷作为有效成分。

1. 地高辛或洋地黄的流浸膏在制备用于治疗或预防导致脱发的病症或疾病的药物中的应用。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,所述地高辛或洋地黄的流浸膏用于制备用于治疗或预防脱毛症或稀毛症的药物。

3. 根据权利要求 2 所述的应用,所述地高辛或洋地黄的流浸膏用于制备用于治疗或预防斑秃的药物。

4. 根据权利要求 3 所述的应用,所述地高辛或洋地黄的流浸膏用于制备用于治疗或预防与伴 X 染色体的显性疾病、常染色体显性或常染色体隐性病因相关的斑秃的药物。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述地高辛或洋地黄的流浸膏以每克药物 0.001mg ~ 25mg 的量包含在所述药物中。

6. 根据权利要求 5 所述的应用,其中,所述地高辛或洋地黄的流浸膏以每克药物 0.04mg ~ 2mg 的量包含在所述药物中。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述地高辛或洋地黄的流浸膏是所述药物中唯一的活性成分。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述地高辛或洋地黄的流浸膏与至少一种其他活性成分同时给药。

9. 根据权利要求 8 所述的应用,其中,所述药物还包括至少一种选自由下列所组成的组中的组分:类固醇、吡啶系化合物、抗真菌药、抗炎药和冷却或止痒药。

10. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述地高辛或洋地黄的流浸膏以隔离的形式包含在所述药物中。

11. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述药物还包括环糊精。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述药物适合于局部给药至病人。

13. 根据权利要求 12 所述的应用,其中,所述药物为软膏剂、洗剂、糊膏剂、冻胶剂、凝胶剂、奶油冻、喷雾剂、泡沫剂、气溶胶剂或粉末剂的形式。

14. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述药物适合于口服给药至病人。

15. 根据权利要求 14 所述的应用,其中,所述药物为片剂、锭剂、分散剂、混悬剂或胶囊剂的形式。

16. 根据权利要求 15 所述的应用,其中,所述药物为包衣片剂、小胶囊、或口含片的形式。

17. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述药物每天两次给药至病人。

18. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的应用,其中,所述药物还包括至少一种选自由下列所组成的组中的组分:矿物补充剂、维生素补充剂、精油、香料、色素、防腐剂 and 皮肤吸收增强剂。

用于治疗脱毛的组合物

[0001] 本发明涉及包含强心苷的组合物,其用于治疗或预防脱毛病症或疾病。

[0002] 脱毛是一种极其普遍的病症,据估计约有 20-25% 的人群患有某种类型的脱毛病(hair loss disorder)。虽然脱毛在成年男性中较为常见,但脱毛病也影响妇女和儿童。虽然大多数脱毛病本身不会损害个体的健康,但很多患者都表现包括焦虑和抑郁在内的相关心理问题。

[0003] 虽然脱毛病很普遍,但却鲜有有效的治疗手段。有用于恢复毛发,特别是对于头皮的外科治疗。然而,这些手段令人痛苦、昂贵,而且会遭受与任何创伤手术相关的固有风险。而且,毛发恢复手术一般需要病人具有至少一些稠密的毛发生长区域,以用于移植或重新分配到身体的其他区域。更进一步地,外科治疗很少用于斑秃患者,在斑秃患者中,经常发生毛发自发性再生长后再次脱落。

[0004] 因而,脱毛组合物对于那些患有脱发症的人来说是一个诱人的主题。已经有人宣称一些列已有的治疗在斑秃的治疗中取得了部分成功。各种已有的治疗可以分为几类,其包括非特异性免疫抑制剂例如皮质类固醇或 UVA 治疗、接触性皮炎诱导剂、特异性免疫抑制剂例如环孢菌素、非特异性刺激剂和其他治疗手段例如替代治疗和试验治疗。

[0005] 非特异性免疫抑制剂如皮质类固醇通过模拟由肾上腺产生的甾体类激素以抑制炎症而起作用。根据病症的严重程度,可以通过病灶内注射将皮质类固醇局部给药至受感染区域,或者通过注射或口服药物系统给药。虽然通常用局部皮质类固醇治疗斑秃,但很少有证据证明它们促进毛发的再生长。Porter 和 Burton (Br. J. Dermatol. 1971 :85, 272-273) 报道的研究已证明皮质类固醇的病灶内给药在斑秃的治疗中比较有效,其显示在 11 病人中注射己曲安奈德的 34 个位点中的 33 个获得了毛发的再生长,在 17 个病人中注射曲安奈德的 25 个位点中的 16 个获得了毛发的再生长,这种影响持续了约 9 个月。但是病灶内的皮质类固醇给药最适用于治疗有限范围内的斑片状脱毛和表面敏感的位点例如眉毛,并且注射部位的皮肤萎缩是一贯的副作用。系统的皮质类固醇给药在一些斑秃患者中获得了毛发的再生长。但是,研究显示,仅有 30-47% 的病人表现出显著的毛发再生长,并且因而在多数病人中获得的响应不足以让患者冒与长期治疗相关的风险。

[0006] UVA 射线治疗和甲氧沙林 (8-methoxypsoralen) (一种刺激剂和免疫调节剂) 的组合也已经被用于治疗脱毛症。但是,由于所需的治疗频率、潜在的危险性副作用和低成功率,这种通常被称为 PUVA 的治疗方法不受欢迎。而且,治疗后的复发率很高,并且通常可能会导致高累积的 UVA 剂量的持续治疗。

[0007] 接触性皮炎诱导剂的作用机理是敏化免疫系统。最初施用低水平的药物并调整至建立反应为止。用于治疗斑秃的接触性皮炎诱导剂包括二硝基氯苯 (DNCB)、二苯基环丙烯酮 (DPCP) 和方形酸二丁酯 (SADBE)。对这些治疗的评价得出结论为响应率的范围很宽,据报道为 9-87% (Rokhsar 等. J Am Acad Dermatol 1998 :39 :751-761)。常见有包括严重的皮炎和枕部和 / 或颈部的淋巴结病在内的副作用。

[0008] 用于治疗脱毛症的特异性免疫抑制剂包括环孢菌素和他克莫司 (FK506)。这些药物通过抑制 T 细胞的活化而起作用。虽然环孢菌素的结果表明某种疗效,但副作用是一个

重要的考虑,并且结果通常可能不会让患者冒相关的风险。

[0009] 非特异性刺激剂通过干扰皮肤中细胞的分化并通过刺激免疫细胞活性造成损伤而起作用。已经用于治疗斑秃的刺激剂包括蒽蒽、碘、驱虫豆素、巴豆油、辣椒和二羟基蒽酚。但是,关于蒽蒽的研究结果显示了低水平的功效,一项开放的研究证实仅在18%的病人中有显著的再生长。而且,毛发的染色限制了蒽蒽在金发病人中的使用。

[0010] 替代治疗例如精油和针灸,以及试验和理论治疗例如细胞因子、生物制品、脱敏化、口服耐受和基因治疗,已经各自用于治疗脱毛症,并取得了不同程度的成功。

[0011] 最近的研究显示,一种被称为卵泡细胞移植 (follicular cell implantation) 的技术在治疗脱发病中可能是有效的,在该技术中,从病人取出真皮乳头细胞,在实验室增殖然后注射到受影响的区域,19 名病人中的 11 名显示了毛发再生长。但是,该技术处于开发的早期阶段,到目前为止的结论是基于非常少的病人,这使得难以评价这种治疗的有效性。

[0012] 目前已知的所有的脱毛治疗都需要长期的规律的使用以确保获得任何有效的结果。在上面的治疗中,很多需要健康护理专业人员给药并具有潜在危险的副作用。目前,很少有可以自行给药的脱毛组合物在脱毛的治疗或预防中显示出临床疗效。米诺地尔或 3- 羟基 -2- 亚胺基 -6-(1- 哌啶基) 嘧啶 -4- 胺是一种血管扩张药物,其被发现在用于治疗高血压时具有促进毛发生长的副作用。米诺地尔促进毛发生长的机制还不是很清楚,尽管已经假定其可能是由于增加了对于毛囊的供血量。尽管米诺地尔在促进毛发生长中显示了某种功效,但认为其对少于 60% 的病人有效,并且目前还没有迹象表明哪些病人最有可能响应。

[0013] 非那雄胺在治疗脱毛中也显示了某种功效。非那雄胺是 5α - 还原酶抑制剂,它通过阻断睾酮转化为活性的 5α - 二氢睾酮 (DHT) 型起作用, 5α - 二氢睾酮水平的提高与脱发相关联。研究显示了在约 50% 的病人中的有效性,其副作用包括报道的勃起功能障碍和男性乳房发育症 (gynecomastia)。而且,没有显示非那雄胺用于妊娠年龄的妇女,这是因为它能导致未出生胎儿的生育缺陷。

[0014] 报道称草酸盐在治疗脱毛病中显示了功效。国际专利申请 W094/15574 公开了 I A 族或 II A 族金属的草酸盐可以用于预防脱毛并能刺激生长;加拿大专利号 888689 公开了一种组合物用于治疗头皮抗脱发的用途,该用途需要使用含有香柠檬油、水和亚铁盐包括草酸亚铁 (即 VIII 金属盐) 的乳剂。但是,现有技术中记载的草酸盐例如草酸钙表现为晶体,它能刺穿和强烈地刺激皮肤,这使得草酸盐不适用于某些病人。

[0015] 因此,尽管该领域活跃的研究和大量推荐的活性成分,但仍需要在广泛的人群中显示功效并具有最低限度的副作用的脱毛组合物。而且,对于上面描述的每种组合物,均需要长期的治疗,一般约 4 个月的连续治疗后显示结果。此后,依靠所述组合物的连续使用以维持任何获得的有益的效果,一旦治疗停止,已经获得的毛发生长经常会脱落。因此,这些脱毛组合物需要持续使用,表明其是昂贵的治疗手段。此外,目前使用的所有的用药模式都对表现轻症型病症的病人较为有效,但对于已经患有大范围脱毛的病人则效果欠佳。总之,已知的脱毛组合物昂贵、疗效有限并具有潜在的损伤性副作用。由此,还有待研究更有效的用于治疗 and 预防脱毛疾病的组合物。

[0016] 本申请人发现,在用于治疗和预防脱毛的组合物中,强心苷是高效的活性成分。

[0017] 因此,本发明的第一个方面是提供一种包含强心苷作为有效成分的组合物,其用

于治疗或预防导致脱毛病症 (condition) 或疾病 (disorder)。

[0018] 该组合物优选包括用于治疗或预防脱毛症的有效量的强心苷。所述强心苷可以从天然来源中分离,并优选在引入所述的组合物之前进行纯化,以使得所述组合物包含基本上纯的形式的强心苷。

[0019] 能导致脱毛的疾病或病症包括遗传和先天性脱毛症、稀毛症、拔毛发癖、头癣、静止期脱发、再生期脱发、念珠形发、结节性脆发病、涉及毛发或头皮的感染例如真菌感染、涉及毛发或头皮的侵染 (infestation)、内分泌病症例如甲状腺机能亢进、甲状腺机能减退和糖尿病、狼疮、激素分泌失调例如作为多囊性卵巢综合症的结果、以及皮脂腺囊肿。

[0020] 优选地,所述的组合物用于治疗或预防脱毛或稀毛症,更优选用于治疗斑秃。

[0021] 本文所使用的术语“脱毛症”用于指毛发脱落的疾病,其包括但不限于斑秃、男性或女性模型斑秃、雄性基因秃 (alopecia androgenetic)、全部脱发、全身脱毛、部分脱发 (alopecia partialis)、须疮脱发 (alopecia barbae)、瘢痕性脱毛 (alopecia cicatricial)、匍行性脱毛 (alopecia areata ophioides)、弥散型斑秃 (alopecia areata diffusa)、网状斑秃 (reticular alopecia areata)、反向斑秃 (inverse alopecia areata)、先天性脱毛、药物诱导的脱毛、粘蛋白性脱毛、边缘性脱毛、雄激素性脱毛 (androgenetic alopecia)、牵引性脱毛和梅毒性脱毛。

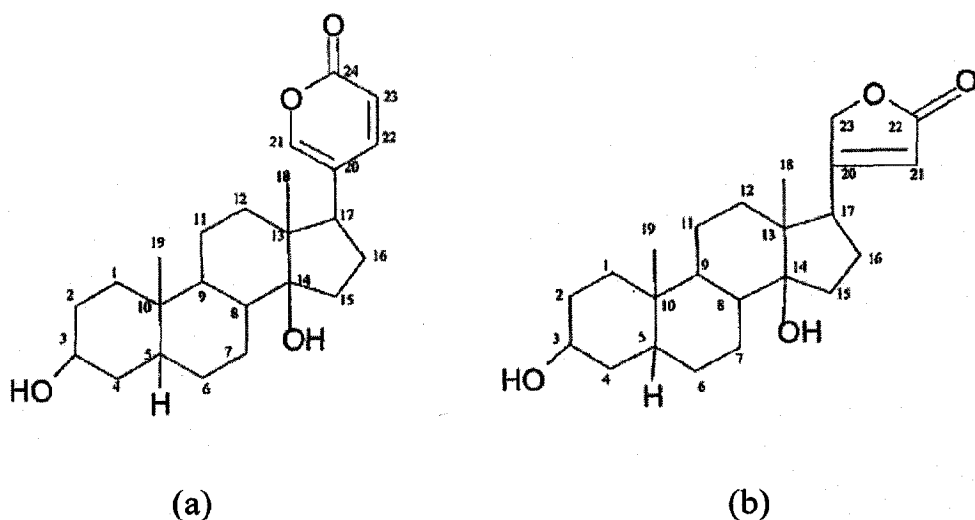
[0022] 斑秃是一种无瘢痕炎性脱毛疾病,其自身表现为许多种形式,一般导致斑片状的脱毛区域和毛发的变稀。斑秃一般导致平滑、圆形或椭圆形的光秃区域。随着疾病的发展,最初的一个或两个斑片的大小可能扩大和 / 或随后形成其它脱发的斑片。斑秃多数发生于头皮,但身体上任何含有毛发的区域也可能受到影响。虽然普遍接受的假设为斑秃是 T 细胞介导的自身免疫病症,其可能发生于有遗传因素的个体,但斑秃的病理生理学仍是未知的。未知的环境触发例如情绪紧张、身体创伤或者病原体被认为与遗传因素一起造成了这种病症。斑秃可能自行退化,变成慢性或散发性扩展。对于慢性的危险因素包括广泛的介入因素、青春期前开始、先天性过敏症和外周头皮的介入因素 (匍行性脱发)。目前,对于斑秃没有永久的治疗手段,并且没有临床上证实的用于诱导缓解的治疗。迄今为止的研究不能解释多数病人中疾病的恶化和触发的机制。即使脱发多年后,每个患有斑秃的人都可能重新长出毛发,并且自发性的再生长也可能发生。但是,这种再生长不是永久的。

[0023] 具体地,所述的组合物可用于治疗或预防与伴 X 染色体显性疾病 (X-linked dominant disorder)、常染色体显性或常染色体隐性疾病相关的斑秃。

[0024] 强心苷是一组苷类,其对于心肌具有正性肌力作用,其特征是由具有连接于 C-17 位的 α , β - 不饱和和内酯环的甾核组成的糖苷配基。已经鉴定出超过 200 种天然的强心苷。虽然强心苷通常由植物源例如洋地黄 (*Digitalis purpurea*) 或铃兰 (*Convallaria majalis*) 获得,但它们还大量存在于蔗蟾 (*Bufo marinus*) 的毒腺中。

[0025] 以 C-17 位的内酯环为特征,将强心苷分为两种主要的类型。蟾蜍二烯羟酸内酯是含有双不饱和的六元内酯环 (α -吡喃酮) 的 C24 化合物,而卡烯内酯是包含不饱和的丁内酯环的 C23 化合物。图 1 表示典型的蟾蜍二烯羟酸内酯和卡烯内酯。

[0026]



[0027] 图1- 主要类别的强心苷 (cardenolide) : (a) 蟾蜍二烯羟酸内酯和 (b) 卡烯内酯。

[0028] 作为正性肌力药,强心苷通过影响肌肉组织的收缩性发挥作用,其作为药品主要用于增加心肌的收缩力并调节心跳。它们的作用机制是完全确定的,包括抑制质膜 Na^+/K^+ -ATP 酶,导致细胞间的 K^+ 和 Ca^{2+} 水平发生变化。

[0029] 在医学实践中,以在心肌中产生适宜程度的酶抑制(一般为30%)的量给药洋地黄糖苷。当肌肉细胞膜由于强心苷的作用去极化时,还有较少的未抑制的 Na^+/K^+ -ATP酶用于肌肉收缩后 Na^+/K^+ 平衡的恢复。由于高的 $[\text{Na}^+]_i$,未被强心苷抑制的剩余 Na^+/K^+ -ATP酶会增加它们的离子转运速度。虽然 Na^+/K^+ 离子梯度的恢复需要的时间比每个 Na^+/K^+ -ATP酶都存在时更长,但由于肌肉细胞需要对下一次触发神经脉冲的准确响应,所述的梯度必须恢复。

[0030] 这种滞后造成了 $[\text{Na}^+]_i$ 的暂时增加。 $[\text{Na}^+]_i$ 的这种暂时增加导致 Ca^{2+} 通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 离子通道转移至细胞。所述的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 离子通道允许 Na^+ 离开细胞交换 Ca^{2+} , 或者 Ca^{2+} 离开细胞交换 Na^+ , 这取决于占优势的 Na^+ 和 Ca^{2+} 的电化学梯度 (Blaustein 1974)。由此, 由强心苷引起的 Na^+/K^+ -ATP 酶抑制导致了 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换的部分逆转, 使得细胞内 Ca^{2+} 增加, 随后引起肌肉的收缩。

[0031] 当洋地黄糖苷的浓度达到毒性剂量时,酶抑制接近 60%,从而使 Na^+ 和 K^+ 的转运降低到如下程度:在下次去极化和收缩循环之前,舒张期期间的正常的离子跨膜梯度不会恢复。然后,持续增加的 $[\text{Na}^+]_i$, 进而使 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加了这些分子的心肌毒性作用,即心律失常。

[0032] 洋地黄糖苷代表一类非常重要的用于治疗心衰的药物,但其具有治疗指数窄的缺点,因此它们必须在连续的监测血浆药物水平的严格监控下给药。由于仅很小的 $[Na^+]_i$ 变化就会导致收缩力的巨大变化 (Lee 1985),所以 Na^+/K^+ -ATP 酶在治疗剂量的抑制是它们的正性肌力作用。

[0033] 本文所使用的术语“强心苷”包含天然的强心苷类和它们的类似物。用于本发明的组合物的强心苷类可以依照美国药典标准从天然源例如紫花洋地黄中提取纯化,或者通过已知的方法合成,例如 Simbi 和 Heerden (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997) 所描述的方法。优选地,强心苷以基本上纯的形式包含在所述的组合物中。优选地,强心苷的纯度至少为 95% 重量,优选为至少 96% 重量的纯度,优选为至少 97% 重量的纯度,优选为至少 98%

重量的纯度,优选为至少 99%重量的纯度。

[0034] 用于本发明的组合物的适宜的强心苷包括但不限于洋地黄毒苷、地高辛、洋地黄皂苷、海葱次苷A、海葱次苷B、甲基海葱次苷A、夹竹桃苷、奥多诺苷A、奥多诺苷H、黄花夹竹桃次苷B和毒毛花苷G。

[0035] 优选地,所述的强心苷由植物提取物获得。当从天然源提取时,由于来源于植物产品的粗提物使得存在于所述提取物中的活性成分的量难以评估,所以,所述强心苷优选基本不含有粘质。而且,植物来源的粗提物需要更多量的非活性组合物成分,从而增加了生产成本。

[0036] 优选的强心苷来源于洋地黄(毛地黄)属,即洋地黄毒苷、地高辛和洋地黄皂苷。也可以应用地格普拉图(Digipuratum),其是一种均匀强度的标准化提取物。

[0037] 优选地,所述的组合物基本不含有草酸盐。草酸盐可能存在于由其提取强心苷的植物中,草酸盐会刺穿和强烈的使皮肤恶化和刺激皮肤,因而使其成为所述组合物中不希望的成分。

[0038] 可以选择地,所述的强心苷可以是合成的。合成的强心苷可以通过任何合适的路线进行合成。

[0039] 强心苷可以是所述组合物中唯一的活性成分。所述活性成分优选以包含一种以上的活性化合物的半固体或半液体的形式存在。一般来说,所述活性成分以 0.001mg/g ~ 25mg/g 重量存在于洗剂或软膏剂中,但优选约为 0.04mg/g-2mg/g 重量。但所述活性成分的量可以根据个体的情况发生变化,即是否可以防止最初的或进一步的脱毛或者是否会促进再生长。

[0040] 任选地,强心苷可以和至少一种活性成分同时给药,即所述组合物可以进一步包含在治疗脱毛病或与之相关的症状中显示疗效的辅助化合物。优选地,所述组合物可以包含至少一种选自类固醇、吡啶系化合物、抗真菌药、抗炎药和冷却剂或止痒药组成的组。

[0041] 有报道称,减少雄激素、雌激素和表皮生长因子(EDG)的产生可用于治疗或预防脱毛。因此,可以任选地将可以阻断或抑制激素或与脱发相关的因子的类固醇加入所述的组合物。例如,5 α -还原酶抑制剂阻断睾酮转化为活性的5 α -二氢睾酮(DHT)型,并且已经用于脱毛病的治疗。用于减少这些化合物和因子产生或抑制它们的类固醇包括睾丸内酯、孕烯醇酮、脱氢表雄酮(DHEA) 薯蓣皂苷元、螺内酯、非那雄胺和他莫西芬。

[0042] 吡啶系化合物例如吡啶、褪黑素、N-[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]乙酰胺、粪臭素和吡啶-3-甲醇(indole-3-carbinol);某些生物黄酮素例如槲皮素、甲基查耳酮;以及抗炎脂肪酸例如 TES TRIOLATE 或 PX-13 也被证实能用于治疗脱毛,因此这些化合物可以加入到本发明的组合物中。

[0043] 已证明抗真菌物质也能用于治疗脱毛。所以,所述组合物可以包括抗真菌物质。合适的抗真菌物质包括唑类抗真菌药例如酮康唑、咪康唑、克霉唑、益康唑、白呋唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑(isavuconazole)、雷夫康唑、博沙康唑、伏立康唑和特康唑(terconazole);多烯类抗真菌药例如那他霉素、龟裂杀菌素、菲律宾菌素、制霉菌素、两性霉素B和坎底辛;烯丙胺类例如特比萘芬、阿莫罗芬、萘替芬和布替萘芬;棘球白素抗真菌药例如阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净;以及其他已知的抗真菌药例如苯甲酸与角质层分离剂的组合、环吡酮、氟胞嘧啶、灰

黄霉素、龙胆紫卤普罗近托萘酯 (gentian violet haloprogin tolnaftate)、十一碳烯酸和茶树油。所述唑类抗真菌药是特别有用的,因为它还可以抑制睾酮的合成,这种功能还可用于治疗或预防脱发上面所描述的病症疾病。

[0044] 抗炎药在减少炎症和疼痛方面有效,并且还有对于脱发病症有附带的作用。适用于本发明的组合物的抗炎药包括但不限于 2- 芳基丙酸 (普鲁芬)、水杨酸盐、芳基烷酸、N- 芳基邻氨基苯甲酸 (灭酸)、吡唑烷衍生物、昔康类、COX-2 抑制剂、磺苯胺和其他已知的抗炎药例如甘草黄酮和 ω -3 脂肪酸。最优选包含作为抗炎药的布洛芬。

[0045] 止痒药或成分是一种温和的止痛剂,可以将其加入到所述的组合物中以降低相关的副作用例如刺激或瘙痒。这种成分包括但不限于氧化锌 (炉甘石)、薄荷醇 (menthol)、苯酚和樟脑。

[0046] 强心苷可以以隔离的形式包含在组合物中,即所述的组合物可以包含能与强心苷形成包合物的分子以控制活性成分的输送,例如所述的组合物可以包含环糊精。

[0047] 优选地,所述组合物适宜局部给药至病人。本发明所关注的组合物包括用于局部施用到人类头皮和 / 或皮肤的组合物。用于该目的的常规的组合物的形式包括软膏剂、洗剂、糊膏剂、冻胶剂 (jelly)、凝胶剂 (gel)、奶油冻 (mousse)、喷雾剂、泡沫剂、气溶胶剂、粉末剂和其他类似的组合物形式。

[0048] 因此,所述组合物还可以包括适宜的载体或稀释剂。适宜的载体或稀释剂可以是水溶性的和 / 或醇溶性的,可以包括粘性基质以使在使用时将所述的组合物保持在原位。用作载体以形成洗剂的合适的稀释剂包括水和低级醇或多元醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇、甘油或丙二醇。可以采用石蜡成分和乳剂基质以形成霜剂或软膏剂。所述的载体可以包含其他常规的载体或稀释剂,例如葡萄糖、乳糖、玉米淀粉、淀粉糊、阿拉伯树胶、明胶、甘露醇、三硅酸镁、马铃薯淀粉、尿素、角蛋白或胶体二氧化硅。

[0049] 术语“软膏剂”包括含有油水溶性的乳剂基质的霜剂,例如羊毛脂、凡士林、乙二醇、甘油及其它。

[0050] 所述的组合物可以是脂质体制剂或液体乳剂或溶于常规的溶剂中,所述的溶剂例如乙腈、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、醇类例如丙醇及其它。

[0051] 任选地,所述的组合物可以进行改变以适于病人口服。用于此目的的常规的组合物形式包括片剂、包衣片剂、小胶囊、口含片、锭剂、分散剂、混悬剂和胶囊剂及其他类似的已知组合物形式。

[0052] 可以选择地,所述的组合物可以进行改变以适于胃肠道外给药。胃肠道外给药的常规途径包括静脉内、肌内、病灶内、动脉内、皮下、皮内、经皮、经粘膜和吸入及类似的已知途径。优选地,所述的组合物通过肌内或病灶内途径。

[0053] 所述的组合物还可以进一步包括至少一种选自如下组成的组中的成分:矿物补充剂、维生素补充剂、精油、香料、色素、防腐剂和皮肤吸收增强剂。

[0054] 用于所述组合物的矿物补充剂包括但不限于铁、锌、铜、镁和钙及其组合。

[0055] 用于所述组合物的适宜的维生素补充剂包括但不限于维生素 A (视黄醇), B 族维生素例如维生素 B1 (硫胺素)、维生素 B2 (核黄素)、维生素 B3 (烟酸)、维生素 B5 (泛酸)、维生素 B6 (吡哆醇、吡哆醛或吡哆胺)、B7 (生物素)、B9 (叶酸) 和 B12 (钴胺素), 维生素 C (抗坏血酸), 维生素 D (钙化醇), 维生素 E (生育酚) 和维生素 K (叶绿素蛋白酮

(phyllochinone)) 及其组合。

[0056] 用于本发明组合物的合适的精油包括但不限于茉莉油、茶树油和柠檬油。

[0057] 用于本发明组合物的合适的香料包括薄荷醇、苯甲醇、丁香酚、苯氧基乙醇、棕榈酸异丙酯、豆蔻酸异丙酯、水杨酸苄酯、水杨酸苯乙酯、百里香酚、水杨酸异戊酯、聚乙二醇辛基苯基醚表面活性剂 (triton X-100surfactant)、苯甲酸、苯甲酸苄酯、水杨酸甲酯、苯酚、油酸、己酸或西维因。

[0058] 用于本发明组合物的合适常规色素包括但不限于酒石黄、喹啉黄、日落黄、苋菜红、食用胭脂红、赤藓红、红 2G、阿洛拉红 AC、原蓝 V、靛蓝胭脂红、亮蓝 FCF、快绿 FCF、绿 S 和氧化铁。

[0059] 用于本发明组合物的合适防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸酯类例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、季铵盐 -15、甲基氯异噻唑啉酮和丁基氨基甲酸碘代丙炔酯 (IPBC) 和天然的防腐剂例如柠檬油。

[0060] 所述组合物还可以进一步含有皮肤吸收增强剂,以促进所述组合物通过病人皮肤的吸收。用于本目的的合适的皮肤吸收增强剂包括 1,5-戊二醇、N-十二烷基-2-吡咯烷酮及其乙酸酯类似物、脂肪酸例如油酸、萜烯、酯类例如豆蔻酸异丙酯、呋喃并色酮和呋喃并色酮类似物、烟酸甲酯、MSM-癸基甲基亚砷、二甘醇、柠檬酸、丙酮酸、苯氧基乙醇、二乙二醇单乙基醚 (transcutol)、磷脂酰胆碱、中链甘油三酯油 (MCT 油) 和水。

[0061] 可以采用任何将有效量的组合物输送到病人受影响区域的方式,将所述的组合物给药至病人受影响的区域。优选地,将所述的组合物局部施用到病人受影响的区域,其可以是头皮或另外的身体表面。优选地,将所述的组合物每天 1-3 次给药至受影响的区域,最优选为一天两次。任选地,也可以每天单独使用洗发香波形式的所述组合物用于治疗所述病症,或者与局部给药联合。

[0062] 施用的频率以及施用的时间可以根据个体的客观情况有所变化。例如,所述的脱毛组合物可以作为立即冲洗干净的香波应用,或者作为施用到受影响区域并使其渗透到皮肤中一段时间的洗剂、洗发香波、软膏剂或凝胶剂应用。所述的软膏制剂特别适用于面部例如眉毛或胡须,而所述的喷雾制剂优选适用于弥散型的脱毛例如男性或女性模式脱毛或者静止期脱毛。脂质体制剂适用于所有类型的脱毛,但尤其适用于病人没有任何毛发的情况,例如严重斑秃、全部脱发和全身脱毛的病例。

[0063] 每种病例中,都推荐规律地使用所述毛发治疗组合物并维持一段时间,以达到预防脱毛和 / 或刺激再生长的具体目的。

[0064] 本发明将通过仅以下面的实施例进行说明的方式进行描述。

[0065] 实施例 1

[0066] 作为洗剂或喷雾剂用于给药的本发明组合物制备如下:

[0067]	地高辛	0.025% w/w
[0068]	布洛芬	2% w/w
[0069]	乙醇	30% w/w
[0070]	丙二醇	10% w/w
[0071]	甘油	5% w/w
[0072]	纯化水	至 100%

[0073] 实施例 2

[0074] 作为洗剂或喷雾剂用于给药的本发明组合物制备如下：

[0075]	Digipuratum 标准提取物	2.2% w/w
[0076]	布洛芬	5% w/w
[0077]	乙醇	30% w/w
[0078]	丙二醇	10% w/w
[0079]	甘油	5% w/w
[0080]	聚山梨酯	1% w/w
[0081]	纯化水	至 100%

[0082] 实施例 3

[0083] 作为洗剂或喷雾剂用于给药的本发明组合物制备如下：

[0084]	洋地黄的流浸膏 (5% W/V)	5% w/w
[0085]	95° 乙醇	25% w/w
[0086]	防腐剂	0.3% w/w
[0087]	香料	0.05% w/w
[0088]	桦木焦油	5% w/w
[0089]	聚山梨酯 80	1% w/w
[0090]	柠檬酸 10%	qs
[0091]	去离子水	至 100%

[0092] 采用足够量（其中，qs 代表“足够量”）的柠檬酸将所述组合物的 pH 值调节至 5.5。

[0093] 实施例 4

[0094] 作为喷雾制剂用于给药的基质组合物采用下列物质制备：纯化水、库拉索芦荟胶 (aloe vera gel)、水解大豆蛋白、甘油、丙二醇、聚山梨酯 20、尿囊素、(维生素 B 复合物)、泛醇、B5、B6、B12、重氮烷基咪唑脲 (diazolinylidnyl urea)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、寡糖、多糖和香料。将强心苷活性成分地高辛以 0.04% w/v 的量加入到所述组合物中以制备本发明的脱发组合物。上面所述组合物也可以采用海葱次苷 A 作为活性成分进行制备。

[0095] 实施例 5

[0096] 作为冷却洗剂（止痒剂）或喷雾剂用于给药的本发明组合物制备如下：

[0097]	薄荷醇	75gm
[0098]	水杨酸	75gm
[0099]	滑石粉	7.5kg
[0100]	氧化锌	7.5kg
[0101]	甘油	5L
[0102]	乙醇	20L
[0103]	水	20L

[0104] 将强心苷活性成分地高辛 (0.04% w/v) 加入到所述基质组合物中以制备本发明的脱毛组合物。

[0105] 实施例 6

[0106] 根据本发明的水包油型乳剂组合物制备如下：

[0107]	地高辛	0.025% w/w
[0108]	布洛芬	3% w/w
[0109]	环糊精	2% w/w
[0110]	乳化蜡	9% w/w
[0111]	白凡士林	15% w/w
[0112]	液体石蜡	6% w/w
[0113]	苯氧基乙醇	1% w/w
[0114]	去离子水	至 100%

[0115] 实施例 7

[0116] 作为冷却洗剂给药的本发明组合物制备如下：

[0117]	地高辛	0.04% w/w
[0118]	炉甘石	15% w/w
[0119]	氧化锌	5% w/w
[0120]	膨润土	3% w/w
[0121]	柠檬酸钠	0.5% w/w
[0122]	液体苯酚	0.5% w/w
[0123]	甘油	5% w/w
[0124]	纯化水	至 100%

[0125] 实施例 8

[0126] 作为洗剂或喷雾剂用于给药的本发明的组合物制备如下：

[0127]	强心苷 (Digipuratum)	1.4% w/v
[0128]	布洛芬	2% w/w
[0129]	乙醇	30% w/w
[0130]	丙二醇	10% w/w
[0131]	甘油	5% w/w
[0132]	聚山梨酯	1% w/w
[0133]	纯化水	至 100%

[0134] 实施例 9

[0135] 作为洗发香波用于给药的本发明组合物采用 2% w/v 量的洋地黄流浸膏与下列的组合进行制备：去离子水、月桂醇醚硫酸钠、椰油酰胺丙基甜菜碱、椰油基二乙醇酰胺 (cocamide DEA)、十二烷基硫酸钠、硬脂酸乙二醇酯、小麦寡糖、水解小麦蛋白、丝氨酸化合物 (silk amino acids)、椰油基二甲基铵羟丙基水解毛发角蛋白、泛醇、毛发角蛋白氨基酸、羟丙基甲基纤维素、芦荟提取物、洋菝葜、番泻叶、酸模、蛇麻花和桦树提取物、聚山梨酯 20、甲氧基肉桂酸辛酯、DMDM 海因、丁基氨基甲酸碘代丙炔酯、柠檬酸、香料和 EDTA 四钠。

[0136] 实施例 10

[0137] 作为洗发香波用于给药的本发明组合物采用 2% w/v 量的洋地黄浸膏与下列的组合进行制备：去离子水、月桂醇醚硫酸钠、椰油酰胺丙基甜菜碱、椰油基二乙醇酰胺 (cocamide DEA)、十二烷基硫酸钠、硬脂酸乙二醇酯、小麦寡糖、水解小麦蛋白、丝氨酸化

合物、椰油基二甲基铵羟丙基水解毛发角蛋白、泛醇、毛发角蛋白氨基酸、羟丙基甲基纤维素、芦荟提取物、洋菰、番泻叶、酸模、蛇麻花提取物、桦树 (brich) 和白薑花 (white ginger)、聚山梨酯 20、甲氧基肉桂酸辛酯、DMDM 海因、丁基氨基甲酸碘代丙炔酯、柠檬酸、香料和 EDTA 四钠。

[0138] 实施例 11

[0139] 根据本发明的乳化软膏制备如下：

[0140]	强心苷 (Digipuratum)	2.75% w/v
[0141]	强心苷 (地高辛)	0.025% w/w
[0142]	水杨酸	2% w/w
[0143]	白凡士林	46% w/w
[0144]	液体石蜡	20% w/w
[0145]	乳化蜡	至 100%

[0146] 实施例 12

[0147] 根据本发明的乳化软膏制备如下：

[0148]	强心苷 (地高辛)	0.04% w/w
[0149]	磷脂	2% w/w
[0150]	氧化锌	15% w/w
[0151]	氢氧化钙	0.045% w/w
[0152]	油酸	0.5% w/w
[0153]	杏仁油	32% w/w
[0154]	羊毛脂	8% w/w
[0155]	纯化水	至 100%

[0156] 病例研究 1- 拔毛癖

[0157] 将实施例 1 的组合物作为洗剂每天两次施用于一名患有拔毛癖的 19 岁女性的头皮。在该研究的病人中,反复自己拔掉头皮的头发已经导致了称为拔毛癖的病症,其中受影响的毛囊被堵塞并包含柔软的、变形的肿胀的头发。

[0158] 在开始的 10-12 周的治疗中,观察到被称为“毫毛”的金黄色的柔软头发在头皮上生长。连续进行每天两次的局部施用,直到在整个头皮区域完全建立了再生长。最显著的是,在没有施用所述洗剂但与施用所述组合物的区域相邻的头皮的区域也建立了头发的再生长。

[0159] 病例研究 2- 女性模式脱发

[0160] 将实施例 3 的喷雾剂组合物与实施例 10 的洗发香波组合物联合用于治疗一名患有路德维希 II 级女性模式脱发的 39 岁高加索女性。在头皮的顶部和中心,头发的稀疏明显。此前采用的已知脱发组合物治疗已经导致了严重的副作用,在脸上和头皮上出现了严重的皮疹。

[0161] 在模式脱发的早期阶段,毛囊变小并产生了小的毫毛。这些变小的毛囊可以被潜在地重新活化从而产生完全的终端毛发。

[0162] 将实施例 3 的组合物作为喷雾剂每天两次直接施用到患病区域,实施例 10 的组合物作为香波每天使用。病人对于所述组合物耐受良好,没有报道明显的过敏反应并且没有

刺激。

[0163] 经过 10 周的治疗后,注意到了脱发的减少。经过 24 周的治疗后,注意到了再生长,已有的变小的头发恢复,以及剩余的头皮头发看起来以更健康并且头发密度增加。再生长模式缓慢、稳定。

[0164] 病例研究 3- 损伤性脱发

[0165] 将实施例 1 的组合物以洗剂的形式每天施用于长有黑人头发 (Negroid hair) 的 38 岁女性的头皮。该女性表现出由于发型设计特别是过度使用直发剂造成的损伤性脱发。沿着头发的锋线显著可见 5-10cm 的受影响区域。每天使用两次所述的组合物,连续 12 个月。

[0166] 在所述每天治疗开始后 14-48 周观察到再生长的迹象。获得的再生长缓慢但是连续的。

[0167] 病例研究 4- 雄激素性脱发

[0168] 将实施例 3 的喷雾剂组合物每天 3 次施用到一名 34 岁男性的头皮,其呈现 Norwood/Hamilton 级别 III - IV, 头皮的顶部和中心明显稀疏。此外,每天使用实施例 9 的洗发香波。病人对所述组合物耐受良好,即使在高水平施用也没有出现刺激的迹象。治疗持续 12 个月,在 16 周后观察到最初的无色素毫毛的再生长以及在 12 个月阶段时头发密度显著改善和再生长明显。

[0169] 病例研究 5- 斑秃 (65% 的严重性)

[0170] 将实施例 1 的组合物用于治疗一名约 45 岁的患有严重斑秃 (65% 的严重性) 的女性。脱发开始时在病人表现为单一的限定范围的全秃、在头皮上的平滑的斑片并且更多的脱发斑片迅速显现。六个月之内,有大量的秃片,并且其尺寸和数量持续增加。开出的药物组合物没有改变该病症的进程,并且三年之后,斑秃向全部脱发 (头皮区域表现多达 75% 并且在眉毛上有可见的脱毛迹象) 稳定发展。

[0171] 将实施例 1 所述强心苷组合物作为洗剂每天三次局部施用到受影响区域。病人对于所述的组合物耐受良好,即使在高水平应用时也没有刺激或反应的迹象。

[0172] 治疗持续 32 周。治疗第四周时病人形成了两个新的脱发斑片,但在治疗 9 周后观察到最初的无色素毫毛的再生长。在约 26 周时,在眉毛上获得了完全的再生长,治疗周期结束时获得了 100% 的头皮头发再生长。

[0173] 病例研究 6- 斑秃 (90% 的严重性)

[0174] 将实施例 1 的洗剂组合物用于治疗一名患有严重斑秃 (90% 严重性) 的 52 岁女性。从所述的病症最初开始两年后,斑秃向全部脱发 (约 95% 的头皮区域的严重性,并且在两个眉毛上均有有可见的脱毛斑迹象) 稳定发展。面部、身体和阴毛 (public hair) 的毛发明显稀少。

[0175] 将所述强心苷组合物作为洗剂每天两次施用到受影响的区域,并且每天使用实施例 10 的洗发香波。治疗持续 60 周的周期,从施用洗剂 40 周后开始中断并持续两周。病人对于所述组合物耐受良好,即使在高水平应用时也没有刺激或反应的迹象。

[0176] 在治疗第九周观察到了最初的再生长,并观察到了无色素毫毛的生长。面部、身体和阴毛的毛发最先显示出再生长的迹象。进展在约 24 周时停止,将洗剂增加至每天 3 次。更高水平施用约 4 周后,看起来头发生长加速,并且该施用持续到 60 周,此时获得了完全的

头皮头发生长。

[0177] 病例研究 7- 须疮脱发

[0178] 将实施例 12 的乳化软膏剂组合物用于治疗一名表现为须疮脱发的 27 岁高加索男性。在该受试者的胡须 (beard) 区域发展了两个约 4×4cm 的对称脱毛斑片。病人的髭须 (moustache) 区域未受影响。将所述的组合物局部施用到受影响的区域, 每天 2-3 次, 持续治疗 16 周后实现了脱毛斑片的完全恢复。

[0179] 病例研究 8- 斑秃和须疮脱发

[0180] 将实施例 1 和 12 的组合物用于治疗一名患有斑秃和须疮脱发的 44 岁高加索男性。该病人的头皮上呈现有 5 个周长为从 8×5cm 到 3×3cm 的斑片。该病人的胡须上还有两个脱毛斑片, 每个斑片测量约为 5×4cm, 并且在髭须上有脱毛迹象。

[0181] 所述的组合物均每天施用两次。将实施例 12 的乳化软膏剂组合物施用到胡须的受影响区域, 而将实施例 1 的洗剂施用到头皮的受影响区域。约 7-8 周后, 在胡须区域观察到新的毫毛形式的最初再生长, 16 周后在胡须和髭须上实现了完全的再生长。连续每天治疗 28 周后实现了头皮区域的完全的再生长。

[0182] 病例研究 9- 斑秃

[0183] 将实施例 1 和 9 的组合物用于治疗一名患有斑秃的 45 岁的高加索女性, 其在一年内迅速发展为全身脱毛, 体毛显著消失。此前开出的药物没有阻止该病症的发展。

[0184] 将实施例 1 的强心苷组合物作为洗剂施用于病人的头皮和眼眉区域, 一天三次, 采用实施例 9 的洗发香波组合物用于清洗头皮, 一天一次。

[0185] 自面部和身体的毛发开始表现再生长迹象开始的三个月内, 观察到了毛发再生长的迹象。此后, 头皮上观察到了微细的无色素型毛发, 经过短暂的毫毛循环后, 其最后生长为最终型头发。

[0186] 该受试者连续进行了局部施用, 直至约 18 个月后获得了完全的头皮毛发再生长, 从使用所述的组合物 30 周和 60 周时分别中断 2 周。

[0187] 病人对于所述的洗剂和香波制剂耐受良好, 没有注意到过敏反应或皮肤刺激的迹象。

[0188] 病例研究 9- 念珠形发

[0189] 将实施例 8 和 10 的强心苷组合物用于治疗一名 18 岁的高加索女性的念珠形发。病人表现出典型的念珠形发症状: 弥散型脱发和一串珠状外观的残留削弱的毛发纤维。念珠形发是一种罕见的疾病, 最常见为常染色体显性特性的遗传, 其特征是稀疏、干燥和 / 或脆弱的毛发, 这种毛发通常在长度达到数英寸前断裂。这种毛发缺少光泽并可能存在脱发斑片区域。另一个常见的症状是毛囊周围鼓起的斑点 (丘疹) 的外观, 其可能覆盖有棕色的外壳或鳞屑 (毛囊周角化过度病)。在显微镜下观察时, 发干就像一串均匀间隔的珠子。在念珠形发中, 通常在头皮的后部和颈部观察到脱毛, 头的前部相对未受影响。在该病例中, 病人注意到她周期性地表现出自发的毛发的部分再生长, 其随后脱落。此前开出的药物没有阻止脱发或获得显著的再生长。

[0190] 将实施例 8 的洗剂组合物局部施用到头皮和眉毛区域, 每天两次; 同时每两天用实施例 10 的洗发香波清洗头发。

[0191] 在治疗的第 12 周观察到了最初的再生长, 伴有微细的无色素的毫毛的生长。治疗

持续直到 34 周后获得了完全的再生长。治疗停止后 12 个月时,新的再生长的毛发没有脱落。

[0192] 所述头皮头发的整体病症和外观(其特征是粗糙、干燥和/或脆弱的头发,这种毛发通常在长度达到数英寸前断裂)得到了极大的改善,并且整体的头皮头发的质量、长度和密度都得到了极大的改善。

[0193] 很明显,所述包含强心苷的组合物在治疗由于各种病症或疾病引起的脱发中是有效的。虽然本文所描述的强心苷组合物的作用方式还不完全明了,但认为强心苷可能通过增加受影响的毛囊的血流量而对毛发再生长具有积极的作用。但本发明人已经发现,即使采用上述的组合物治疗结束后,在很多病例中都保持了毛发的生长,这与常规的通过增加血流量起作用的治疗不同。而且,在病例研究 1 中注意到,没有直接施用所述组合物的区域也建立了再生长。因此,认为本发明的强心苷可能通过抑制天然底物结合到参与炎症过程的受体或酶而具有次级的免疫调节作用,其可以系统性地作用而恢复正常的免疫功能。