

治疗脱发的药物制剂及其制备方法与用途

技术领域

5 本发明属于药物制剂领域，具体地，涉及治疗脱发的药物制剂及其制备方法与用途。

背景技术

目前，脱发日益成为各年龄阶段人群的困扰。脱发除了影响患者的形象外貌，还会对患者的心理和社交产生较大的负面影响。

10 以雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)为例，其是一种最常见的脱发类型，是起始于青春期或青春后期的一种进行性毛囊微小化的脱发疾病。男女均可罹患，但表现为不同的脱发模式和患病率。AGA 虽不影响身体健康，但却严重影响患者的心理健康和生活质量，如能及早诊治则可明显延缓脱发进展，改善患者的生活质量。

15 由于AGA是一个进行性加重直至秃发的过程，因此应强调早期治疗和长期治疗的重要性。一般而言，治疗越早疗效越好。治疗方法包括系统用药、局部用药、毛发移植术、中胚层疗法和低能量激光治疗等。

但目前主要治疗脱发的药物还存在许多不足，如起效慢、效果不理想或存在副作用等。

20 因此，开发一种起效快、效果好和副作用小的治疗脱发的药物或复方制剂对本领域来说具有重要意义。

发明内容

25 本发明提供了一种起效快、效果好、副作用小的治疗脱发的药物。

在本发明的第一方面，提供了一种具有治疗脱发作用的制剂或组合物，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

30 按质量百分比(w/w)或质量体积百分比(w/v)计。

在另一优选例中，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.09%；

按质量百分比或质量体积百分比计。

5 在另一优选例中，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.085%；

按质量百分比或质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

10 (a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.08%；

按质量百分比或质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

15 (b) 非那雄胺 0.07-0.075%；

按质量百分比或质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.075%；

20 按质量百分比或质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述制剂或组合物还包含药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述制剂或组合物的剂型选自下组：泡沫剂、搽剂、酊剂、喷雾剂、凝胶剂。

在另一优选例中，所述制剂或组合物的剂型为泡沫剂或搽剂。

25 在另一优选例中，所述制剂或组合物为泡沫剂。

在另一优选例中，所述制剂或组合物为搽剂。

在另一优选例中，所述制剂或组合物中包含或不包含丙二醇和异丙醇。

在另一优选例中，当所述制剂或组合物为泡沫剂时，所述制剂或组合物中不包含丙二醇和异丙醇。

在另一优选例中，当所述制剂或组合物为泡沫剂时，所述活性成分按质量百分比(w/w)计。

在另一优选例中，当所述制剂或组合物为搽剂时，所述活性成分按质量体积百分比(w/v)计。

5 在另一优选例中，所述制剂为实验室制剂。

在另一优选例中，所述制剂为药物制剂。

在另一优选例中，所述组合物为药物组合物。

在另一优选例中，所述制剂或组合物中还含有额外的促进毛发生长的成分。

10 在本发明的第二方面，提供了一种用于治疗脱发的泡沫剂，所述泡沫剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

按质量百分比(w/w)计。

15 在另一优选例中，所述泡沫剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.09%；

按质量百分比计。

在另一优选例中，所述泡沫剂包括以下活性成分：

20 (a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.085%；

按质量百分比计。

在另一优选例中，所述泡沫剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

25 (b) 非那雄胺 0.07-0.08%；

按质量百分比计。

在另一优选例中，所述泡沫剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.075%；

按质量百分比计。

在另一优选例中，所述泡沫剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.075%；

5 按质量百分比计；

其中，所述质量百分比中的总质量不包含抛射剂的质量。

在另一优选例中，所述质量百分比为所述活性成分的质量占所述泡沫剂总质量的百分比，且所述泡沫剂总质量中不包括抛射剂的质量。

在另一优选例中，所述泡沫剂还包括药学上可接受的载体。

10 在另一优选例中，所述泡沫剂还包含选自下组的成分：保湿剂、增溶剂、pH调节剂、抗氧化剂、支撑剂、稀释剂、络合剂、抛射剂、或其组合。

在另一优选例中，所述保湿剂选自下组：甘油、聚乙二醇2000、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、或其组合。

在另一优选例中，所述保湿剂为甘油。

15 在另一优选例中，所述保湿剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 1~10 wt%；
较佳地为 1~5 wt%；更佳地为 2~3 wt%；更佳地为 2~2.5 wt%。

在另一优选例中，所述增溶剂选自下组：吐温40、吐温60、吐温80、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、或其组合。

在另一优选例中，所述增溶剂为吐温60。

20 在另一优选例中，所述增溶剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%；
较佳地为 0.1~1.0 wt%；更佳地为 0.1~0.5 wt%；更佳地为 0.3~0.5 wt%。

在另一优选例中，所述pH调节剂选自下组：乳酸、盐酸、氢氧化钠、醋酸、或其组合。

在另一优选例中，所述pH调节剂为乳酸。

25 在另一优选例中，所述pH调节剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%；
较佳地为 0.5~2.5 wt%；更佳地为 1.0~2.0 wt%；更佳地为 1.0~1.5 wt%。

在另一优选例中，所述抗氧化剂选自下组：二丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、维生素E、或其组合。

在另一优选例中，所述抗氧化剂为二丁基羟基甲苯。

在另一优选例中，所述抗氧化剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.01~1 wt%；较佳地为 0.05~0.5 wt%；更佳地为 0.1~0.2 wt%。

在另一优选例中，所述支撑剂选自下组：十六醇、十八醇、或其组合。

在另一优选例中，所述支撑剂为十六醇和十八醇。

- 5 在另一优选例中，所述支撑剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.5~10 wt%；较佳地为 0.5~5 wt%；更佳地为 1.5~2.5 wt%；更佳地为 1.5~2.0 wt%。

在另一优选例中，所述稀释剂选自下组：纯化水、无水乙醇、正丙醇、或其组合。

在另一优选例中，所述稀释剂选自下组：纯化水、无水乙醇、或其组合。

- 10 在另一优选例中，所述稀释剂选为纯化水和无水乙醇的混合物。

在另一优选例中，所述络合剂选自下组：乳酸、无水枸橼酸、醋酸、苹果酸、马来酸、或其组合。

在另一优选例中，所述络合剂为无水枸橼酸。

- 在另一优选例中，所述络合剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%；较佳地为 0.1~1.0 wt%；更佳地为 0.1~0.5 wt%；更佳地为 0.1~0.3 wt%；更佳地为 0.1~0.2 wt%。

在另一优选例中，所述抛射剂选自下组：丙烷、丁烷、异丁烷、或其组合。

在另一优选例中，所述抛射剂含有：48% 丙烷、30% 丁烷和 22% 异丁烷的混合物，按质量百分比(w/w)计。

- 20 在另一优选例中，所述抛射剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 1.5~8.5 wt%；较佳的为 2.5~7.5 wt%；更佳的为 3.5~6.5 wt%；更佳的为 4.5~5.5 wt%。

在另一优选例中，所述泡沫剂不含丙二醇和异丙醇。

在另一优选例中，所述泡沫剂还包括：甘油、吐温60、乳酸、二丁基羟基甲苯、十六醇、十八醇、无水枸橼酸、无水乙醇、纯化水和抛射剂。

- 25 在另一优选例中，按不含抛射剂计，所述泡沫剂还包括：2.11% 的甘油、0.42% 的吐温60、1.05% 的乳酸、0.1% 的二丁基羟基甲苯、1.16% 的十六醇、0.53% 的十八醇、0.11% 的无水枸橼酸、56.46% 的无水乙醇、32.985% 的纯化水，按质量百分比(w/w)计。

在另一优选例中，所述泡沫剂还包括：5.00%抛射剂，按质量百分比计(w/w)

计。

在另一优选例中，所述泡沫剂中还含有额外的促进毛发生长的成分。

在本发明的第三方面，提供了一种用于治疗脱发的搽剂，所述搽剂包括以

5 下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

按质量体积百分比(w/v)计。

在另一优选例中，所述搽剂包括以下活性成分：

10 (a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.09%；

按质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

15 (b) 非那雄胺 0.07-0.085%；

按质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.08%；

20 按质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.075%；

按质量体积百分比计。

25 在另一优选例中，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.075%；

按质量体积百分比计。

在另一优选例中，所述质量体积百分比为活性成分质量(g)占所述搽剂总体

积(ml)的百分比。

在另一优选例中，所述搽剂还包含药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述搽剂还含有促渗剂、助溶剂、溶剂、或其组合。

在另一优选例中，所述促渗剂选自下组：丙二醇、月桂氮卓酮、环己六醇、

5 癸基甲基亚砷、或其组合。

在另一优选例中，所述促渗剂为丙二醇。

在另一优选例中，所述促渗剂在所述搽剂中的体积百分比(v/v)为：35%~60% (v/v)，较佳地为45%~55% (v/v)，更佳地为50%~55% (v/v)。

在另一优选例中，所述助溶剂选自下组：无水乙醇、甘油、异丙醇、聚乙二
10 醇、液体石蜡、或其组合。

在另一优选例中，所述助溶剂为无水乙醇。

在另一优选例中，所述助溶剂在所述搽剂中的体积百分比(v/v)为：15%~45% (v/v)，较佳地为20%~40% (v/v)，更佳地为25%~35% (v/v)。

在另一优选例中，所述溶剂为纯化水。

15 在另一优选例中，所述搽剂中还包括：丙二醇、无水乙醇和纯化水。

在另一优选例中，所述搽剂中还包括：50% (v/v) 丙二醇、30% (v/v) 无水乙醇。

在另一优选例中，所述搽剂中还包括：定容至规定体积纯化水。

在另一优选例中，所述搽剂中还含有额外的用于促进毛发生长的成分。

20

在本发明的第四方面，提供了本发明第一方面所述的制剂或组合物、如本发明第二方面所述的泡沫剂、或如本发明第三方面所述的搽剂的用途，用于制备治疗脱发的药物。

在另一优选例中，所述治疗包括促进毛发生长并防止继续脱发。

25 在另一优选例中，所述脱发为：雄激素性脱发、药物（如化疗药物）导致的脱发、放疗导致的脱发、年龄导致的脱发、自身免疫疾病导致的脱发、激素导致的脱发、感染导致的脱发、或其组合。

在另一优选例中，所述脱发为雄激素性脱发。

在另一优选例中，所述脱发为男性雄激素性脱发或女性绝经后脱发。

30

在本发明的第五方面，提供了本发明第二方面所述的泡沫剂的制备方法，包括以下步骤：

(s1) 按质量百分比计，取以下活性成分原料备用：

(a) 米诺地尔 5%；和

5 (b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

(s2) 将所述活性成分和药学上可接受的载体混合、溶解后，灌装并封口；

和

(s3) 向所述封口后的溶液中充入抛射剂，从而制得所述泡沫剂。

在另一优选例中，当制备泡沫剂时，按质量百分比计，且在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

(s2a) 水相：将络合剂溶于纯化水中；

(s2b) 醇相：将所述非那雄胺溶于少量无水乙醇中，然后将保湿剂、增溶剂、pH调节剂、非那雄胺溶液、抗氧化剂、支撑剂加入无水乙醇溶解，然后加入所述米诺地尔，搅拌、分散；和

15 (s2c) 将络合剂水溶液与(s2b)混合、搅拌至米诺地尔完全溶解后，灌装并封口。

在另一优选例中，当制备泡沫剂时，按质量百分比计，且在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

(s2a) 水相：将无水枸橼酸溶于纯化水中；

(s2b) 醇相：将所述非那雄胺溶于少量的无水乙醇中，然后将甘油、吐温60、20 乳酸、非那雄胺乙醇溶液、二丁基羟基甲苯、十六醇、十八醇加入无水乙醇溶解，然后加入所述的米诺地尔，搅拌、分散；和

(s2c) 将(s2a)水相与(s2b)醇相溶液混合、搅拌至米诺地尔完全溶解后，灌装并封口。

25 在本发明的第六方面，提供了本发明第三方面所述的搽剂的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

(s1) 按质量体积百分比计，取以下活性成分原料备用；

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

(s2) 将所述活性成分和药学上可接受的载体混合均匀，定容、过滤；和
(s3) 将过滤后溶液灌装，获得所述搽剂。

在另一优选例中，当制备搽剂时，按质量体积百分比计，且在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

- 5 (s2a) 将所述的非那雄胺溶于少量的助溶剂中；
 (s2b) 将所述促渗剂、助溶剂和部分溶剂混合均匀后，加入所述的米诺地尔、非那雄胺溶液，搅拌溶解；和
 (s2c) 将溶解后所得溶液用剩余溶剂定容、过滤。

10 在另一优选例中，当制备搽剂时，按质量体积百分比计，且在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

- (s2a) 将所述非那雄胺溶于少量的无水乙醇中；
 (s2b) 将所述丙二醇、无水乙醇和部分纯化水混合均匀后，加入所述的米诺地尔、非那雄胺乙醇溶液，搅拌溶解；和
 (s2c) 将溶解后所得溶液采用剩余纯化水定容、过滤。

15 在本发明的第七方面，提供了一种治疗脱发的方法，向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明第一方面所述的制剂或组合物、或本发明第二方面所述的泡沫剂、或本发明第三方面所述的搽剂。

 在另一优选例中，所述方法是非诊断和非治疗性的。

20 应理解，在本发明范围内，本发明的上述各技术特征和在下文（如实施例）中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

25 附图说明

 图 1-图 3 显示了各组实验小鼠施用本发明所述泡沫剂后毛发生长评分结果。

 图 4 显示了各组实验小鼠施用本发明所述搽剂后毛发生长评分结果。

30 具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究，通过大量筛选，意外地发现了特定比例的米诺地尔和非那雄胺的活性成分组合（例如，米诺地尔 5%，非那雄胺 0.075%，按质量百分比或按质量体积百分比计）相较于其他比例有非常优异的治疗脱发的作用，且可以在较短时间内起效，且效果好。在此基础上完成了本发明。

5 具体地，本发明进行了多次对比实验，分别设置了米诺地尔和非那雄胺的单方和其特定比例含量的复方制剂对构建的脱发模型小鼠进行实验。实验结果表明，当米诺地尔含量为 5% 时，且非那雄胺含量为在 0.075%，本发明的泡沫剂和搽剂具有出乎意料的优异效果，其治疗脱发的效果相较于非那雄胺含量为 0.1% 时更优。且当非那雄胺含量为 0.15% 时，其治疗脱发效果也比非那雄胺含量为 0.1% 时的效果好，即非那雄胺含量分别在 0.075% 左右和 0.15% 10 时出现了两个效果峰值。

术语

为了可以更容易地理解本公开，首先定义某些术语。如本申请中所使用的，15 除非本文另有明确规定，否则以下术语中的每一个应具有下面给出的含义。在整个申请中阐述了其它定义。

术语“约”可以是指在本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成，其将部分地取决于如何测量或测定值或组成。例如，如本文所用，表述“约 100”包括 99 和 101 和之间的全部值（例如：99.1、20 99.2、99.3、99.4 等）。

如本文所用，术语“含有”或“包括（包含）”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由…构成”、或“由…构成”。

如本文所用，除非另有说明，任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值以及在适当时其分数的值（例25 如一个整数的十分之一和百分之一）。

如本文所用，术语“和/或”涉及并涵盖一个或多个相关所列项目的任何和所有可能组合。

如本文所用，术语“规格 5%-0.075%”、“5%-0.075%”含义相同，均指的是若在泡沫剂中，米诺地尔的质量百分比为 5%，非那雄胺的质量百分比为30 0.075%；若在搽剂中，米诺地尔的质量体积百分比为 5%，非那雄胺的质量体积百分比为 0.075%。本文中其他相同表述形式含义相同，即在泡沫剂中，第一

个（左边）百分数值为米诺地尔的质量百分比，第二个（右边）百分数值为非那雄胺的质量百分比；在搽剂中，第一个百分数值为米诺地尔的质量体积百分比，第二个百分数值为非那雄胺的质量体积百分比。

5 本发明的主要优点包括：

 (a) 相较于米诺地尔、非那雄胺单方制剂以及具有其它配比组成和剂型的米诺地尔非那雄胺复方制剂，本发明提供的药物制剂或组合物表现出起效快、效果好、副作用小的特点，具有更好的临床应用前景。

 (b) 当本发明提供的药物制剂为泡沫剂时，相较于其他剂型，其还具有以下优势：不含丙二醇和异丙醇，减少刺激性、过敏性；泡沫分散均匀，易扩散，涂布面广，局部治疗效果明显；泡沫密度小，结构柔和；泡沫破裂后易通过毛囊进入角质层，易于吸收；泡沫剂使用方便，无味、无黏性、残留少，患者普遍更乐于接受，用药顺应性很高。

10

15 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是质量百分比和质量份数或体积份数。

20 **实施例 1 药效学研究 1**

1.1 实验试剂与材料

 本实施例的实验材料如表 1 所示。

表 1 实验材料

实验材料	来源
C57BL/6J雄性小鼠（6-8 周龄）	北京斯贝福实验动物技术有限公司
丙酸睾酮	上海麦克林生化科技有限公司
注射用玉米油	Sigma
空白泡沫剂	本实施例中自行配制
米诺地尔泡沫剂（规格 5%）	本实施例中自行配制
非那雄胺	湖北葛店人福药业有限责任公司

米诺地尔非那雄胺泡沫剂 (规格 5%-0.008%)	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂 (规格 5%-0.025%)	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂 (规格 5%-0.075%)	本实施例中自行配制

丙酸睾酮溶液的制备:

准确称取 80 mg 丙酸睾酮溶于 26.133 ml 注射用玉米油中, 涡旋超声混匀得到均一的溶液, 浓度为 3 mg/ml。

5

非那雄胺混悬液的制备:

准确称取 0.542 mg 非那雄胺加入 5.420 ml 0.5%CMC-Na, 涡旋超声得到均一的混悬液, 浓度为 0.1 mg/ml。

5% 米诺地尔泡沫剂的制备:

10

1) 处方组成如表 2 所示。

表 2 处方组成

处方组成	用量/瓶(g)	比例(wt%) (不含抛射剂)
米诺地尔	2.850	5.00
无水乙醇	32.182	56.46
纯化水	18.844	33.06
二丁基羟基甲苯	0.057	0.10
乳酸	0.599	1.05
无水枸橼酸	0.063	0.11
甘油	1.203	2.11
十六醇	0.661	1.16
十八醇	0.302	0.53
吐温60	0.239	0.42
抛射剂	3.000	N/A
总计	60.000	100.00

抛射剂处方组成和灌装处方组成如表 3 和表 4 所示。

表 3 抛射剂处方组成

抛射剂 (混合烷烃) 组成	比例(%)
---------------	-------

丙烷	48
丁烷	30
异丁烷	22

表 4 灌装处方组成

抛射剂罐装处方	作用	处方比例(wt%)	每瓶用量(g)
内容物	内容物	95	57
混合烷烃	抛射剂	5	3

2) 制备工艺如下:

① 配液

5 水相: 按照处方量称取纯化水, 加入无水枸橼酸, 搅拌至完全溶解, 得到水相;

醇相: 按照处方量将甘油、吐温60、乳酸、二丁基羟基甲苯、十六醇、十八醇加入无水乙醇中, 在 35 °C~60 °C条件下搅拌, 然后加入米诺地尔搅拌、分散, 得到醇相;

10 混合: 将水相加入醇相中, 搅拌至米诺地尔完全溶解, 使两相混合均匀;

② 过滤

将混合溶液通过滤芯过滤;

③ 灌装

将滤液灌装至喷雾剂铝罐中, 57 g/罐;

15 ④ 封口

加上阀门, 封口;

⑤ 充气

充入混合烷烃, 每罐充入量为 3 g;

⑥ 盖上摩丝咀盖和外盖, 包装, 即得。

20

空白泡沫剂的制备:

工艺步骤同米诺地尔泡沫剂(规格 5%), 但是醇相中去除米诺地尔加入操作。处方中去除米诺地尔, 无水乙醇的用量为 34.34 g/瓶, 处方量调整为 60.24%(不含抛射剂), 纯化水的用量为 19.54 g/瓶, 处方量调整为 34.28%(不含抛射剂), 其它组分的含量保持不变。

25

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）的制备：

1) 处方组成如表 5

表 5 处方组成

处方组成	用量/瓶(g)	比例(wt%)（不含抛射剂）
米诺地尔	2.850	5.00
非那雄胺	0.043	0.075
无水乙醇	32.182	56.46
甘油	1.203	2.11
吐温60	0.239	0.42
乳酸	0.599	1.05
二丁基羟基甲苯	0.057	0.10
十六醇	0.661	1.16
十八醇	0.302	0.53
无水枸橼酸	0.063	0.11
纯化水	18.801	32.985
抛射剂	3.000	N/A
总计	60.000	100.00

抛射剂处方组成和灌装处方组成如表 6 和表 7 所示。

5

表 6 抛射剂处方组成

抛射剂（混合烷烃）组成	比例(%)
丙烷	48
丁烷	30
异丁烷	22

表 7 灌装处方组成

抛射剂罐装处方	作用	处方比例(wt%)	每瓶用量(g)
内容物	内容物	95	57
混合烷烃	抛射剂	5	3

2) 制备工艺如下：

① 配液

水相：按照处方量称取纯化水，加入无水枸橼酸，搅拌至完全溶解，得到

10 水相；

醇相：

按照处方量称量无水乙醇；

将非那雄胺溶解到少量无水乙醇中；

按照处方量将甘油、吐温60、乳酸、非那雄胺乙醇溶液、二丁基羟基甲苯、
5 十六醇、十八醇加入剩余无水乙醇中，在 35℃~60℃条件下搅拌，然后加入米诺地尔搅拌、分散，得到醇相；

混合：将水相加入醇相中，搅拌至米诺地尔完全溶解，使两相混合均匀；

② 过滤

将混合溶液通过滤芯过滤；

10 ③ 灌装

将滤液灌装至喷雾剂铝罐中，57 g/罐；

④ 封口

加上阀门，封口；

⑤ 充气

15 充入混合烷烃，每罐充入量为 3 g；

⑥ 盖上摩丝咀盖和外盖，包装，即得。

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.008%）的制备：

工艺同米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用
20 量为 0.005 g/瓶，不含抛射剂时重量含量为 0.008%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.025%）的制备：

工艺同米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用
25 量为 0.014 g/瓶，不含抛射剂时重量含量为 0.025%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

1.2 实验过程及结果

将C57BL/6J雄性小鼠在SPF级恒温恒湿层流清洁房间内单笼饲养，适应一
30 周后，使用脱毛膏在其背部脱除约 3×4 cm²，皮肤呈粉红色且无破损，确认小鼠毛囊处于休止期。将小鼠随机分成 7 组，如下表 8 所示。

表 8 实验分组

组别	给药
空白对照组	玉米油+空白泡沫剂
模型组	丙酸睾酮溶液+空白泡沫剂
米诺地尔组	丙酸睾酮溶液+ 5% 米诺地尔泡沫剂
非那雄胺组	丙酸睾酮溶液+口服 0.01% 非那雄胺(0.1 mg/kg)
实验 I 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.008%）
实验 II 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.025%）
实验 III 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）

除空白对照组每天多点注射玉米油外，各组小鼠背部脱毛区皮肤皮下多点注射丙酸睾酮溶液（构建雄激素性脱发模型）30 mg/kg/天。丙酸睾酮注射 0.5 小时后，各泡沫剂组小鼠背部脱毛区域涂抹 200 mg的泡沫剂，每天 1 次，连续 30 天。空白对照组与模型组给予空白泡沫剂，每天 1 次，连续 30 天。

非那雄胺组为口服给药，初始给药量为 0.1 ml/只，每周根据体重变化调整剂量，初始体重/0.1=每周体重/非那雄胺给药量，每天 1 次，连续 30 天。

本发明特定含量的活性成分组合起效快、效果好

毛发生长评分

每天观察各组小鼠脱毛部位皮肤及毛发生长状况，前两周每周评分一次，第三周以后每周评分两次，评分时对每组拍照并记录毛发生长情况评分结果。评分标准如表 9 所示。

表 9 毛发生长评分标准

毛发生长情况	得分
未生长，脱毛区皮肤呈粉色	0 分
脱毛区皮肤呈灰色（小于 20% 的增长）	1 分
脱毛区皮肤呈黑色（大于 20% 小于 40%）	2 分
脱毛区皮肤呈黑色并有少许毛发生长（大于 40% 小于 60% 的生长）	3 分
脱毛区皮肤呈黑色并有部分毛发生长（60%~80% 的生长）	4 分
脱毛区毛发基本完全生长（80%~100% 的生长）	5 分

评分结果如表 10 和图 1 所示。

表 10 各组实验毛发生长评分结果

组别	评分（平均值±标准差）							
	第0天	第7天	第14天	第18天	第21天	第25天	第28天	第30天
空白对照组	0±0	0.8±0.4	1.8±0.7 ***	3.3±0.8 ***	3.8±0.5 ***	4.8±0.5 ***	4.8±0.5 ***	4.9±0.3 ***
模型组	0±0	0.7±0.5	0.7±0.5	0.8±0.5	0.8±0.5	0.8±0.4	1.0±0.4	1.1±0.7
米诺地尔组 (5%)	0±0	0.8±0.5	0.9±0.3	1.3±0.5 #	1.5±0.8 ##	1.9±1.0 ***	2.3±1.3 ***	2.3±1.3 *#
非那雄胺组 (0.1 mg/kg)	0±0	0.7±0.5	0.8±0.5	0.9±0.7	1.0±0.6	1.2±0.4 #	1.3±0.6	1.3±0.8
实验 I 组 (5%-0.008%)	0±0	0.4±0.5	0.8±0.5	1.1±0.7	1.3±0.9	1.5±0.8 #	1.8±0.8 ##	1.8±0.8 #
实验 II 组 (5%-0.025%)	0±0	0.7±0.5	1.2±0.4 *#+	1.8±1.1 ***#+	1.8±1.1 ***#+	1.9±1.1 ***#+	2.3±1.2 ***#+	2.3±1.2 ***#+
实验 III 组 (5%-0.075%)	0±0	0.6±0.5	1.0±0.0 #	1.8±0.8 ***###++	2.5±1.4 ***##&++	2.7±1.4 ***###++	2.9±1.4 ***###++	3.1±1.6 ***###++

注：通过单因素方差分析，与模型组相比*p<0.05，**p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05，##p<0.01；与米诺地尔组比&p<0.05，与口服非那雄胺组比+p<0.05，++p<0.01。

结果显示，非那雄胺组的评分结果与模型组没有显著差异；实验 III 组的评分结果不仅显著高于米诺地尔组，而且还显著高于实验 I 组和实验 II 组。出乎意料地，实验 III 组具有极其优异的效果。

一方面，给药第 18 天之后其评分结果快速升高，在第 21 天的时候已经与实验 I 组和实验 II 组产生显著差异。以第 21 天的数据为例，实验 III 组与模型组的差值为 1.7，而米诺地尔组、非那雄胺组、实验 I 组和实验 II 组与模型组的差值分别为：0.7、0.2、0.5 和 1。因此，实验 III 组的与模型组的差值（或效果）分别是米诺地尔组、非那雄胺组、实验 I 组和实验 II 组的 2.4 倍多、8.5倍、3.4 倍和 1.7 倍。

另一方面，该显著性差异持续存在直至本次实验结束（给药后第 30 天）。

由此可知，实验 III 组米诺地尔非那雄胺泡沫剂的起效时间明显优于实验 I 组、实验 II 组以及米诺地尔单方泡沫剂组的起效时间。

毛发重量评价

实验结束后，将实验小鼠安乐死，剔除小鼠脱毛区域皮肤表面的毛发，称重。实验结果如表 11 所示。

表 11 各组实验毛发重量统计结果

组别	毛发重量（毫克） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （毫克）（Δ）
空白对照组	81.2±14.1**##	76.9
模型组	4.3±7.1	0
米诺地尔组(5%)	18.8±18.9#	14.5
非那雄胺组(0.1 mg/kg)	3.5±6.7	-0.8
实验 I 组(5%-0.008%)	15.3±17.6+	11
实验 II 组(5%-0.025%)	24.1±26.9#+	19.8
实验 III 组(5%-0.075%)	36.7±33.8**##++	32.4

注：通过单因素方差分析，与模型组相比**p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05，##p<0.01；与口服非那雄胺组比+p<0.05，++p<0.01。

结果显示，非那雄胺组的毛发重量与模型组没有显著差异。出乎意料的，实验 III 组的毛发重量不仅显著大于米诺地尔组，而且还显著大于实验 I 组和II组。

根据与模型组的差值可知，与模型组相比，米诺地尔组可以显著提升毛发重量，非那雄胺组的毛发重量不仅没有提升反而略有下降。实验 I 组的效果差于米诺地尔组。

出乎意料地，实验 II 组相较于米诺地尔组效果显著提升。更出乎意料地，实验 III 组的(Δ=32.4)毛发增长效果是米诺地尔组的 2.3 倍左右。且其对毛发重量的增长效果要显著优于单用非那雄胺组、单用米诺地尔组、以及单用米诺地尔组和单用非那雄胺组的合并效果（即Δ=14.3+(-0.8)）。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.075%）具有协同增效的作用。

毛囊数量评价

在脱毛区域平行于脊椎处取材，将皮肤修剪成 1 cm宽的长条状，置 10%中性福尔马林溶液中固定 24-36 小时后，梯度酒精脱水，石蜡包埋，修块，切片，经H&E染色后，置于光学显微镜下观察并计数毛囊数量。实验结果如表 12所示。

表 12 各组实验毛囊数量统计结果

组别	毛囊数量（个/100 μm） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （个/100 μm）（Δ）
空白对照组	35±12**	17

模型组	18±8	0
米诺地尔组(5%)	25±9**###	7
非那雄胺组(0.1 mg/kg)	15±3	-3
实验 I 组(5%-0.008%)	20±8++	2
实验 II 组(5%-0.025%)	22±6###++	4
实验 III 组(5%-0.075%)	28±12**###++	10

注：通过单因素方差分析，与模型组相比**p<0.01；通过T检验，与模型组相比###p<0.01；与口服非那雄胺组比+ p<0.05，++p<0.01。

结果显示，非那雄胺组的毛囊数量与模型组没有显著差异，甚至略有下降；实验 I 组、实验 II 组以及米诺地尔组之间没有显著差异，且实验 I 组和实验 II 组的毛囊数量少于米诺地尔组。

出乎意料地，实验 III 组的毛囊数量(Δ=10)高于米诺地尔组，且显著高于实验 I 组和实验 II 组。其对毛囊数量的增长效果要显著优于单用非那雄胺组、单用米诺地尔组、以及单用米诺地尔组和单用非那雄胺组的合并效果(Δ=7+(-3))。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.075%）具有协同增效的作用。

实施例 2 药效学研究 2

2.1 实验试剂与材料

本实施例的实验材料如表 13 所示。

表 13 实验材料

实验材料	来源
C57BL/6J雄性小鼠（6-8 周龄）	北京斯贝福实验动物技术有限公司
丙酸睾酮	上海麦克林生化科技有限公司
注射用玉米油	Sigma
空白泡沫剂	本实施例中自行配制
米诺地尔泡沫剂（规格 5%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.05%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.06%）	本实施例中自行配制

米诺地尔非那雄胺泡沫剂 (规格 5%-0.07%)	本实施例中自行配制
------------------------------	-----------

丙酸睾酮溶液的制备:

准确称取 80.65 mg丙酸睾酮溶于 26.346 ml注射用玉米油中，涡旋超声混匀得到均一的溶液，浓度为 3 mg/ml。

5

5% 米诺地尔泡沫剂的制备:

制备方法同实施例 1 中 5% 米诺地尔泡沫剂的制备。

空白泡沫剂的制备:

10 制备方法同实施例 1 中空白泡沫剂的制备。

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.05%）的制备:

工艺同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用量为 0.029 g/瓶，不含抛射剂时质量含量为 0.05%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

15

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.06%）的制备:

工艺同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用量为 0.034 g/瓶，不含抛射剂时质量含量为 0.06%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

20

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.07%）的制备:

工艺同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用量为 0.04 g/瓶，不含抛射剂时质量含量为 0.07%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

25

2.2 实验过程及结果

将C57BL/6J雄性小鼠在SPF级恒温恒湿层流清洁房间内单笼饲养，适应一周后，使用脱毛膏在其背部脱除约 3×4 cm²，皮肤呈粉红色且无破损，确认小鼠毛囊处于休止期。将小鼠随机分成 6 组，如表 14 所示。

30

表 14 实验分组

组别	给药
空白对照组	玉米油+空白泡沫剂
模型组	丙酸睾酮溶液+空白泡沫剂
米诺地尔组	丙酸睾酮溶液+ 5% 米诺地尔泡沫剂
实验 I 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.05%）
实验 II 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.06%）
实验 III 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.07%）

除空白对照组每天多点注射玉米油外，各组小鼠背部脱毛区皮肤皮下多点注射丙酸睾酮溶液（构建雄激素性脱发模型） 30 mg/kg/天。丙酸睾酮注射 0.5 小时后，各泡沫剂组小鼠背部脱毛区域涂抹 200 mg的泡沫剂，每天 1 次，连续 30 天。空白对照组与模型组给予空白泡沫剂，每天 1 次，连续 30 天。

本发明的特定含量的活性成分组合起效快、效果好
毛发生长评分

10 每天观察各组小鼠脱毛部位皮肤及毛发生长状况，前两周每周评分一次，第三周以后每周评分两次，评分时对每组拍照并记录毛发生长情况评分结果。评分标准如表 8 所示。

评分结果如表 15 和图 2 所示。

表 15 各组实验毛发生长评分结果

组别	评分（平均值±标准差）							
	第0天	第7天	第14天	第18天	第21天	第25天	第28天	第30天
空白对照组	0±0	0.9±0.4 #	2.0±0 ***#	2.6±0.5 ***#	3.6±0.5 ***#	4.6±0.5 ***#	4.9±0.4 ***#	4.9±0.4 ***#
模型组	0±0	0.4±0.5	0.6±0.5	0.8±0.5	0.9±0.4	1.0±0	1.0±0	1.0±0
米诺地尔组 (5%)	0±0	0.9±0.4 #	1.1±0.6	1.4±0.7	1.9±0.8 *##	2.1±0.8 ##	2.3±1.0 *##	2.4±1.2 *##
实验 I 组 (5%-0.05%)	0±0	0.4±0.5	1.0±0.8	1.4±0.5 #	1.8±0.9 #	2.3±1.2 ##	2.5±1.2 *##	2.6±1.4 ***#
实验 II 组 (5%-0.06%)	0±0	0.5±0.5	1.1±0.6	1.5±1.1	1.9±0.8 *##	2.3±1.0 *##	2.5±1.1 *##	2.6±1.1 *##
实验 III 组 (5%-0.07%)	0±0	0.8±0.5	1.3±0.7	2.0±0.5 ***#	2.3±0.7 ***#	2.8±1.2 ***#	3.0±1.3 ***#	3.3±1.2 ***#

注：通过单因素方差分析，与模型组相比* $p<0.05$, ** $p<0.01$ ；通过T检验，与模型组相比# $p<0.05$, ## $p<0.01$ 。

结果显示，所有组别的评分结果均显著高于模型组；实验 III 组的评分结果不仅显著高于米诺地尔组，而且还显著高于实验 I 组和 II 组。

5 出乎意料地，实验 III 组具有极其优异的效果。

一方面，在给药第 14 天之后其评分结果快速升高，在第 18 天的时候已经与实验 I 组和实验 II 组产生显著差异。以第 18 天数据为例，实验 III 组与模型组的差值为 1.2，米诺地尔组和实验 I 组与模型组的差值为 0.6，实验 II 组与模型组的差值为 0.7；因此实验 III 组与模型组的差值（或效果）是单
10 独的米诺地尔组和实验 I 组的 2 倍，是实验 II 组的 1.7 倍多。

另一方面，该显著性趋势持续直至本次实验结束（给药后第 30 天）。

由此可知，实验 III 组米诺地尔非那雄胺泡沫剂的起效时间明显优于实验 I 组、实验 II 组以及米诺地尔单方泡沫剂组的起效时间。

15 毛发重量评价

实验结束后，将实验小鼠安乐死，剔除小鼠脱毛区域皮肤表面的毛发，称重。实验结果如表 16 所示。

表 16 各组实验毛发重量统计结果

组别	毛发重量（毫克） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （毫克）(Δ)
空白对照组	86.4±15**##	81.5
模型组	4.9±4.6	0
米诺地尔组(5%)	47.9±25.9**##	43
实验 I 组(5%-0.05%)	51.3±31.4**##	45.4
实验 II 组(5%-0.06%)	48.7±27.2**##	43.8
实验 III 组(5%-0.07%)	67.9±33.2**##	63

注：通过单因素方差分析，与模型组相比 ** $p<0.01$ ；通过T检验，与模型组相比
20 ## $p<0.01$ 。

结果显示，米诺地尔组、实验 I、II、III 组的毛发重量显著大于模型组；其中，实验 III 组的毛发重量不仅显著大于米诺地尔组，而且还显著大于实验 I 组和 II 组。

根据与模型组的差值可知，与模型组相比，米诺地尔组可以显著提升毛发
25 重量。实验 I 组和实验 II 组的实验效果与米诺地尔组效果相当。

出乎意料地，实验 III 组相较于米诺地尔组、实验 I 组和实验 II 组均具有显著提升，且实验 III 组的毛发增长效果是米诺地尔组的 1.5 倍左右。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.07%）可实现极其优异的效果提升，具有协同增效作用。

5

毛囊数量评价

在脱毛区域平行于脊椎处取材，将皮肤修剪成 1 cm宽的长条状，置 10%中性福尔马林溶液中固定 24-36 小时后，梯度酒精脱水，石蜡包埋，修块，切片，经H&E染色后，置于光学显微镜下观察并计数毛囊数量。实验结果如表 17 所示。

10

表 17 各组实验毛囊数量统计结果

组别	毛囊数量（个/100μm） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （毫克）(Δ)
空白对照组	37±7***##	19
模型组	18±6	0
米诺地尔组(5%)	25±5#	7
实验 I 组(5%-0.05%)	21±4	3
实验 II 组(5%-0.06%)	24±10	6
实验 III 组(5%-0.07%)	27±7#	9

注：通过单因素方差分析，与模型组相比**p<0.01；通过T检验， ##p<0.01， #p<0.05。

结果显示，米诺地尔组、实验 I、II、III 组的毛囊数量高于模型组；其中，实验 III 组的毛囊数量不仅高于米诺地尔组，而且还高于实验 I 组和 II 组。

根据与模型组的差值可知，与模型组相比，米诺地尔组可以显著提升毛发重量，实验 I 组也具有提升效果，但效果稍弱于米诺地尔组；实验 II 组与米诺地尔组效果相当。

15

出乎意料地，实验 III 组相较于米诺地尔组效果再次提升，其毛发增长效果是米诺地尔组的约 1.3 倍。

20

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.07%）可实现极其优异的效果提升。

实施例 3 药效学实验 3

3.1 实验试剂和材料

本实施例的实验材料如表 18 所示。

表 18 实验材料

实验材料	来源
C57BL/6J雄性小鼠（6-8 周龄）	北京斯贝福实验动物技术有限公司
丙酸睾酮	上海麦克林生化科技有限公司
注射用玉米油	Sigma
空白泡沫剂	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.1%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.15%）	本实施例中自行配制

丙酸睾酮溶液的制备：

- 5
- 准确称取 92.29 mg丙酸睾酮溶于 30.148 ml注射用玉米油中，涡旋超声混匀得到均一的溶液，浓度为 3 mg/ml。

米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）的制备：

- 10
- 制备方法同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）的制备。

空白泡沫剂的制备：

制备方法同实施例 1 中空白泡沫剂的制备。

- 15
- 米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.1%）的制备：

工艺同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用量为 0.057 g/瓶，不含抛射剂时质量含量为 0.1%，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

- 20
- 米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.15%）的制备：

工艺同实施例 1 中米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%），其中非那雄胺的用量为 0.086 g/瓶，不含抛射剂时质量含量为 0.15%，纯化水的用

量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

3.2 试验过程及结果

将C57BL/6J雄性小鼠在SPF级恒温恒湿层流清洁房间内单笼饲养，适应一
5 周后，使用脱毛膏在其背部脱除约 3×4 cm²，皮肤呈粉红色且无破损，确认小
鼠毛囊处于休止期。将小鼠随机分成 5 组，如表 19 所示。

表 19 实验分组

组别	给药
空白对照组	玉米油+空白泡沫剂
模型组	丙酸睾酮溶液+空白泡沫剂
实验 I 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.075%）
实验 II 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.1%）
实验 III 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺泡沫剂（规格 5%-0.15%）

除空白对照组每天多点注射玉米油外，各组小鼠背部脱毛区皮肤皮下多点
注射丙酸睾酮溶液（构建雄激素性脱发模型）30 mg/kg/天。丙酸睾酮注射 0.5
10 小时后，各组小鼠背部脱毛区域涂抹 200 mg的泡沫剂，每天 1 次，连续 30
天。空白对照组与模型组给予空白泡沫剂，每天 1 次，连续 30 天。

本发明的特定含量的活性成分组合起效快、效果好
毛发生长评分

15 每天观察各组小鼠脱毛部位皮肤及毛发生长状况，前两周每周评分一次，
第三周以后每周评分两次，评分时对每组拍照并记录毛发生长情况评分结果。
评分标准如表 8 所示。

评分结果如表 20 和图 3 所示。

表 20 各组实验毛发生长评分结果

组别	评分（平均值±标准差）							
	第0天	第7天	第14天	第18天	第21天	第25天	第28天	第30天
空白对照组	0±0	0.3±0.5	1.8±0.7 ***	2.5±1.3 ***	2.8±1.3 ***	3.8±1.4 ***	3.8±1.4 ***	4.4±1.1 ***
模型组	0±0	0±0	0.8±0.5	0.9±0.4	0.9±0.4	1±0.5	1.1±0.6	1.3±0.9
实验 I 组 (5%-0.075%)	0±0	0.1±0.4	1.6±0.5 ***	2.4±0.7 ***	2.6±1.1 ***	3±1.2 ***	3.5±0.9 ***	3.9±1 ***

实验 II 组 (5%-0.1%)	0±0	0.1±0.4	1.3±0.5 #	1.9±0.8 ##	2.1±0.6 *##	2.6±0.9 *##	2.9±0.8 **##	3.6±1.1 ***##
实验 III 组 (5%-0.15%)	0±0	0.3±0.5	1.3±0.5 #	2±1.1 #	2.3±1 *##	3±1.2 **##	3.4±1.3 **##	3.8±1.5 ***##

注：通过单因素方差分析，与模型组相比* p<0.05，**p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05，## p<0.01。

结果显示，所有组别的评分结果均显著高于模型组；实验 I 组评分结果高于实验 II 组和实验 III 组。

5 出乎意料地，实验 I 组具有极其优异的效果。

一方面，在非那雄胺用量下降的情况下，在给药第 14 天之后其评分结果快速升高，在第 18 天的时候已经与实验 II 组和实验 III 组产生显著差异；以第 14 天数据为例，实验I组与模型组的差值为 0.8，而实验 II 组和实验 III

10 组与模型组的差值为 0.5，因此实验 I 组的与模型组的差值（或效果）是实验 II 组和实验 III 组的 1.6 倍。

另一方面，该显著性趋势持续直至给药第 21 天。第 25 天至第 30 天，实验 I 组和实验 III 组升高趋势相近，高于实验 II 组。

由此可知，实验 I 组米诺地尔非那雄胺泡沫剂的起效时间明显优于实验 II 组和实验 III 组。

15

毛发重量评价

实验结束后，将实验小鼠安乐死，剔除小鼠脱毛区域皮肤表面的毛发，称重。实验结果如表 21 所示。

表 21 各组实验毛发重量统计结果

组别	毛发重量（毫克） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （毫克）(Δ)
空白对照组	78±30**##	60
模型组	18±15	0
实验 I 组(5%-0.075%)	66±25**##	48
实验 II 组(5%-0.1%)	57±28**##	39
实验 III 组(5%-0.15%)	57±9**##	39

20 注：通过单因素方差分析，与模型组相比* p<0.05，**p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05，## p<0.01。

结果显示，实验 I、II、III 组的毛发重量显著大于模型组；其中，实验 I 组的毛发重量大于实验 II 组和实验 III 组。

根据与模型组的差值可知，与模型组相比，实验 I-III 组的毛发重量均显著提升。

出乎意料地，在非那雄胺用量下降的情况下，实验 I 组相较于实验 II 组和实验 III 组显著提升，其增长效果是实验 II 组和实验 III 组的 1.2 倍多。

5 可见,特定比例的米诺地尔和非那雄胺(如:5%-0.075%)具有协同增效的作用。

毛囊数量评价

在脱毛区域平行于脊椎处取材，将皮肤修剪成 1 cm 宽的长条状，置 10% 中性福尔马林溶液中固定 24-36 小时后，梯度酒精脱水，石蜡包埋，修块，切片，经 H&E 染色后，置于光学显微镜下观察并计数毛囊数量。实验结果如表 22 所示。

表 22 各组实验毛囊数量统计结果

组别	毛囊数量 (个/100μm) (平均值±标准差)	与模型组的差值 (个/100μm) (Δ)
空白对照组	19±11#	11
模型组	8±3	0
实验 I 组(5%-0.075%)	23±17*#	15
实验 II 组(5%-0.1%)	19±7##	11
实验 III 组(5%-0.15%)	19±8##	11

注：通过单因素方差分析，与模型组相比* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ；通过T检验，与模型组
15 相比# $p < 0.05$ ，## $p < 0.01$ 。

结果显示, 实验 I、II、III 组的毛囊数量显著大于模型组。

出乎意料地,在非那雄胺用量下降的情况下,实验 I 组的毛囊数量显著高于实验 II 组和实验 III 组,且甚至显著高于空白对照组。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.075%）具有及其优异的效果。

实施例 4 药效学研究 4

4.1 实验制剂与材料

本实施例的实验材料如表 23 所示。

25 表 23 实验材料

实验材料	来源
C57BL/6J雄性小鼠（6-8 周龄）	北京斯贝福实验动物技术有限公司
丙酸睾酮	上海麦克林生化科技有限公司
注射用玉米油	Sigma
空白搽剂	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺搽剂 （规格 5%-0.05%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺搽剂 （规格 5%-0.75%）	本实施例中自行配制
米诺地尔非那雄胺搽剂 （规格 5%-0.1%）	本实施例中自行配制

丙酸睾酮溶液的制备：

准确称取 66.42 mg丙酸睾酮溶于 21.697 ml注射用玉米油中，涡旋超声混匀得到均一的溶液，浓度为 3 mg/ml。

5

米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.075%）的制备：

1) 处方组成如表 24 所示

表 24 处方组成

处方组成	用量/瓶	比例
米诺地尔	3.00 g	5%(w/v)
非那雄胺	0.45 g	0.075%(w/v)
丙二醇	30 ml	50%(v/v)
无水乙醇	18 ml	30%(v/v)
纯化水	适量	N/A
合计	60 ml	N/A

2) 制备工艺如下：

- 10
- ① 按照以上配方称取米诺地尔、非那雄胺、丙二醇、无水乙醇；
- ② 将非那雄胺溶解于少量的无水乙醇中；
- ③ 将处方量的丙二醇、剩余无水乙醇以及部分纯化水，搅拌混合均匀；
- ④ 向③中所得混合溶液中分别加入米诺地尔及非那雄胺乙醇溶液，在室温条件下搅拌至药液澄清、透明；
- 15
- ⑤ 加入纯化水，定容至处方量，得药液；

- ⑥ 采用 0.45 μm 微孔滤膜对所得药液进行过滤；
- ⑦ 按 60 ml/瓶进行药液灌装、包装，即得。

空白搽剂制备：

- 5 工艺去除米诺地尔与非那雄胺的操作过程，其余同米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.075%）制备。处方中去除米诺地尔与非那雄胺，其它组分的含量保持不变。

米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.05%）的制备：

- 10 工艺同米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.075%）的制备，其中非那雄胺的比例为 0.05%(w/v)，用量为 0.03g/瓶，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.1%）的制备：

- 15 工艺同米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.075%）的制备，其中非那雄胺的比例为 0.1%(w/v)，用量为 0.06g/瓶，纯化水的用量做相应调整，其它组分的含量保持不变。

4.2 实验过程及结果

- 20 将C57BL/6J雄性小鼠在SPF级恒温恒湿层流清洁房间内单笼饲养，适应一周后，使用脱毛膏在其背部脱除约 3×4 cm²，皮肤呈粉红色且无破损，确认小鼠毛囊处于休止期。将小鼠随机分成 5 组，如表 25 所示。

表 25 实验分组

组别	给药
空白对照组	玉米油+空白搽剂
模型组	丙酸睾酮溶液+空白搽剂
实验 I 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.05%）
实验 II 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.075%）
实验 III 组	丙酸睾酮溶液+米诺地尔非那雄胺搽剂（规格 5%-0.1%）

- 25 除空白对照组每天多点注射玉米油外，各组小鼠背部脱毛区皮肤皮下多点注射丙酸睾酮溶液 30 mg/kg/天，丙酸睾酮注射 0.5 小时后，各组小鼠背部脱毛区域涂抹 0.2 ml的搽剂，每天 1 次，连续 30 天。空白对照组与模型组给予

空白搽剂，每天 1 次，连续 30 天。

本发明的特定含量的活性成分组合起效快、效果好
毛发生长评分

5 每天观察各组小鼠脱毛部位皮肤及毛发生长状况，评价药物对小鼠毛发生长周期的影响。前两周每周评分一次，后两周一周评分两次，评分时对每组拍照并记录毛发生长情况评分结果。评分标准如表 8 所示。

评分结果如表 26 和图 4 所示

表 26 各组实验毛发生长评分结果

组别	评分（平均值±标准差）							
	第0天	第7天	第14天	第18天	第21天	第25天	第28天	第30天
空白对照组	0±0	0±0	1.8±1 ***##	2.3±1.4 **#	3.2±1.2 ***##	3.5±1 ***##	4.8±0.4 ***##	5±0 ***##
模型组	0±0	0±0	0.1±0.4	0.8±0.7	0.9±0.6	0.9±0.6	1.4±1.2	1.9±1.5
实验 I 组 (5%-0.05%)	0±0	0±0	0.4±0.5	1.1±0.6	1.9±0.8 #	2.1±0.8 *##	3±1.3 *#	3.3±1.2 *
实验 II 组 (5%-0.075%)	0±0	0±0	0.8±0.7 #	1.9±0.8 *#	2.1±0.8 *##	2.3±0.9 *##	2.9±0.8 *#	3.4±0.7 *#
实验 III 组 (5%-0.1%)	0±0	0±0	0.5±0.5	1.3±0.5	1.8±0.7 #	1.9±0.6 ##	2.8±0.7 #	3.1±1

10 注：通过单因素方差分析，与模型组相比*p<0.05, **p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05, ##p<0.01。

结果显示，所有组别的评分结果均显著高于模型组；实验 II 组评分结果显著高于实验 I 组和实验 III 组。

出乎意料地，实验 II 组具有极其优异的效果。

15 一方面，在非那雄胺用量下降的情况下，在给药第 14 天之后其评分结果快速升高，在第 18 天的时候已经与实验 I 组和实验 III 组产生显著差异。以第 18 天数据为例，实验II组与模型组的差值为 1.1，实验 I 组与模型组的差值为 0.3，实验 III 组与模型组的差值为 0.5；因此，实验 II 组的与模型组的差值（或效果）是实验 I 组的 3.6 倍多，是实验 III 组的 2.2 倍。

20 另一方面，该趋势持续直至给药第 21 天。之后三组升高趋势相近。

由此可知，实验 II 组米诺地尔非那雄胺搽剂的起效时间明显优于实验 I 组和实验 III 组。

毛发重量评价

实验结束后，将实验小鼠安乐死，剔除小鼠脱毛区域皮肤表面毛发，称重。
实验结果如表 27 所示。

表 27 各组实验毛发重量统计结果

组别	毛发重量（毫克） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （毫克）（Δ）
空白对照组	88±10***	70
模型组	18±14	0
实验 I 组(5%-0.05%)	38±26	20
实验 II 组(5%-0.075%)	44±16***	26
实验 III 组(5%-0.1%)	38±13#	20

5 注：通过单因素方差分析，与模型组相比*p<0.05, **p<0.01；通过T检验，与模型组相比#p<0.05, ##p<0.01。

结果显示，实验 I 组、II 组、III 组毛发重量组显著大于模型组。其中，实验 II 组的毛发重量大于实验 I 组和实验 III 组。

根据与模型组的差值可知，与模型组相比，实验 I-III 组均可以显著提升
10 毛发重量。而出乎意料地，虽然实验 II 组的非那雄胺用量比实验 III 组低，其效果却是实验 III 组的 1.3 倍。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.075%）具有协同增效的作用。

15 毛囊数量评价

实验终点收集动物皮肤，福尔马林固定后进行H&E染色，选取 4 个视野进行毛囊计数。实验结果如表 28 所示。

表 28 各组实验毛囊数量统计结果

组别	毛囊数量（个/100μm） （平均值±标准差）	与模型组的差值 （个/100μm）（Δ）
空白对照组	41±19***	26
模型组	15±6	0
实验 I 组(5%-0.05%)	31±14#	16
实验 II 组(5%-0.075%)	35±23#	20
实验 III 组(5%-0.1%)	33±15##	18

注：通过单因素方差分析，与模型组相比* $p<0.05$, ** $p<0.01$ ；通过T检验，与模型组相比# $p<0.05$, ## $p<0.01$ 。

结果显示，实验 I、II、III 组的毛囊数量组显著高于模型组。其中，实验 II 组的毛囊数量大于实验 I 组和实验 III 组。

5 根据与模型组的差值，实验 I-III 组相对于模型组毛囊数量均具有显著提升。实验 II 组的效果优于实验 I 组。

而出乎意料地，虽然实验 II 组的非那雄胺用量比实验 III 组低，其效果却是实验 III 组的 1.1 倍多。

可见，特定比例的米诺地尔和非那雄胺（如：5%-0.075%）具有协同增效的
10 作用。

讨论

米诺地尔为一种钾离子通道激动剂，可以扩张局部毛细血管，增加局部血供，刺激患处的毛发生长。已上市的品种有米诺地尔溶液(2%、5%)和米诺地尔
15 泡沫剂(5%)。在使用米诺地尔溶液时，如果出现局部反复瘙痒和皮肤发红的过敏症状时，可以尝试更换使用不含丙二醇的米诺地尔，即国际上推荐的泡沫制剂，以减少或杜绝过敏不良反应。外用米诺地尔存在“狂脱期”，患者使用依从性差。所谓狂脱期是指约 20% 的脱发患者在使用米诺地尔约 2-4 周时，出现大量头发暂时性脱落的现象，过度脱落可持续 1.5 个月左右。临床研究表明“狂脱期”出现后，
20 多数患者出现心情焦虑，部分患者会停止用药，进而加重脱发的表现。

非那雄胺为一种特异性的 5α -还原酶抑制剂。 5α -还原酶催化睾酮(T)转化为二氢睾酮(DHT)，当二氢睾酮在皮肤内积累到高水平后会引发AGA。非那雄胺通过抑制睾酮转化为二氢睾酮，进而治疗雄激素性脱发。已上市的品种有非那雄胺片剂(1 mg)和非那雄胺喷雾剂(2.275 mg/mL)。非那雄胺的不良反应极大地影响患者使用的心理顺应性。非那雄胺整体耐受性良好，不良反应通常较轻，
25 一般不必中止治疗。其主要不良事件是性欲减退(1.9%)、阳痿(1.3%)及射精减少(1%)等，其发生率均小于 2%。不良事件多数在继续治疗后逐渐消失。虽然非那雄胺的不良反应较少，但由于其有可能影响性功能障碍，对于大多数男性患者来说，极大的限制了该药物使用。非那雄胺喷雾剂将口服改成外用，其效果
30 与口服非那雄胺相似，但全身暴露量显著降低，对血清二氢睾酮浓度的影响较

小，并且具有良好的耐受性。在关键的 III 期研究中，以预期剂量（即高达 200 微升=每天最多 4 次喷雾）局部给药非那雄胺后，在治疗 6 个月内的所有采样时间，平均最大血浆非那雄胺浓度比每天口服 1 mg 非那雄胺后的浓度低 >100 倍。

5 现有临床试验已经证明外用米诺地尔溶液、外用米诺地尔泡沫剂、口服非那雄胺片、外用非那雄胺喷雾剂对雄激素性脱发有效。但药物治疗依然存在诸多不足，主要表现在起效慢、有效率低。目前，米诺地尔的平均起效时间达到了 6-9 个月，有效率仅达 60%。非那雄胺片在治疗轻度和中度 AGA 的总体有效率可达 68%-77%，其中轻度改善、中度改善和明显改善的有效率分别为 38.04%、
10 23.37% 和 13.59%，整体治疗起效达到 6-9 个月，且疗效随用药时间呈正相关性。

米诺地尔生发，非那雄胺止脱，在药理机制上形成互补。根据《2023 中国临床实践指南：雄激素性脱发诊断与治疗》，其中非那雄胺联合米诺地尔，该联合治疗方案比单用米诺地尔治疗后的评分高 0.80 分。复方制剂米诺地尔非那雄胺外用脂质溶液（3% 米诺地尔+0.1% 非那雄胺，5% 米诺地尔+0.1% 非那雄胺，
15 10% 米诺地尔+0.1% 非那雄胺）在印度上市，全球范围内尚无米诺地尔非那雄胺泡沫剂上市。

非那雄胺不推荐女性使用，米诺地尔在男性使用的规格为 5%，本发明在固定米诺地尔 5% 的规格下，降低非那雄胺的量，减少副作用，同时在特定比例下，起效快，效果好。

20 本发明的实验结果充分表明，当米诺地尔含量为 5 % 和非那雄胺含量为 0.075% 时，具有极其优异的促进毛发生长效果，可有效治疗脱发，且在该特定比例下具有协同增效作用。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献
25 被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种用于治疗脱发的制剂或组合物，其特征在于，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

- 5 (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；
按质量百分比(w/w)或质量体积百分比(w/v)计。

2. 如权利要求 1 所述的制剂或组合物，其特征在于，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

- 10 (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.07-0.09%；
按质量百分比或质量体积百分比计；
较佳地，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

- (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.07-0.085%；
15 按质量百分比或质量体积百分比计；
较佳地，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

- (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.07-0.08%；
按质量百分比或质量体积百分比计；
20 更佳地，所述制剂或组合物包括以下活性成分：

- (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.07-0.075%；
按质量百分比或质量体积百分比计。

3. 如权利要求 1 所述的制剂或组合物，其特征在于，所述制剂或组合物
25 包括以下活性成分：

- (a) 米诺地尔 5%；和
(b) 非那雄胺 0.075%；
按质量百分比或质量体积百分比计。

4. 如权利要求 1-3 中任一项权利要求所述的制剂或组合物，其特征在于，所

述制剂或组合物的剂型为泡沫剂或搽剂。

5. 一种用于治疗脱发的泡沫剂, 其特征在于, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

(a) 米诺地尔 5%; 和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%;

5 按质量百分比(w/w)计。

较佳地, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

(a) 米诺地尔 5%; 和

(b) 非那雄胺 0.07-0.09%;

按质量百分比计。

10 较佳地, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

(a) 米诺地尔 5%; 和

(b) 非那雄胺 0.07-0.085%;

按质量百分比计。

较佳地, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

15 (a) 米诺地尔 5%; 和

(b) 非那雄胺 0.07-0.08%;

按质量百分比计。

较佳地, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

(a) 米诺地尔 5%; 和

20 (b) 非那雄胺 0.07-0.075%;

按质量百分比计。

更佳地, 所述泡沫剂包括以下活性成分:

(a) 米诺地尔 5%; 和

(b) 非那雄胺 0.075%;

25 按质量百分比计;

其中, 所述质量百分比中的总质量不包含抛射剂的质量。

6. 如权利要求 5 所述的泡沫剂, 其特征在于, 所述泡沫剂还包括选自下组的成分: 保湿剂、增溶剂、pH调节剂、抗氧化剂、支撑剂、稀释剂、络合剂、抛射剂、或其组合;

并且,所述保湿剂选自下组:甘油、聚乙二醇2000、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、或其组合;

所述增溶剂选自下组:吐温40、吐温60、吐温80、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、或其组合;

5 所述pH调节剂选自下组:乳酸、盐酸、氢氧化钠、醋酸、或其组合;

所述抗氧化剂选自下组:二丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、维生素E、或其组合;

所述支撑剂选自下组:十六醇、十八醇、或其组合;

所述稀释剂选自下组:纯化水、无水乙醇、正丙醇、或其组合;

10 所述络合剂选自下组:乳酸、无水枸橼酸、醋酸、苹果酸、马来酸、或其组合;

所述抛射剂选自下组:丙烷、丁烷、异丁烷、或其组合。

7. 如权利要求 6 所述的泡沫剂,其特征在于,按不含抛射剂计,所述保湿剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 1~10 wt%; 较佳地为 1~5 wt%; 更佳地为 2~3 wt%; 更佳地为 2~2.5 wt%;

按不含抛射剂计,所述增溶剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%; 较佳的为 0.1~1.0 wt%; 更佳的为 0.1~0.5 wt%; 更佳的为 0.3~0.5 wt%;

按不含抛射剂计,所述pH调节剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%; 较佳的为 0.5~2.5 wt%; 更佳的为 1.0~2.0 wt%; 更佳的为 1.0~1.5 wt%;

20 按不含抛射剂计,所述抗氧化剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.01~1 wt%; 较佳的为 0.05~0.5 wt%; 更佳的为 0.1~0.2 wt%;

按不含抛射剂计,所述支撑剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.5~10 wt%; 较佳的为 0.5~5 wt%; 更佳的为 1.5~2.5 wt%; 更佳的为 1.5~2.0 wt%。

按不含抛射剂计,所述络合剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 0.1~5.0 wt%; 较佳的为 0.1~1.0 wt%; 更佳的为 0.1~0.5 wt%; 更佳的为 0.1~0.3 wt%; 更佳的为 0.1~0.2 wt%;

所述抛射剂在所述泡沫剂中的质量百分比为 1.5~8.5 wt%; 较佳的为2.5~7.5 wt%; 更佳的为 3.5~6.5 wt%; 更佳的为 4.5~5.5 wt%。

8. 如权利要求 6 所述的泡沫剂,其特征在于,所述泡沫剂包括:甘油、

吐温60、乳酸、二丁基羟基甲苯、十六醇、十八醇、无水枸橼酸、无水乙醇、纯化水和抛射剂。

9. 一种用于治疗脱发的搽剂，其特征在于，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

5 (b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

按质量体积百分比(w/v)计。

较佳地，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.09%；

10 按质量体积百分比计。

较佳地，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.085%；

按质量体积百分比计。

15 较佳地，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.08%；

按质量体积百分比计。

较佳地，所述搽剂包括以下活性成分：

20 (a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.075%；

按质量体积百分比计。

更佳地，所述搽剂包括以下活性成分：

(a) 米诺地尔 5%；和

25 (b) 非那雄胺 0.075%；

按质量体积百分比计。

10. 如权利要求 9 所述的搽剂，其特征在于，所述搽剂还含有促渗剂、助溶剂、溶剂、或其组合；

并且，所述促渗剂选自下组：丙二醇、月桂氮卓酮、环己六醇、癸基甲基亚

砒、或其组合；

所述助溶剂选自下组：无水乙醇、甘油、异丙醇、聚乙二醇、液体石蜡、或其组合。

11. 如权利要求 10 所述的搽剂，其特征在于，所述促渗剂在所述搽剂中的体
5 积百分比(v/v)为： 35%~60% (v/v)，较佳地为 45%~55% (v/v)，更佳地为 50%~
55% (v/v)；

所述助溶剂在所述搽剂中的体积百分比(v/v)为： 15%~45% (v/v)，较佳地为
20%~40% (v/v)，更佳地为 25%~35% (v/v)。

12. 如权利要求 10 所述的搽剂，其特征在于，所述搽剂中包括：丙二醇、无
10 水乙醇和纯化水。

13. 如权利要求 1 所述的制剂或组合物、或如权利要求 5 所述的泡沫剂、或
如权利要求 9 所述的搽剂的用途，其特征在于，用于制备治疗脱发的药物；

其中，所述治疗包括促进毛发生长并防止继续脱发。

14. 如权利要求 13 所述的用途，其特征在于，所述脱发为男性雄激素性脱
15 发或女性绝经后脱发。

15. 权利要求 5 所述的泡沫剂的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

(s1) 按质量百分比计，取以下活性成分原料备用：

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

20 (s2) 将所述活性成分和药学上可接受的载体混合、溶解后，过滤、灌装并
封口；和

(s3) 向所述封口后的溶液中充入抛射剂，从而制得所述泡沫剂。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，在步骤(s2)中，还包括以下子
步骤：

25 (s2a) 水相：将络合剂溶于纯化水中；

(s2b) 醇相：将所述非那雄胺溶于少量的无水乙醇中，然后将保湿剂、增溶剂、
pH调节剂、非那雄胺溶液、抗氧化剂、支撑剂加入无水乙醇溶解，然后加入所述米
诺地尔，搅拌、分散；和

(s2c) 将(s2a)水相与(s2b)醇相混合，搅拌至原料药完全溶解后，过滤、灌装并

封口。

17. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

(s2a) 水相：将无水枸橼酸溶于纯化水中；

5 (s2b) 醇相：将所述非那雄胺溶于少量的无水乙醇中，然后将甘油、吐温60、乳酸、非那雄胺乙醇溶液、二丁基羟基甲苯、十六醇、十八醇加入无水乙醇溶解，然后加入所述的米诺地尔，搅拌、分散；和

(s2c) 将(s2a)水相与(s2b)醇相混合，搅拌至米诺地尔完全溶解后，过滤、灌装并封口。

10 18. 权利要求 9 所述的搽剂的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

(s1) 按质量体积百分比计，取以下活性成分原料备用；

(a) 米诺地尔 5%；和

(b) 非那雄胺 0.07-0.095%；

(s2) 将所述活性成分和药学上可接受的载体混合均匀，定容、过滤；和

15 (s3) 将过滤后溶液灌装，获得所述搽剂。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

(s2a) 将所述的非那雄胺溶于少量的助溶剂中；

20 (s2b) 将所述促渗剂、助溶剂和部分溶剂混合均匀后，加入所述的米诺地尔、非那雄胺溶液，搅拌溶解；和

(s2c) 将溶解后所得溶液用剩余溶剂定容、过滤。

20. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，在步骤(s2)中，还包括以下子步骤：

(s2a) 将所述非那雄胺溶于少量的无水乙醇中；

25 (s2b) 将所述丙二醇、无水乙醇和部分纯化水混合均匀后，加入所述的米诺地尔、非那雄胺乙醇溶液，搅拌溶解；和

(s2c) 将溶解后所得溶液采用剩余纯化水定容、过滤。