

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 18/20 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580044539.6

[43] 公开日 2007年12月12日

[11] 公开号 CN 101087568A

[22] 申请日 2005.12.21

[21] 申请号 200580044539.6

[30] 优先权

[32] 2004.12.22 [33] US [31] 60/639,082

[86] 国际申请 PCT/US2005/046098 2005.12.21

[87] 国际公布 WO2006/069048 英 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.22

[71] 申请人 吉莱特公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 J·P·亨利 吴杏玫 D·山德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 任宗华

权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

减少毛发生长

[57] 摘要

可以通过将皮肤加热至足以延迟毛发生长但不改变毛发生长周期的温度来减少毛发的生长。

1. 一种减少哺乳动物毛发生长的方法，所述方法包括：

选择哺乳动物身上毛发依照生长周期生长并且希望减少所述毛发生长的皮肤区域；和

在不改变所述毛发生长周期的情况下，将所述皮肤区域加热至足以延迟所述毛发生长的温度。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至低于 55℃ 的温度。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至介于 40℃ 和 50℃ 之间的温度。

4. 如权利要求 2 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至少一分钟。

5. 如权利要求 1 所述的方法，其中在七天内进行至少两次所述加热。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其中使用结合到剃刮装置中的加热器实现所述加热。

7. 如权利要求 1 所述的方法，其中使用激光器实现所述加热。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中使用不包括冷却元件的装置实现所述加热。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述装置为激光器。

10. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述装置为与照射之前涂覆到皮肤表面上的纳米壳联合使用的红外光源。

11. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述毛发响应雄性激素刺激生长。

12. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述皮肤区域位于人的脸部。

13. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述皮肤区域位于人的腋窝处或腿部。

14. 如权利要求 1 所述的方法，所述方法还包括在所述加热的 24

小时内，向所述皮肤区域涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括减少毛发生长的化合物。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述化合物选自由下列物质组成的组： α -二氟甲基鸟氨酸、雷公藤内酯醇和咖啡酸苯基酯。

16. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述化合物选自由下列物质组成的组：血管生成抑制剂和金属蛋白酶抑制剂。

17. 一种减少哺乳动物毛发生长的方法，所述方法包括：

选择哺乳动物身上毛发生长并且希望减少所述毛发生长的皮肤区域；和

将所述皮肤区域加热至介于 40°C 和 55°C 之间的温度以引起毛发生长的减少。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至低于 52°C 的温度。

19. 如权利要求 17 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至低于 50°C 的温度。

20. 如权利要求 17 所述的方法，所述方法还包括在所述加热的 24 小时内，向所述皮肤区域涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括减少毛发生长的化合物。

21. 如权利要求 17 所述的方法，其中将所述皮肤区域加热至所述温度至少一分钟。

22. 如权利要求 17 所述的方法，其中在七天内进行至少两次所述加热。

23. 如权利要求 17 所述的方法，其中使用激光器实现所述加热。

24. 如权利要求 17 所述的方法，其中使用结合到剃刮装置中的加热器实现所述加热。

25. 如权利要求 17 所述的方法，其中使用不包括加热元件的装置实现所述加热。

26. 如权利要求 17 所述的方法，其中所述皮肤区域位于人的脸部。

减少毛发生长

要求优先权

本申请依据 35 U.S.C. § 119(e) 要求于 2004 年 12 月 22 日提交的美国专利申请序列号 60/639,082 的优先权, 所述专利的全部内容引入本文以供参考。

发明背景

本发明涉及减少哺乳动物的毛发生长, 尤其是为了美容的目的。

哺乳动物毛发的主要功能是提供环境保护。然而, 人类已经在很大程度上丧失了此功能。对人类来说, 保留毛发或从身体的多个部位脱除毛发基本上是出于美容的原因。例如, 通常优选在头皮上而不是在脸上留有毛发。

人们已经使用了多种方法来移除多余的毛发, 这些方法包括剃刮、电蚀除毛、使用脱毛膏或洗剂、热蜡、拔除和使用治疗性的抗雄激素。这些常规方法通常具有相关的缺点。例如, 剃刮会引起割伤和切口, 并且给人一种毛发再生速度增大和毛发粗度增加的感觉。剃刮也会留下令人不快的硬茬。另一方面, 虽然电蚀除毛会使处理区域在很长的一段时间内没有毛发, 但是电蚀除毛不仅昂贵和痛苦, 而且有时会留下疤痕。脱毛膏尽管很有效, 但是由于它们具有高的潜在刺激性, 因此典型地不推荐频繁使用。用热蜡除去毛发和拔除毛发不仅会引起疼痛和不适, 并且对短毛发的脱除效果较差。最后, 抗雄激素(已用于治疗女性多毛症)会产生有害的副作用。

先前已经公开通过将某些酶的抑制剂涂敷到皮肤上来改变毛发生长的速度和特征。这些抑制剂包括 5- α 还原酶、鸟氨酸脱羧酶、S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶、 γ -谷氨酰转肽酶和转谷氨酰胺酶的抑制剂。参见例如 Breuer 等人的美国专利 4,885,289; Shander 的美国专利

4,720,489; Ahluwalia 的美国专利 5,095,007; Ahluwalia 等人的美国专利 5,096,911; 和 Shander 等人的美国专利 5,132,293。

通过毛囊加热来暂时性地或永久性地减少毛发生长的多种物理方法依据光热机理，其中组织黑色素吸收光以产生较大的温度升高，从而导致与蛋白质变性有关的组织损伤。这些方法中使用的装置（例如，激光器）可能会构成安全隐患，并且在使用时常需要医务人员在场。此外，这些装置通常对黑发比对浅发更有效，因为黑发一般包括更多的黑色素。

毛球、峡部和漏斗部是组成毛囊的垂直部分的三个单元。毛球开始于毛球的基部并且延伸至竖毛肌的附着处。毛发的该部分通常在皮肤表面以下 3 至 7mm 处并且存在于真皮中。毛发的该部分由毛基质细胞、黑素细胞和真皮乳头组成。毛基质细胞是有发育力的纤维原细胞，它们形成外部根鞘、三层内部根片和毛干，并且许多用来调节毛发生长的酶抑制剂可作用于生发细胞来降低毛发生长的速度。产生黑色素（颜色）的细胞也存在于毛基质区域。真皮乳头提供负责控制毛囊生长的因子。峡部存在于竖毛肌的附着处至皮脂管的入口。峡部包含毛囊的凸出区域，该区域包含使毛囊新生（在毛囊由休止期进入生长期时）所必需的多功能性干细胞。下文将进一步讨论这些阶段。漏斗部是毛囊的剩余部分。

毛发具有三个生长阶段。生长期的特征在于毛基质细胞的快速生长。在这些细胞沿毛囊向上移动并分化时，它们形成毛干。这是毛发生长的最长阶段，并且可以持续数月至数年。在生长期之后，毛发进入被称为退行期的短期退化阶段。在退行期，包括黑素细胞的毛囊下部经历凋亡和退化。毛囊的下部收缩成向上缩进的细上皮索。在退行期，毛囊的长度将显著减小（例如，减少其初始长度的约 2/3）。真皮乳头将竖起大约竖毛肌的高度。退行期通常持续约三个星期，并且其特征在于有丝分裂的停止和毛囊下部的再吸收。由真皮乳头血液供给所提供的营养在这个阶段明显减少，并且控制毛发生长的生物学途径包括影响血液供给的试剂，所述血液供给对维持生长期和毛发生长

的可行速度至关重要。毛发周期的最后阶段是休止期或休眠期。这个阶段可以持续数星期至几个月。随着上皮细胞分裂的极大增加，毛发将再进入生长期，所述上皮细胞分裂将重新形成毛基质区域。生长期和休止期的持续时间以及各阶段的毛发数目在身体的不同部位是不同的。头皮上生长的长发是由长的生长期产生的。反之，由于腿上的毛发在生长期花费的时间较少，而在休止期花费的时间较多，因此它们较短。

发明概述

在一个方面，本发明提供了一种减少哺乳动物（优选人类）多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域，并且加热该皮肤区域以在不改变毛发生长周期的情况下延迟毛发的生长。所述方法不会损伤毛囊（例如，不会引起蛋白质的显著变性）或周围组织，并且不会引起退行期形成。

在另一个方面，本发明提供了另一种减少哺乳动物（优选人类）多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域，并且加热该皮肤区域以达到介于 40℃ 和 55℃ 之间的温度来引起毛发生长的减少。

在另一个方面，本发明提供了另一种减少哺乳动物多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域，并且将该皮肤区域加热至当在皮肤表面以下约 5mm 处测定时介于 40℃ 和 50℃ 之间的温度来引起毛发生长的减少。

多余的毛发生长从美容的观点来看可能是不受欢迎的，或可能是由例如疾病或反常情况产生的。通常加热该皮肤区域至少两秒、五秒或十秒。更一般地，加热该皮肤区域至少三十秒或一分钟，并且最多十分钟或三十分钟。

所述方法可以作为正常梳理疗法的一部分每日进行。在一个优选

的实施方案中，七天内给予至少两次或至少五次处理，例如，每天一次进行至少一个星期。处理的频次和持续时间可取决于希望减少毛发生长的皮肤的位置、毛发的类型（粗或细）和处理方法。所述方法可以同诸如激光毛发脱除等其它毛发脱除方法联合使用来延长所述方法的脱毛效果。

所述方法通常是安全的并且不会损伤例如哺乳动物的皮肤或眼睛。典型地可在没有医务人员监督的情况下进行所述方法。例如，可以将加热器结合到剃刀中，然后可在剃刮的过程中以常规方式加热皮肤。此外，取决于用于加热的机理，可以在一个过程中加热大面积的皮肤。此外，取决于用于加热的机理，所述方法可对黑发和浅发以及深色皮肤和浅色皮肤起到同样良好的作用。加热所述皮肤区域的多种方法是本发明的实施方案并且在发明详述部分讨论。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述皮肤区域上涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括减少毛发生长的化合物。所述化合物可以为例如 α -二氟甲基鸟氨酸、雷公藤内酯醇、血管生成抑制剂或金属蛋白酶抑制剂。

在另一个方面，本发明提供了减少哺乳动物（优选人类）多余的毛发生长的另一种方法（典型为美容方法）。所述方法包括选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域，并且将该皮肤区域加热至介于 40°C 和 55°C 之间的温度以引起毛发生长的减少。

在另一个方面，本发明提供了另一种减少哺乳动物（优选人类）多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：(a) 选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域；(b) 向该皮肤区域涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括减少毛发生长的化合物；和(c) 在步骤(b)后的 24 小时内用激光器、闪光灯或在足够低的能量（例如，小于 $10\text{J}/\text{cm}^2$ ，优选小于 $5\text{J}/\text{cm}^2$ ）下运转的 IPL 装置处理所述皮肤区域，在不涂覆所述组合物的情况下，毛发生长将不会明显减少。

在另一个方面，本发明提供了另一种减少哺乳动物（优选人类）

多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：(a)选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域；(b)向该皮肤区域涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括磁性氧化物纳米颗粒；和(c)在一星期内（例如，在 24 小时或一个小时内），用交变磁场处理所述皮肤区域以产生热。该热可使皮肤和/或毛囊的温度升高至例如 40℃ 至 55℃ 以获得上述有益效果，或可供选择地可使皮肤和/或毛囊的温度升高至可破坏毛发的更高温度。

在另一个方面，本发明提供了另一种减少哺乳动物（优选人类）多余的毛发生长的方法（典型为美容方法）。所述方法包括：(a)选择哺乳动物身上希望减少毛发生长的一个皮肤区域；(b)向该皮肤区域涂覆皮肤病学可接受的组合物，所述组合物包括吸收红外线的纳米壳；和(c)在一星期内（例如，在 24 小时或一个小时内），用红外线（优选近红外线）处理所述皮肤区域以产生热。该热可使皮肤和/或毛囊的温度升高至例如 40℃ 至 55℃ 以获得上述有益效果，或可供选择地可使皮肤和/或毛囊的温度升高至可破坏毛发的更高温度。

可通过已处理区域中减少的毛发长度、毛发直径、毛发色素沉着和/或毛发密度，定量地证明毛发生长的减少。可通过已处理区域中不易看见的毛发、较短的毛发硬茬、较细/较薄的毛发、较软的毛发和/或较持久的剃刮在美容方面证明毛发生长的减少。

通过该说明和附图并通过所述权利要求书，本发明的其它特征、目标和优点将显而易见。

发明详述

可以使用多种机理来将皮肤加热至介于 40℃ 和 55℃ 之间的温度。

一种机理是向皮肤上应用加热装置。所述加热装置可以为例如电池驱动或电动。此类装置的实施例描述于美国专利 3,569,666；美国专利 4,021,640；和美国专利 4,950,868。这些专利中对所述装置的描述引入本文以供参考。所述装置也可以仅为在应用到皮肤上之前自

身在例如炉子中加热的物体。在一些实施方案中，其中加热装置为电池驱动或电动，所述装置也不包括冷却单元。

可以在例如剃刮过程中使用所述装置，并且可以将所述装置结合到干或湿剃刀中。干剃刀本身可以为电池驱动或电动。例如，加热装置可以为剃刮/脱毛装置的一部分，所述剃刮/脱毛装置使用电池来加热电阻器，所述电阻器连接到接触皮肤的加热元件上。

也可以用激光器、闪光灯或 IPL 装置来加热皮肤。激光器可以为二级管激光器或固态激光器，例如量子多级激光器；气体激光器，例如离子激光器（包括金属蒸汽激光器）；以及染料激光器。可以以连续波、脉冲或超快模式运转激光器。可以用例如电流、灯或其它激光器来为激光器充能。可以用光导纤维或导光器将光递送至皮肤。激光器可包括滤光器来减小功率水平。可以使用的激光器的一个实例是低能氦-氩激光器 (632.8 nm)。

可以用来加热皮肤的光源或光热源的实例包括：在 700 至 1300nm（例如， $810 \pm 25\text{nm}$ ）波长范围内的二级管激光器、在 654nm 的 Ruby 激光器、在 755nm 的 Alexandrite 激光器、在 1064nm 的 Nd:YAG 激光器、在 600 至 850nm 范围内的 Nd:YAG 激光器、在 400 至 1200nm 波长范围内的脉冲光、强脉冲光或闪光灯、在 550、580 或 615 至 1200nm 的荧光脉冲光、在 400 至 700nm 波长范围内的发光二极管 (LED)，以及结合射频电能的光能 (580 至 980nm) 或二级管能 ($800 + 25\text{nm}$)。上文所列装置的能量输出 (J/cm^2) 可以为例如 0.5 至 $50\text{J}/\text{cm}^2$ ，2 至 $20\text{J}/\text{cm}^2$ 或 1 至 $10\text{J}/\text{cm}^2$ 。

影响皮肤和毛囊加热的其它激光源和光源参数包括脉冲持续时间、光点直径和重复率。这些参数的范围取决于所用的光源或激光源。脉冲持续时间可以在例如 0.1ms 至最多 500ms 的范围内变化，或可以为连续波 (CW)，如美国专利 6,273,884 中所描述。

也可以通过向皮肤上涂覆磁性氧化物纳米颗粒，接着将皮肤暴露于交变磁场以产生热来加热皮肤和/或毛囊 (Acad Radiol 2002, 9:198-202)。氧化物纳米颗粒的实例包括无毒磁铁矿 (Fe_3O_4) 的氧化铁、

铁磁细粉末、超顺磁铁磁流体（可商购获得的造影剂 Ferrumoxides 的注射液，Endoerm）。铁磁流体是基于水的涂敷了磁性颗粒的胶态悬浮液（涂层包括阴离子表面活性剂、淀粉或葡聚糖）。涂敷的颗粒可悬浮于水、含水制剂和液体的或固体的凝胶中。典型的粒度介于 10 和 350nm 之间。此外，可以使用具有阳离子脂质体膜的亚微米磁铁矿颗粒（磁性阳离子脂质体）或具有中性脂质体膜的磁性颗粒（磁脂质体），来选择性地加热诸如毛囊的目标组织，而不损伤周围组织（Cancer Sci. 第 94 卷，第 9 期，第 834 至 839 页，2003 年）。可以通过控制磁场强度来实现精确的温度控制（Cancer Sci. 第 94 卷，第 3 期，第 311 至 313 页，2003）。通过使用磁性易感颗粒使毛囊组织失去活力的一种方法描述于美国专利 6,074,385。也可以通过应用纳米壳来加热皮肤，同纳米颗粒吸收光形成对比，例如，金属纳米壳是红外线和近红外线的强吸收者。纳米壳吸收红外线，并且为最初用纳米壳处理区域的皮肤提供可控的局部加热。纳米壳以及加热纳米壳的方法描述于例如公布的美国专利申请 2002/0169235、2002/0103517 和 2003/0118657，这些专利申请引入本文以供参考。也参见 PNAS，第 100 卷，第 23 期，第 13549 至 13554 页（Hirsch 等人）。吸收红外线的纳米壳的具体实例包括由覆盖薄金属芯（典型地为金）的介电芯组成的复合球状纳米颗粒（Technology in Cancer Research and Treatment 第 3 卷，第 1 期，2004，第 33 至 40 页）。纳米颗粒或纳米壳通常在适当的载体中涂敷于皮肤。所述载体可以为例如胶态悬浮液、脂质体制剂、油膏剂、霜膏或凝胶。所述载体也可以为配制成匹配纳米颗粒或纳米壳的密度的水包油或油包水乳液，以便使这些保持为均匀的悬浮液。所述载体可包括例如按重量计 0.1% 至 20% 的纳米颗粒或纳米壳。

也可以使用在接触皮肤之前活化的放热分配材料来加热皮肤。这些材料是已知的，并且可以通过搓捏或暴露于空气（例如，通过刺破包括所述材料的内袋）来活化以引发化学反应。所述材料可包括例如铁粉末、水、纤维素、蛭石活性炭和盐的混合物。这种材料可以被封

装在层压袋中，所述层压袋具有空气可渗透的布层和包含通风孔的不可渗透的薄膜层；参见美国专利 3,976,049，该专利引入本文以供参考。任选地，可将所述材料包括在剃刀或脱毛器中。

用于加热皮肤的其它机理包括使用微波装置；超声波装置；超声高频（射频）装置；包括柔性加热片的装置；发光二极管装置；合并到脱毛装置中的加热器；电池控制的加热器装置和产生接触皮肤的热空气或液体的装置。

所述皮肤区域可以例如在脸上，并且可以包括脸部的胡须区域，即脸颊、脖子、上唇和下巴；其也可以位于腿部；位于臂部；位于躯干；位于腋窝处；或位于阴部。所述方法可用于减少多余毛发在患有多毛症或其它疾病的妇女身上的生长，所述方法也是通过降低毛发的可见性、新长胡须来增强剃刮有益效果，并且增进持续更久剃刮或拥有更光滑皮肤的感觉的一种方法。所述方法除了降低毛发的生长速度之外，还可以通过使毛发更薄、更软和色素沉着更少，用于减弱毛发的外观和/或感觉。所述方法可用作其它毛发脱除方法的辅助，其他方法包括用热蜡除去毛发、机械拔除、化学脱毛、电蚀除毛以及激光辅助的毛发脱除。

对于人类，所述方法可以例如每天使用一次或两次以达到可察觉的毛发生长减少效果。毛发生长减少最早可以在使用后 24 小时或 48 小时（例如，在正常的剃刮间隔之间）就能察觉到，也可能在长达例如三个月之后才能察觉到。毛发生长减少的证明是例如毛发生长速度减慢、减少了移除的必要、受试者感觉被处理区域上具有较少毛发，或定量地脱除的毛发重量（即，毛发团）减少。

通过用特殊机理加热而获得的皮肤温度通常可以如下测定。将具有正常体温的受试者放在一个温度为 25℃ 的房间中。将 0.23mm（0.009 英寸）直径的热电偶放在皮肤上的一个区域中。将热电偶输出连接到 National Instruments SCXI-1112 热电偶信号调节装置上。具有每秒 33.3 万个样本的最大采集速率的 National Instruments 6052E 数据采集仪表板将控制数据采集和信号获得。

SCXI-1112 和 NI 6052E DAQ 组合可以每秒 4.2 万个样本的速度同时检测最多八个热电偶输出。可以将取样速度控制在例如每秒 1000 个样本。

使用类似的方法来测定皮下区域中的温度范围。在这种情况下，将热电偶插入离体人类皮肤中约 5mm 的深度，并且在皮肤表面上应用处理。

所述方法也可以同包括降低毛发生长速度的一种或多种化合物的组合物一起使用。可以在热处理之前、同时或之后应用抑制毛发生长的组合物。例如，可以在加热之前 24 小时至一星期应用抑制毛发生长的组合物。

所述组合物包括化合物和皮肤病学可接受的载体。所述组合物可以为固体、半固体或液体。所述组合物可以为例如采取诸如油膏剂、洗剂、泡沫、霜膏、凝胶或溶液形式的美容的和皮肤病学的产品。所述组合物也可以采取剃须制品或须后水的形式。载体本身可以是惰性的，或者它可以拥有它自己的美容、生理学和/或制药学有益效果。

可以降低毛发生长速度的化合物以及包括所述化合物的组合物描述于例如 Shander 的美国专利 4,720,489; Breuer 等人的美国专利 4,885,289; Ahluwalia 的美国专利 5,095,007; Ahluwalia 等人的美国专利 5,096,911; Shander 等人的美国专利 5,132,293; Shander 等人的美国专利 5,143,925; Shander 等人的美国专利 5,328,686; Ahluwalia 的美国专利 5,364,885; Shander 等人的美国专利 5,411,991; Ahluwalia 的美国专利 5,444,090; Ahluwalia 等人的美国专利 5,455,234; Ahluwalia 等人的美国专利 5,468,476; Shander 等人的美国专利 5,474,763; Ahluwalia 等人的美国专利 5,554,608; Boxall 等人的美国专利 5,648,394; Henry 等人的美国专利 5,652,273; Ahluwalia 的美国专利 5,674,477; Shander 等人的美国专利 5,728,736; Henry 等人的美国专利 5,840,752; Henry 等人的美国专利 5,908,867; Henry 等人的美国专利 5,939,458; Styczynski 等人的美国专利 5,958,946; Styczynski 等人的美国专

利 5,962,466; Styczynski 等人的美国专利 6,020,006; Styczynski 等人的美国专利 6,037,326; Styczynski 等人的美国专利 6,060,471; Ahluwalia 等人的美国专利 6,093,748; Henry 等人的美国专利 6,121,269; Styczynski 等人的美国专利 6,235,737; Ahluwalia 等人的美国专利 6,239,170; Ahluwalia 等人的美国专利 6,248,751; Styczynski 等人的美国专利 6,299,865 和 Ahluwalia 等人的美国专利 6,414,017。这些专利引入本文以供参考。可以用来减少毛发生长的其他化合物以及包括所述化合物的组合物描述于例如 Styczynski 等人的美国专利序列号 09/893,252; Hwang 等人的美国专利序列号 10/145,283; 美国专利序列号 10/198,219; Styczynski 等人的美国专利序列号 10/347,987; Jardien 等人的美国专利序列号 10/397,132; Ahluwalia 等人的美国专利序列号 10/397,625; Hwang 等人的美国专利序列号 10/636,466 和 Hwang 等人的美国专利序列号 10/721,118。所有这些申请均为本申请的所有者所拥有并且引入本文以供参考。

组合物中化合物的浓度可以在最大为饱和溶液的宽范围内变化,按重量计优选为约 0.1% 至 30% 或甚至更多;毛发的生长随着每单位面积皮肤上所应用的化合物量的增加而减少。有效应用的最大量仅受到化合物渗入皮肤的速度限制。有效量可以在例如每平方厘米皮肤 10 至 3000 微克或更多的范围内变化。

载体可以是惰性的,或者它可以拥有它自己的美容、生理学和/或制药学有益效果。载体可以与液体或固体润肤剂、溶剂、增稠剂、湿润剂和/或粉末一起配制。润肤剂包括硬脂醇、貂油、鲸蜡醇、油醇、月桂酸异丙酯、聚乙二醇、石油凝胶、棕榈酸、油酸和肉豆蔻酸十四烷基酯。溶剂包括乙醇、异丙醇、丙酮、二甘醇、乙二醇、二甲基亚砷和二甲基甲酰胺。

所述组合物任选地可以包括增进化合物渗透入皮肤和/或渗透至作用位置的组分。渗透增强剂的实例包括豚、聚氧乙烯醚(例如, Brij-30 和月桂基聚氧乙烯醚-4)、3-羟基-3,7,11-三甲基-1,6,10-

十二碳三烯、萜烯、顺式脂肪酸（例如油酸、棕榈油酸）、丙酮、月桂氮卓酮、二甲基亚砷、2-吡咯烷酮、油醇、3-硬脂酸甘油酯、2-丙醇、肉豆蔻酸异丙酯、胆固醇和丙二醇。可以例如按重量计 0.1% 至 20% 或 0.5% 至 5% 的浓度添加渗透增强剂。

也可以将所述组合物配制成皮肤表面内或表面上的贮存器，以提供化合物持续不断的缓慢释放。也可以将所述组合物配制成从皮肤上缓慢蒸发的形式，从而使化合物有额外的时间来渗入皮肤。

人类毛囊生长检测分析:

在解剖镜下使用解剖刀和表匠用的镊子，由整形组织（得自整形外科医生）分离出生长阶段（生长期）的人类毛囊。将皮肤切成外露 2 至 3 排易于剥离的毛囊的细条。将毛囊放入 0.5mL William E 介质 (Life Technologies, Gaithersburg, MD.) 中。补充以 2mM L-谷氨酰胺、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 胰岛素、10ng/mL 氢化可的松、100 单位的青霉素、0.1mg/mL 链霉素和 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 两性霉素 B。在 5% CO_2 和 95% 空气的大气条件下，于 37°C 在 24 孔培养板（1 个毛囊/孔）中培养毛囊。在“加热”处理之后，将单独的毛囊放入细胞培养板中，每个孔一个毛囊，并且于 37°C 储存在组织培养恒温箱中。在解剖镜下，以 10X 的放大率为 24 孔培养板中的毛囊照相。典型地，在第 0 天（将毛囊放入培养器中的那天）记录图像，并且在第 7 天再记录。使用图象分析软件体系评估毛囊的长度。通过将第 7 天测定的毛囊长度减去第 0 天的毛囊长度来计算毛发纤维的生长。多刻度分级测微器 (Titan Tool Supply Co., Inc.) 以与毛囊同样的放大系数成像，并且用作长度校准基准。测微器的最小刻度为 25 μm 。毛囊长度的测量基于测微器刻度在 IMAQ Vision Builder 中进行，并且保存在 Microsoft Excel 文件中用于进一步的统计分析。

毛发周期的退行期的标志为细胞生长和色素沉着的终止、真皮乳头与毛基质细胞之间失去接触，以及毛基质经由凋亡收缩远离真皮乳头。退行期的生长基于毛囊球区（即真皮乳头底部和毛干之间的距离）的伸长来测定。当伸长大于或等于高剂量激光的平均值减去平均值的

两个标准偏差时，毛囊球被定义为处于退行期。

用镊子将毛囊（每次 6 个毛囊）充分浸没在已经平衡至规定（升高的）温度的介质中。在规定时间结束时，从加热的介质中取出毛囊，并且放在室温介质中或已经冷却至 0℃ 的介质中。将放在室温介质中的那些毛囊留在介质中，直到所有的毛囊都被处理为止，然后将它们放在 37℃ 的恒温箱中。将处理之后冷却的那些毛囊放在 0℃ 介质中规定的一段时间，然后将它们送回室温介质，直到所有的毛囊都被处理为止。

实施例 1

将毛囊放在以下温度的介质中：室温（22 至 25℃）、37℃、45℃、55℃ 和 60℃，放置一分钟。表 1 所示包括处理五天之后毛囊生长和伸长的测量值。当在室温介质中培养毛囊时，生长稍微减少，在 37℃ 培养时（皮下区域的生理学毛囊温度）没有影响。在 45℃ 有差不多 50% 减少，在 55℃ 有 70% 减少，并且在 60℃ 毛发纤维生长被完全抑制。在这些毛囊中没有退行期的发生。由毛囊球区从毛干底部至毛囊底部的伸长来判定退行期的发生。

表 1

处理	毛发纤维生长 (mm+SEM)	球区的伸长 (mm+SEM)
对照物	0.92 _± .07	0.02 _± .02
室温	0.71 _± .10	0.09 _± .05
37	0.94 _± .07	0.01 _± .02
45	0.49 _± .11	0.06 _± .04
55	0.27 _± .07	0.06 _± .05
60	0.09 _± .07	-0.13 _± .04

实施例 2

在 45℃、50℃、55℃ 和 60℃ 加热毛囊 10 秒，然后检查它们的生长。结果显示于表 2。5 天后看到在 45℃ 加热的毛囊生长有

25% 的减少。将毛囊加热至 50℃ 和 55℃ 10 秒就足以减少生长 60%。将毛囊暴露于 60℃ 10 秒就足以完全抑制毛发生长。已经在这些温度下加热 10 秒的毛囊中没有退行期发生的迹象。

表 2

处理	毛发纤维生长 (mm+SEM)	球区的伸长 (mm+SEM)
对照物	0.80 _± .04	0.00 _± .02
45	0.58 _± .08	0.00 _± .03
50	0.34 _± .07	0.00 _± 0.03
55	0.34 _± .06	0.00 _± .02
60	0.00 _± .04	0.04 _± .02

实施例 3

将毛囊暴露来加热 10 秒或 30 秒，然后将它们放在 0℃ 的介质中 10 秒。将毛囊放在 0℃ 的介质中对毛发生长只有很少影响或没有影响（参见表 3）。在 60℃ 加热毛囊以前，毛发生长没有被抑制。将会看到，在较低的温度下，通过在加热过程后立即冷却可以颠倒或防止 40℃ 和 50℃ 在毛囊中发生的任何变化。然而，冷却毛囊 10 秒不足以克服在 60℃ 加热毛囊 10 秒所引起的变化。

表 3

处理	在 0℃ 处理 10 秒	毛发纤维生长 (mm+SEM)	球区的伸长 (mm+SEM)
对照物	无	0.76 _± .11	0.12 _± .07
冷却对照物	有	0.65 _± .11	0.05 _± .03
40℃	有	0.85 _± .12	0.10 _± 0.05
50℃	有	0.76 _± .08	0.01 _± .02
60℃	有	0.04 _± .03	-0.01 _± .01

最后，加热毛囊 30 秒，然后在 0℃ 冷却 10 秒。结果显示于

表 4。

表 4

处理	加热 30 秒,接着在	毛发纤维生长 (mm+SEM)	球区的伸长(mm+SEM)
	0℃ 冷却 10 秒		
对照物	无	1.04 \pm .09	0.09 \pm .03
45℃	有	0.71 \pm .08	-0.03 \pm .02
50℃	有	0.49 \pm .05	-0.06 \pm 0.02
55℃	有	0.25 \pm .07	-0.10 \pm 0.02
60℃	有	-0.06 \pm .03	-0.04 \pm .01

在 45℃ 加热毛囊 30 秒足以引起毛发生长减少 30%。毛发生长抑制量随着毛囊所暴露至的温度的升高而增加。一旦毛囊暴露于 60℃ 甚至很短的一段时间,冷却也不能使它克服由加热所引起的变化。

为了评估加热对毛囊细胞状况的影响,分析了形态学和增殖速度。分析了每组十二个毛囊。暴露于 +45℃ 的毛囊(HF)的组织形态学保持不变。然而,同对照毛囊(每个 HF 92 个细胞)相比,暴露于 45℃ 加热的毛囊在毛发基质(每个 HF 49 个细胞)中包含显著($p < 0.01$)较低数目的增殖细胞,如由 PCNA 检测所确定。这些观察提出,加热(+45℃)在毛囊结构没有明显改变的情况下抑制细胞增殖,从而导致毛干伸长的延迟。正常的毛发生长速度显示在 72 小时内恢复,说明低热引起生长速度的短时间降低,但并未伴随发生与形态学或生理学影响有关的程序细胞死亡和毛发周期改变。

减少毛发生长的化合物如 α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)在与激光联合使用时可减小用激光抑制毛发所必需的影响阈值。因此证明了 DFMO 的剂量对抑制毛发生长没有效果,激光影响在调节毛发生长抑制方面也没有效果,在它们联合使用时,它们协同作用会促进毛发生长抑制。

其它实施方案在权利要求书内。