



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월14일
(11) 등록번호 10-1577471
(24) 등록일자 2015년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4174 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7013170
(22) 출원일자(국제) 2008년11월17일
심사청구일자 2013년11월18일
(85) 번역문제출일자 2010년06월15일
(65) 공개번호 10-2010-0098633
(43) 공개일자 2010년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/083774
(87) 국제공개번호 WO 2009/065116
국제공개일자 2009년05월22일
(30) 우선권주장
60/988,564 2007년11월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20070225217 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알리칸, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
샐러 스투어트 디.
미국 뉴욕주 10970 파모나 언더힐 드라이브 53
온도 앤드류
미국 뉴 멕시코주 88011 라스 크루시즈 크리플 크
리크 4580
(74) 대리인
최경준

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 자색반병의 치료를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명의 양태는 자색반병의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 바람직한 조성물은 피부의 출혈(자색 반병) 병변의 미용학적 외양을 치료하고 개선시키기 위해 약제학적으로 허용되는 담체 중에 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택된 α 아드레날린성 수용체 효능제를 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 브리모니딘, 및 옥시메타졸린과 브리모니딘의 병용물로 이루어진 군에서 선택된 α 아드레날린성 수용체 효능제를 치료학적 유효량으로 포함하는, 개체의 자색반병을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제가 개체의 피부로의 국소 도포 및 개체로의 국부 투여로부터 선택되는 경로로 투여되는, 개체의 자색반병을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 항박테리아제, 항기생충제, 항진균제, 소염제, 항히스타민제, 항소양제, 마취제, 항바이러스제, 각질연화제, 자유라디칼 방지제, 산화방지제, 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 비타민 A, 식물의 과산화물 디스뮤타제 유도제, 세스퀴테르펜 락톤, 항지루제, 항비듬제, 항여드름제, 선스크린 또는 자외선 차단제; 및 피부 분화, 증식 및 색소침착 중 하나 이상을 완화시키는 활성제(이는 트레티노인, 레티놀, 레티날, 알파 하이드록실산, 베타 하이드록실산 및 이들의 병용물을 비제한적으로 포함한다)로부터 선택되는 하나 이상의 다른 활성제의 치료학적 유효량을 추가로 포함하는, 개체의 자색반병을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제가 용액, 젤, 로션, 크림, 연고, 폼, 에멀전, 마이크로에멀전, 유액(milk), 세럼, 에어로졸, 스프레이, 분산액, 마이크로캡슐, 소포 또는 이의 극미립자, 비누 및 클렌징 바로부터 선택된 약리학적으로 허용되는 형태로 투여되는, 개체의 자색반병을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 7

옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 브리모니딘, 및 옥시메타졸린과 브리모니딘의 병용물로 이루어진 군에서 선택된 α 아드레날린성 수용체 효능제를 치료학적 유효량으로 포함하고, 여기서 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제는 수술적 처치의 부위에 투여되는 것인, 수술적 처치 이전에 개체의 자색반병을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제가 상기 수술적 처치 부위로의 국소 도포 및 상기 수술적 처치 부위로의 국부 투여로부터 선택되는 경로로 투여되는, 수술적 처치 이전에 개체의 자색반병을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제7항에 있어서, 항박테리아제, 항기생충제, 항진균제, 소염제, 항히스타민제, 항소양제, 마취제, 항바이러스제, 각질연화제, 자유라디칼 방지제, 산화방지제, 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 비타민 A, 식물의 과산화물 디스뮤타제 유도체, 세스퀴테르펜 락톤, 항지루제, 항비듬제, 항여드름제, 선스크린 또는 자외선 차단제; 및 피부 분화, 증식 및 색소침착 중 하나 이상을 완화시키는 활성제(이는 트레티노인, 레티놀, 레티날, 알파 하이드록실산, 베타 하이드록실산 및 이들의 병용물을 비제한적으로 포함한다)로부터 선택된 하나 이상의 다른 활성제의 치료학적 유효량을 추가로 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제가 용액, 젤, 로션, 크림, 연고, 폼, 에멀전, 마이크로에멀전, 유액, 세럼, 에어로졸, 스프레이, 분산액, 마이크로캡슐, 소포 또는 이의 극미립자, 비누 및 클렌징 바로부터 선택된 약리학적으로 허용되는 형태로 투여되는, 수술적 처치 이전에 개체의 자색반병을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 수술적 처치가 레이저 치료인, 수술적 처치 이전에 개체의 자색반병을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

청구항 14

제7항에 있어서, 상기 α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 상기 수술적 처치 이전에, 상기 수술적 처치 동안, 상기 수술적 처치 후에, 및 상기 과정들을 복합하여 투여되는, 수술적 처치 이전에 개체의 자색반병을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0001] B. 관련 출원에 대한 상호 참조:
- [0002] 본 출원은 2007년 11월 16일자로 출원된 미국 가특허원 제60/988,564호에 대해 우선권을 청구하고, 이의 전문은 본원에서 참조로서 인용된다.
- [0003] C. 정부 투자: 해당 사항 없음.
- [0004] D. 공동 연구 협약의 당사자: 해당 사항 없음.
- [0005] E. 콤팩트 디스크로 제출된 참고 자료 인용: 해당 사항 없음.
- [0006] F. 배경
- [0007] 1. 기술분야: 해당 사항 없음.
- [0008] 2. 관련 기술의 설명: 해당 사항 없음.
- [0009] G. 발명의 간단한 요약
- [0010] 본 발명의 양태는 피부로의 혈관 외유출의 치료 및 특히 피부의 점상출혈, 자색반병 또는 반상출혈로서 나타나는 후유증의 치료를 위한 α 아드레날린성 효능제의 용도에 관한 것이다. 상기 α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 상기 α 아드레날린성 효능제는, α 아드레날린성 효능제를 치료학적 유효량으로 포함하는 조성물, 예를 들면, 국소적 투여용 조성물로, 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0011] 본 발명의 추가의 양태는 α 아드레날린성 효능제의 치료학적 유효량을 개체에게 투여하여 자색반병이 치료됨을 포함하는, 개체의 자색반병의 치료에 관한 것이다. 특정한 양태에서, 상기 α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, 상기 α 아드레날린성 효능제는 α 아드레날린성 효능제를 치료학적 유효량으로 포함하는 조성물로 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 특정한 양태에서, 상기 조성물은 국소(topical) 투여 또는 국부(local) 투여에 적합할 수 있다.
- [0012] 본 발명의 추가의 양태는 수술적 처치 후에 유발되는 자색반병의 정도 또는 양이 억제되거나 감소되는, 수술적 처치 전, 수술적 처치 동안 또는 수술적 처치 후에 α 아드레날린성 효능제의 치료학적 유효량을 개체에게 투여함을 포함하는, 수술적 처치를 겪고 있는 상기 개체의 자색반병의 억제에 관한 것이다. 특정한 양태에서, 상기 α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비

선택적 a_1/a_2 아드레날린성 수용체 효능제, a_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, 상기 a 아드레날린성 효능제는 a 아드레날린성 효능제를 치료학적 유효량으로 포함하는 조성물로 환자에게 투여될 수 있다. 특정한 양태에서, 상기 조성물은 국소적 투여 또는 국부적 투여에 적합할 수 있다.

[0013] H. 도면의 설명: 해당 사항 없음.

[0014] I. 상세한 설명

[0015] 본 발명의 조성물 및 방법을 기재하기 전에, 본 발명은 특정한 방법, 조성물 또는 설명된 방법론은 다양할 수 있기 때문에 이로써 제한되지 않음이 이해된다. 또한 설명에 사용된 용어는 오직 특정한 방식 또는 양태를 설명하기 위한 것이고, 본 발명의 범위를 제한함이 의도되지 않고, 이는 오직 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당해 분야의 숙련자에게 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 설명된 바와 유사하거나 동일한 임의의 방법 및 물질을 본 발명의 양태의 실행 또는 시험에서 사용할 수 있음에도 불구하고, 바람직한 방법, 장치 및 물질은 현재 설명된다. 본원에서 언급된 모든 문헌은 이의 전문이 참조로서 인용된다. 본원에서 어느 것도 본 발명이 선행 발명에 의하여 이러한 공지를 선행하는 권리를 주지 않는 입장으로 해석되지 않는다.

[0016] 광학 이성체 - 디아스테레오머 - 기하 이성체 - 토오토머. 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 에난티오머로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 둘 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 추가로 디아스테레오머로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 입체이성체, 예를 들면, 실질적으로 순수한 분할된 에난티오머, 이의 라세미체 혼합물, 뿐만 아니라 디아스테레오머의 혼합물을 포함한다. 화학식은 특정한 위치에서 한정적인 입체화학 없이 나타낸다. 본 발명은 이러한 화학식의 모든 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 에난티오머의 디아스테레오머 쌍은, 예를 들면, 적합한 용매로부터의 분별 결정화로 분리할 수 있고, 따라서 수득된 에난티오머의 쌍은 통상적인 수단, 예를 들면, 분할체로서 광학적 활성 산 또는 염기의 사용 또는 키랄 HPLC 컬럼으로 개별적인 입체이성체로 분리할 수 있다. 추가로, 일반적인 화학식의 화합물의 임의의 에난티오머 또는 디아스테레오머는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 배열의 시약을 사용하는 입체특이적 합성으로 수득할 수 있다.

[0017] 또한 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명확하게 지시하지 않는 한 복수형을 포함함을 주의하여야 한다. 따라서, 예를 들면, "세포"에 대한 언급은 하나 이상의 세포 및 당해 분야의 숙련자에게 알려진 이의 등가물 등에 대한 언급이다.

[0018] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 사용되는 수의 수적 값의 +/- 10%를 의미한다. 따라서, 약 50%는 45 내지 55%의 범위를 의미한다.

[0019] "투여"는, 치료제와 함께 사용되는 경우, 목표 조직 내로 또는 그 위로 직접적으로 치료제를 투여하거나 치료제가 목표가 되는 조직에 양성적으로 영향을 주도록 환자에게 치료제를 투여함을 의미한다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "투여"는, a_1 또는 a_2 아드레날린성 수용체 효능제 또는 이들의 병용물과 함께 사용되는 경우, 이로써 제한되지는 않지만, a_1 또는 a_2 아드레날린성 수용체 효능제 또는 이의 조성물을 목표 조직 내로 또는 그 위로 제공하거나, a_1 또는 a_2 아드레날린성 수용체 효능제 또는 치료제가 목표 조직에 도달하도록 이의 조성물을, 예를 들면, 정맥 주사로 환자에게 전신적으로 제공함을 포함할 수 있다. a_1 또는 a_2 아드레날린성 수용체 효능제 또는 이의 조성물의 투여는 국소 투여, 예를 들면, 자색반병 부위 내로 또는 그 주위에 직접적인 주사, 국부 투여 또는 다른 공지된 기술과 병행된 방법으로 달성될 수 있다.

[0020] 용어 "개선하다"는 본 발명이 제공되거나 도포되거나 투여되는 조직의 외양, 형태, 특성 및/또는 물리적 속성을 변화시키는 것을 전달하는데 사용된다. 형태의 변화는 임의의 하기 단독으로 또는 배합되어 피부의 개선된 외양; 피부로의 혈관 외유출 감소; 피부의 점상출혈, 자색반병 또는 반상출혈 감소; 색소침착 감소 및 자색반병성/출혈성 피부 병변 분해 촉진 중 임의의 단독 또는 조합에 의해 입증될 수 있다.

[0021] 용어 "억제"는 본 발명의 화합물을 투여함으로써 증상의 개시를 예방하거나, 증상을 완화하거나, 질환, 질병 또는 장애를 제거함을 포함한다.

[0022] 용어 "환자" 및 "개체"는 서로 교체될 수 있고, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 임의의 살아있는 유기체를 의미할 수 있다. 상기 용어는, 임의의 동물, 포유동물, 영장류 또는 사람, 바람직하게는 사람을 비제한적으로

포함할 수 있다.

- [0023] 용어 "약제학적 조성물"은 하나 이상의 활성 성분을 포함하고, 이로써 포유동물(예를 들면, 제한없이, 사람)에서 특정한 효과적인 결과에 대하여 연구할 수 있는 조성물을 의미해야 할 것이다. 당해 분야의 숙련가는 활성 성분이 숙련가의 필요를 기반으로 한, 목적하는 효과적인 결과를 갖는지 여부를 결정하는데 적절한 기술을 이해하고 인식할 것이다.
- [0024] "약제학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 혼화성이고 이의 수용자에게 해롭지 않아야 함을 의미한다.
- [0025] "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사용되기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 이들 염을 지시함을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 문헌[참조: Berge et al.(1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염이 상세히 기재되어 있다.
- [0026] 본 발명의 목적을 위해, 본원에서 사용되는 "염"은 임의의 산 부가 염, 바람직하게는 할로겐산 염, 예를 들면, 브롬화수소산, 염산, 플루오르화수소산 및 요오드화수소산 염; 무기산 염, 예를 들면, 질산, 과염소산, 황산 및 인산 염; 유기산 염, 예를 들면, 설펜산 염(메탄설펜산, 트리플루오로메탄 설펜산, 에탄설펜산, 벤젠설펜산 또는 p-톨루엔설펜산), 아세트산, 말산, 푸마르산, 석신산, 시트르산, 벤조산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 점액산, 파모산, 판토텐산, 옥살산 및 말레산 염; 및 아미노산 염, 예를 들면, 아스파르트산 또는 글루탐산 염을 비제한적으로 포함하는 약제학적으로 허용되는 산 부가 염이다. 산 부가 염은 일산 또는 이산 부가 염, 예를 들면, 이하이드로할로겐산, 이황산, 이인산 또는 이유기산 염일 수 있다.
- [0027] 달리 기재되지 않는 경우, 용어 "피부"는 진피 및 표피 및 피하 조직 상의 잔여물로 이루어진, 신체의 외주피 또는 외피를 의미한다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "치료제"는 환자의 원치 않는 질병 또는 질환을 치료하거나 박멸하거나 완화하거나 예방하거나 개선시키는데 사용되는 제제를 의미한다. 부분적으로, 본 발명의 양태는 자색반병의 치료 또는 혈관 외유출의 감소에 관한 것이다.
- [0029] 조성물의 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 목적하는 효과를 달성하도록, 즉, 자색반병을 감소시키거나 차단하거나 역전시키도록 계산된 미리 결정된 양이다. 본 발명의 방법에 의하여 고려되는 활성은, 경우에 따라, 의학 치료학적 및/또는 예방학적 치료 둘 다를 포함한다. 본원에서 사용되는 "치료학적 유효량"은 특정한 방법론에서 한정된 바와 같이 하기 하나 이상을 포함하는, 연구자, 수의사, 의학 박사 또는 다른 임상가의 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 사람에서 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 나타낸다: (1) 질환의 예방; 예를 들면, 질환, 질병 또는 장애에 취약하지만, 아직 질환의 병리 또는 징후를 겪거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 예방, (2) 질환의 억제; 예를 들면, 질환, 질병 또는 장애의 병리 또는 징후를 겪거나 나타내는 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 억제(즉, 병리 및/또는 징후의 추가 발달의 저지) 및 (3) 질환의 완화; 예를 들면, 질환, 질병 또는 장애의 병리 또는 징후를 겪거나 나타내는 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 완화(즉, 병리 및/또는 징후의 중증도의 감소). 치료학적 및/또는 예방학적 효과를 획득하는 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정한 용량은, 물론, 예를 들면, 투여된 화합물, 투여 경로 및 치료 중인 질병을 포함한 경우를 둘러싼 특정한 상황에 의해 결정될 것이다. 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이고, 예를 들면, 투여량은 일반적으로 약 0.0025 내지 약 5중량%의 범위, 보다 일반적으로 약 0.005 내지 약 2중량% 범위, 보다 일반적으로 약 0.05 내지 약 1중량%의 범위, 보다 일반적으로 약 0.1 내지 약 0.5%의 범위에 들어갈 것이다. 그러나, 투여되는 유효량은 치료되는 질병, 투여되는 화합물의 선택 및 선택된 투여 경로를 포함한 관련 있는 상황의 관점에서 의사에 의해 결정되고, 따라서 상기 투여량 범위는 본 발명의 범위를 제한함을 의도하지 않음이 이해될 것이다. 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 전형적으로, 생리학적으로 허용되는 부형제 조성물로서 투여되는 경우, 효과적인 전신적 농도 또는 조직에서 국부적 농도를 달성하는데 충분한 양이다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료된" 또는 "치료"는 목적이 바람직하지 않는 생리학적 질병, 장애 또는 질환의 예방 또는 둔화(경감) 또는 유리하거나 바람직한 임상적 결과를 획득하는 치료학적 치료 및 예방학적(prophylactic/preventative) 조치 둘 다를 나타낸다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 바람직한 임상적 결과는, 증상의 완화; 질병, 장애 또는 질환의 정도의 약화; 질병, 장애 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 질병, 장애 또는 질환의 발달의 개시 지연 또는 늦춤; 질병, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 질병, 장

에 또는 질환의, 탐지할 수 있는 아니든, 경감(부분적 또는 전체적), 또는 향상 또는 개선을 비제한적으로 포함한다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상학적으로 뚜렷한 반응을 끌어냄을 포함한다.

[0031] 일반적으로 말하면, 용어 "조직"은 특정한 기능의 수행에서 통합된 유사하게 특정화된 세포의 임의의 집합을 나타낸다.

[0032] 본원에서 사용되는 " α 아드레날린성 효능제"는 α 아드레날린성 효능제, 또는 이의 전구약물, 동종물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 의미하고, 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0033] 본 발명의 양태는 피부로의 혈관 외유출 및 특히 피부의 점상출혈, 자색반병 또는 반상출혈로서 나타나는 후유증의 치료를 위한 α 아드레날린성 효능제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, α 아드레날린성 효능제는 이를 필요로 하는 환자에게, 바람직하게는 국소적 또는 국부적 투여를 위한 조성물로 환자에게 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린,

린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0034]

본 발명의 양태는 이들 출혈성 병변의 미용학적 외양을 치료하고 개선시키기 위한, 약제학적으로 허용되는 담체 중에, 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있는 α 아드레날린성 효능제를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0035]

본원에서 사용되는 용어 "자색반병"은 크기 또는 원인과 상관 없이 혈관 외유출로 인한 피부에서 임의의 혈액 축적을 나타낸다. 본원에서 사용되는 "자색반병"은 "점상출혈"(핀포인트 반점), "반상출혈"(더 큰 반점이 있는(평평한) 부분) 및 "자색반병"(더 큰 반점)로서 일반적으로 언급되는 의학적 질병을 나타낸다.

[0036]

자색반병은 일반적으로 혈관 공간 밖 및 피부 또는 점막의 주위 조직으로의 혈액의 출혈이다. 당해 출혈은 부서지고 재흡수됨으로써 색이 변하는 암자색/적색 변색으로서 처음에 보이는 피부의 진피에서 혈액의 수집을 야기한다.

[0037]

특히, 자색반병은 평평함(반점이 있거나 감지할 수 없음) 또는 도드라짐(감지할 수 있거나 구진성)으로 특정화될 수 있다. 반점이 있는 자색반병 아형의 정의는 소 자색반병으로서 정의된 점상출혈(직경이 4밀리미터(mm) 미만), 직경이 4mm를 초과하고 1cm(센티미터) 미만으로서 정의되는 자색반병 및 직경이 1cm를 초과하는 것으로 정의된 반상 출혈을 포함한다. 크기 분할은 절대적이지만 않지만 어림짐작으로 유용하고, 종종 임의의 하나의 특정한 질병에서 임상학적 자색반병의 크기의 범위가 존재한다.

[0038]

소위 타박상 또는 반상 출혈이라고도 불리는 멍은 모세혈관이 손상되고 혈액이 주위 조직으로 침투되는 생물학적 조직에 대한 손상이다. 멍은 일반적으로 둔중한 충격에 의해 유발되고, 이의 가능성 및 이의 심각성은 피부의 탄성의 약화 및 손실로 인하여 노화됨에 따라 증가된다.

[0039]

이론과 결부됨을 바라지 않고, 우리는 이들 화합물이 혈관의 α 아드레날린성 수용체에서 이의 활성으로 인하여 국부적 혈관수축 및 깊은 혈관으로 혈액이 다시 이동함을 유발하는 사실에 의하여, 이의 사용이 피부에서 혈액(및 장기간 지속되는 암갈색의 원인이 되는 혈철소)의 축적을 감소시킬 수 있고, 이는 이들 질병에서 미용학적 개선을 야기하는 것으로 사료된다.

[0040]

최근 몇년 간 해부학적 위치 및 기능적 고려를 기반으로 초기에 분류된 α 또는 β 아형 수용체는 보다 신규한 분자 유전학 기술로 카테콜아민에 반응하는 혈관을 매개하는 2종의 아드레날린성 수용체(아드레날린성 수용체)의 단순한 모델로 교체되었다. 주로 "홍분" 기능, 예를 들면, 혈관 수축, 자궁 및 요도 수축에 원인이 되는 "포괄적인" α 수용체의 개념 및 주로 "억제" 기능, 예를 들면, 혈관 확장, 기관지 확장, 자궁 및 요도 이완의 원인이 되는(심장에 대해서는 뚜렷하게 수축을 촉진하지만) "포괄적인" β 수용체의 개념은 추가로 정제되고,

특정한 수용체 아형, 부위 및 기능이 설명되었다. 최근 모델은 6종 이상의 α 수용체 아형(α_{1A} ($\alpha_{1A/C}$), α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} ($\alpha_{2A/D}$), α_{2B} , α_{2C}) 및 3종 이상의 β 수용체 아형(β_1 , β_2 , β_3) 및, 추가의 형태적 변형, 예를 들면, 기능적 아드레날린성 수용체 형태의 총 수가 11 이상인 α_{1L} 및 β_4 로 이루어진 구조적으로 관련된 수용체의 컴플렉스 패밀리의 모델이다.

[0041]

이들 아드레날린성 수용체는 단백질의 G-단백질-커플링된 수용체(GPCR) 슈퍼패밀리의 모든 멤버이고, 전형적인 7-막관통 단백질 제2 전달 체계를 통해 이의 효과를 조절한다. 그러나 이의 최종적인 국부적 및 전신적 효과는 혈관수축으로부터 혈관확장까지 혈관작용 속성을 포함하여 상기 기재된 바와 같이 무수하고, 국부적 수용체 아형 농도, 신체에서 상대적인 수용체 아형 분포, 리간드 결합 특성 및 다른 인자(예: 국부적 온도, 저산소증)에 의해 지배되는 광범위한 세포내 기제를 통해 발생한다. 엘리트(Elegant)는 다양한 혈관 조직 및 종에서 시험관 내, 생체내 및 생체 밖 연구에서 말초 혈관 평활근의 수축이 상이한 혈관 부위에서 약간 다양하지만 우선적으로 α_{1A} 및 α_{1D} 수용체 아형에 의해 매개됨을 발견한다. α_2 수용체 연구는, 사용된 실험 모델을 기반으로 한 변형이 잘 보고되어 있지만, $\alpha_{2A/D}$ 및 α_{2B} 효과가 또한 동맥 쪽에서 특히 중요하고 $\alpha_{2A/D}$ 및 α_{2C} 효과가 정맥 쪽에서 중요함을 제시한다. 그러나, 이들 수용체를 선택적으로 자극하고 억제하는데 대한 실질적인 생리학적 및 임상학적 반응은 예상하기 어렵다.

[0042]

이의 혈관수축성을 통하여 순수하게 이의 효과를 조절하려는 것이 감지되었지만, 최근 몇년 간 몇몇의 α 혈관수축제는 또한 뚜렷한 항염증성을 나타냄이 입증되었다. 상기도 감염에서, 옥시메타졸린 및 크실로메타졸린은 미생물 살균의 감소, 염증생성 시토카인의 감소된 발생 및 감소된 염증을 야기하는, 호중성 식작용 및 산화 과정을 억제함을 나타냈다. 옥시메타졸린은 또한 최근 5-리폭시제나제 활성을 강하게 억제하여 염증생성 류코트리엔 B₄의 합성을 감소시키는 아라카돈산 캐스케이드 상에 뚜렷한 효과를 갖는 것으로 나타났다. 염증성 및/또는 전염성 피부 질병에서 염증 및 산화-스트레스 의존성 반응의 억제체로서 옥시메타졸린 또는 당해 부류의 다른 제제의 강력한 임상적 역할은 흥미롭지만 아직 연구되지 않았다.

[0043]

본 발명의 추가의 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, 자색반병 및 피내 피부 출혈(예: 점상출혈, 자색반병, 반상출혈)을 특징으로 하는 피부의 다른 질병을 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물의 치료학적 유효량을 투여한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미마제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α

-메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0044]

본 발명의 또 다른 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 피내 혈액 축적의 재흡수로 인한 피내 출혈 및 피부 변색을 특징으로 하는 피부의 다른 질병을 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 투여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0045]

본 발명의 또 다른 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 멍을 개선시키는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 투여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디

피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(테옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0046]

본 발명의 따른 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 자색 반병(또는 "멍"), 피부 주름, 혈색이 나쁜 황색 피부 변색, 눈 밑 다크 서클, 멍, 레이저 투여로 인한 멍 및 과색소침착을 비제한적으로 포함하는 피부의 내인성(연대순) 및 외인성(예: 일광 노출, 흡연 등에 의한) 노화의 피부 징후를 치료하는 방법 및 조성물이다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 투여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메테토미딘, 텍스메테토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(테옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메테토미딘, 텍스메테토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(테옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0047]

본 발명의 추가의 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제를 이를 필요로 하는 환자에게 레이저 치료 전 또는 직후에 투여함으로써 레이저에 의한 멍을 감소시키는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 투여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메테토미딘, 텍스메테토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(테옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체

효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0048]

본 발명의 추가의 양태는 이러한 레이저의 사용 전, 사용 동안 또는 사용 후에 이를 필요로 하는 환자에게 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 또는 이들의 병용물과 병행하여 이러한 레이저 또는 비-레이저 광원을 사용함으로써 자색반병을 분해하는 방법 및 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 투여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 투여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로렉시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0049]

본 발명의 추가의 양태는 피부(skin/cutaneous) 혈관에 대한 물리적 외상을 포함한 수술적 처치에 의해 유발된 자색반병 질병을 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 수술적 처치는 생물학적 조직에 대한 손상을 야기할 수 있는 임의의 개입을 나타내고, 여기서 피부(skin/cutaneous) 및 피하 혈관 및 주변 조직은 혈액이 주변 조직으로 침투되도록 하는 손상을 지속시킬 수 있다. 이러한 개입은, 주사 바늘(예: 정맥 절개용 또는 주입용), 치료제의 주사(예: 백신 또는 경화 요법, 신경 독소 또는 연조직 증가용 충전제의 주사), 콜드-스틸(cold-steel) 수술(예: "절개" 또는 "절단" 수술), "최소-침습" 처치(예: 복강경, 관절경검사 처치, 지방흡입술), 레이저, 열, 강 펄스 광(IPL), 다른 전자기 방사선계 처치, 고주파, 화학적, 전기 수술 및 초음파 처치를 비제한적으로 포함한다. 이러한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량은 상기 수술 전, 수술 동안 및/또는 수술 후에 환자에게 투여되어 자색반병의 형태(정도, 기간, 양, 크기)를 억제하거나 감소시킨다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능

제의 치료학적 유효량이 부여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 부여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

[0050]

본 발명의 추가의 양태는 피부(skin/cutaneous) 혈관구조에 대한 물리적 외상, 예를 들면, 외인성 둔력 외상, 내인성 둔력 외상(예: 지방흡입술 외상 또는 외과적 잠식 외상), "날카로운" 외상(예: 피부 절개, 피부 구멍, 주사 바늘), 열상, 찰상, 화학적 화상, 열적 화상 및 전기적 화상을 포함하는 수술적 처치에 의한 자색반병의 예방 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량은 자색반병의 형성(정도, 기간, 양, 크기)이 예방되도록 상기 수술적 처치 전, 수술적 처치 동안 및/또는 수술적 처치 후에 환자에게 부여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량이 부여된다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 환자에게 국소적으로 또는 국부적으로 부여된다. 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페몰린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다. 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다. 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다. α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로פק시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데

이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페물린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.

- [0051] 본 발명의 추가의 양태는 하나 이상의 α_1 아드레날린성 수용체 효능제 및/또는 하나 이상의 α_2 아드레날린성 수용체 효능제를 단독으로 또는 병용물로 포함하는 조성물을 자색반병 및 피내 피부 출혈을 특징으로 하는 다른 피부 질병을 감소시키고/거나 예방하는 미용학적, 약제학적 또는 피부과 조성물로 제공하고, 상기 기재된 질환 상태를 치료하거나 예방하기 위해 상기 조성물을 포유동물, 특히 사람에게 투여하는 것이다.
- [0052] 본 발명의 추가의 양태는 자색반병 및 피내 피부 출혈을 특징으로 하는 피부의 다른 질병을 감소시키고/거나 예방하는 미용학적, 약제학적 또는 피부과 조성물 중에 α 아드레날린성 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 수용체 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 조성물은 추가로 자색반병의 치료에 효과적인 것으로 알려진 다른 제제를 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 양태는 α -아드레날린성 수용체 효능제를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량의 투여, 바람직하게는 국소적 또는 국부적 투여를 포함하는, 이러한 치료가 필요한 환자에서 자색반병 및 피내 피부 출혈을 특징으로 하는 다른 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정한 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 양태에서, α 아드레날린성 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, α -메틸도파, 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린, 메펜테르민, 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페물린, 티자니딘 및 이들의 병용물로부터 선택될 수 있다.
- [0055] 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 페닐에프린, 크실로메타졸린, 메톡사민, 메타라미놀, 미도드린, 데스글리미도드린, 시라졸린 및 아미데프린으로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_1 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 옥시메타졸린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린 및 페닐에프린 하이드로클로라이드이다.
- [0056] 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아프라클로니딘, 크실라진, 메데토미딘, 텍스메데토미딘 및 α -메틸도파로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에서, α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 바람직하게는 브리모니딘이다.
- [0057] 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제는 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀, 디피베프린, 슈도에페드린 및 메펜테르민으로부터 선택될 수 있다.
- [0058] α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제는 페닐프로판올아민, 프로필헥사드린, 암페타민, 텍스트로암페타민, 에페드린, 에피닌(데옥시에피네프린), 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀(L-노르에피네프린), 로펙시딘, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 미바제롤, 목소니딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 페물린 및 티자니딘으로부터 선택될 수 있다.
- [0059] 바람직하게는, 조성물은 약제학적으로 허용되는 매질 중에 제형화된 하나 이상의 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제 및 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제를 포함한다. 예를 들면, 젤, 크림, 로션 또는 용액은 젤, 크림, 로션 또는 용액을 환부 위에 또는 주변에 도포함으로써 투여될 수 있다.
- [0060] 다른 양태는 또한 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제 및 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제의 병용물의 치료학적

유효량의 병용물을 포함할 수 있다. 각각의 제제의 치료학적 유효량은 단독 활성제로서 사용되는 경우 보다 다른 α -아드레날린성 수용체 효능제와 병용물로 사용하는 경우 뚜렷하게 감소될 수 있다.

[0061] 바람직한 양태는 치료학적 효능을 증가시키고/거나 전신적 흡수 및 활성제(들)의 임의의 가능한 바람직하지 않은 전신적 효과를 감소시키기 위해 필요에 따라 피부 침투의 개선제 또는 피부 침투의 억제제 또는 조절제를 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명의 추가의 양태는 하나 이상의 α_1 -아드레날린성 수용체 효능제를 단독으로 또는 하나 이상의 α_2 -아드레날린성 수용체 효능제(단독으로 또는 병용물로) 및 다른 피부 병, 질병 및 고통을 예방하고/거나 치료하기 위한 활성제와 병용물로서 투여함으로써 이러한 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 제제의 예는 (i) 항주사제, 예를 들면, 메트로니다졸, 침전된 황, 나트륨 설파세타미드 또는 아젤산; (ii) 항박테리아제(항생제), 예를 들면, 클린다마이신 포스페이트, 에리트로마이신 또는 테트라사이클린 페밀리로부터의 항생제; (iii) 항마이кро 박테리아제, 예를 들면, 다프손; (iv) 항여드름제, 예를 들면, 레티노이드 또는 벤조일 퍼옥사이드; (v) 항기생충제, 예를 들면, 메트로니다졸, 페르메트린, 크로타미돈 또는 피레트로이드; (vi) 항진균제, 예를 들면, 이미다졸 페밀리의 화합물, 예를 들면, 미코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 케토코나졸 또는 이의 염, 폴리엔 화합물, 예를 들면, 암포테리신 B, 알릴라민 페밀리의 화합물, 예를 들면, 테르비나핀; (vii) 스테로이드성 소염제, 예를 들면, 하이드로코르티손 트리암시놀론, 플루오시노니드, 베타메타손 발레레이트 또는 클로베타솔 프로피오네이트, 또는 비스테로이드성 소염제, 예를 들면, 이부프로펜 및 이의 염, 나프록센 및 이의 염, 또는 아세트아미노펜; (viii) 마취제, 예를 들면, 리도카인, 프릴로카인, 테트라카인, 하이드로클로라이드 및 이의 유도체; (ix) 항소양제, 예를 들면, 테날딘, 트리메프라진 또는 프라모신; (x) 항바이러스제, 예를 들면, 아시클로비어; (xi) 각질연화제, 예를 들면, 알파- 및 베타-하이드록시 산, 예를 들면, 글리콜산 또는 살리실산, 또는 우레아; (xii) 자유라디칼 방지제(산화방지제), 예를 들면, 비타민 E(알파 토크페롤) 및 이의 유도체, 비타민 C(아스코르브산), 비타민 A(레티놀) 및 이의 유도체, 비타민 K, 식물의 과산화물 디스뮤티타제 및 유도체, 특히 아 니카 속의 유도체, 예를 들면, 세스퀴테르펜 락톤; (xiii) 항지루제, 예를 들면, 아연 피리티온 및 셀레늄 셀파이드; (xiv) 항히스타민제, 예를 들면, 사이프로헵타딘 또는 하이드록시진; (xv) 트리사이클릭 항우울제, 예를 들면, 독세핀 하이드로클로라이드 및 (xvi) 이들의 병용물을 포함한다.

[0063] 예를 들면, 일부 측면에서, 본 발명은 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물, 또는 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0064] 상기 조성물은 경구적으로, 안과적으로, 정맥내로, 근육내로, 동맥내로, 수질내로, 척수강내로, 뇌실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 소포내로, 비강내로, 장으로(enteral), 국소적으로, 설하로 또는 직장으로, 바람직하게는 국소적으로 또는 국부적으로 투여되도록 제형화될 수 있다.

[0065] 본 발명의 양태는 α 아드레날린성 수용체 효능제, 바람직하게는 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제, 비선택적 α_1/α_2 아드레날린성 수용체 효능제, α_2 아드레날린성 수용체 효능제 활성을 갖는 제제 및 이들의 병용물을 포함하는 조성물을 포함한다. 바람직하게는 조성물은 국소적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 이들이 활성인 임의의 경로에 의한 통상적인 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 전신적, 국소적 또는 경구적일 수 있다. 예를 들면, 투여는, 이로써 제한되지는 않지만, 비경구적, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피적, 경구적, 구강 또는 안과적 경로, 또는 질내로, 소포내, 흡입, 데포 주사 또는 임플란트에 의할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 투여 방식은(단독으로 또는 다른 약제와의 병용물로서), 이로써 제한되지는 않지만, 설하 또는 주사될 수 있거나(경피적으로 또는 근육내로 주사된 단기간 작용, 데포, 임플란트 및 펠렛 형태를 포함하여), 질 크림, 좌제, 페서리, 질 링, 직장 좌제, 자궁내장치 및 경피성 형태, 예를 들면, 패치 및 크림의 사용에 의할 수 있다.

[0066] 당해 분야의 숙련가는 투여량 및 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 상기 투여량의 시기를 이해하고 인식할 것이다. 치료의 용량 및 기간은 다양할 수 있고, 피부 조직의 모니터링 및 개선 측정을 기반으로 한 당해 분야의 숙련가에 의한 평가를 기반으로 할 수 있다. 당해 평가는 개선의 외부 물리적 징후, 예를 들면, 감소된 적색, 또는 다른 생리학적 징후 또는 표시를 기반으로 할 수 있다. 용량은 또한 치료 중인 질병 또는 질환, 치료 중인 질병 또는 질환 및 추가로 환자의 연령 및 중량에 따라 좌우될 수 있다.

[0067] 특정한 투여 방식은 징후에 따라 좌우될 것이다. 특정한 투여 경로 및 투여 계획의 선택은 최적의 임상적 반응

을 수득하기 위해 임상의에게 알려진 방법에 따라 임상의에 의해 조절되고 적정될 수 있다. 투여되는 화합물의 양은 치료학적으로 유효한 양일 수 있다. 투여되는 투여량은 치료 중인 환자의 특징, 예를 들면, 치료되는 특정한 동물 또는 사람 개체, 연령, 중량, 건강, 동시적인 치료의 유형, 존재하는 경우, 및 치료의 빈도에 따라 좌우될 것이고, 당해 분야의 숙련가에 의해(예를 들면, 임상의에 의해) 용이하게 결정될 수 있다.

- [0068] 본 발명의 조성물의 투여의 바람직한 경로는 국소적이거나 국부적일 수 있다.
- [0069] 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합물로서 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아카시아 고무; 자연 발생 인지질일 수 있는 분산제 또는 습윤제, 예를 들면, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들면, 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유도된 부분적 에스테르의 축합 생성물 및 헥시톨, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유도된 부분적 에스테르의 축합 생성물 및 헥시톨 무수물, 예를 들면, 폴리에틸렌 소르비칸 모노올레이트이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들면, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들면, 슈크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0070] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들면, 낙화생유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유, 또는 광유, 예를 들면, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들면, 밀랍, 경질 파라핀 또는 아세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맛있는 경구 제형을 제공하기 위해 상기 기재된 바와 같은 감미제 및 향미제를 첨가할 수 있다. 이들 조성물은 산화방지제, 예를 들면, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0071] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합물로서 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들면, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 광유, 예를 들면, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 고무, 예를 들면, 아카시아 고무 또는 트라가칸트 고무, 자연 발생 인지질, 예를 들면, 대두, 레시틴, 및 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분적 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 또는 향미제를 함유할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 화합물 및 적합한 담체를 포함하는 약제학적 제형은 또한 본 발명의 중합체 또는 공중합체의 유효량을 포함하는 임의의 수의, 이로써 제한되지는 않지만, 정제, 캡슐, 사세제, 펠렛, 필, 분말 및 과립을 포함하는 임의의 수의 고체 투여형; 이로써 제한되지는 않지만, 용액, 분말, 유체 에멀전, 유체 현탁액, 반고체, 연고, 페이스트, 크림, 젤 및 젤리, 및 폼을 포함하는 국소적 투여형; 및 이로써 제한되지는 않지만, 용액, 현탁액, 에멀전 및 건조 분말을 포함하는 비경구 투여형일 수 있다. 또한 활성제는 약제학적으로 허용되는 희석제, 충전제, 붕괴제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 버퍼, 습윤제, 보습제, 가용화제, 보존제 등과 이러한 제형 내에 함유될 수 있음이 당해 분야에 알려져 있다. 투여의 수단 및 방법은 당해 분야에 알려져 있고, 숙련가는 지시를 위한 다양한 약리학적 참조를 참조할 수 있다. 예를 들면, 문헌[참조: Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc(1979), and Goodman & Oilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York(1980)]을 참고할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 화합물은 주사, 예를 들면, 블루스 주사 또는 연속적인 주입에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화될 수 있다. 화합물은 약 15분 내지 약 24시간의 기간 동안 연속적인 주입에 의해 투여될 수 있다. 주사를 위한 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 투여량 형태, 예를 들면, 앰플 또는 다중 용량 컨테이너로서 존재할 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형화제, 예를 들면, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.
- [0075] 경구 투여를 위해, 화합물은 이들 화합물을 당해 분야에 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 비독성, 불활성 고체,

반고체 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 임의 유형의 제형 보조제, 또한 단순하게 살균 수성 매질, 예를 들면, 식염수를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 슈크로스, 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아, 젤라틴, 탈크; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레레이트 및 에틸 라우레이트, 아가; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로젠-무함유 물; 등장성 식염수, 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 버퍼 용액, 뿐만 아니라 약제학적 제형에서 사용되는 다른 비독성 혼화성 성분이다. 이러한 담체는 치료되는 환자에 의한 경구 섭취를 위해 본 발명의 화합물을 정제, 필, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되도록 할 수 있다. 경구 사용을 위한 약제학적 제형은 고체 부형제를 가하고, 수득된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 경우에 따라 정제 또는 당의정 코어를 수득하는데 적합한 보조제를 가한 후 과립 혼합물을 가공함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는, 이로써 제한되지는 않지만, 충전제, 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 락토스, 슈크로스, 만니톨 및 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제형, 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함한다. 경우에 따라, 붕괴제, 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 나트륨 알기네이트를 가할 수 있다.

[0076] 당의정 코어는 적합한 코팅으로 제공될 수 있다. 당해 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있고, 이는 임의로 아라비카 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 병용물을 확인하거나 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 가할 수 있다.

[0077] 경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제형은, 젤라틴으로 만든 밀어 맞추는 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 만든 연질 밀봉된 캡슐을 비제한적으로 포함한다. 밀어 맞추는 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예를 들면, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분 및/또는 윤활제, 예를 들면, 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및, 임의로, 안정화제와 혼합물로서 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해시키거나 현탁할 수 있다. 추가로, 안정화제를 가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0078] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성 성분이 수성 또는 유성 매질, 예를 들면, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0079] 시럽 및 엘릭서제는 감미제, 예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 슈크로스와 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 자극완화제, 보존제, 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0080] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 정제, 플래쉬 용융 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.

[0081] 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 사용을 위한 화합물은 통상적으로 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 방식 형태로 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취분기에서 사용하기 위한, 예를 들면, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0082] 본 발명의 화합물은 또한 직장 조성물, 예를 들면, 통상적인 좌제 베이스, 예를 들면, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 좌제 또는 보류 관장으로 제형화될 수 있다.

[0083] 상기 기재된 제형 이외에, 본 발명의 화합물은 또한 데포 제형으로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용하는 제형은 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0084] 데포 주사는 약 1 내지 약 6개월 또는 보다 긴 간격으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적합한

중합체성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 제형화될 수 있거나, 난용성 유도제, 예를 들면, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0085] 경피 투여에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 플라스틱에 도포될 수 있거나, 결과적으로 유기체에 적용되는 경피성 치료 시스템에 의해 도포될 수 있다.

[0086] 화합물의 약제학적 및 치료학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 젤 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도제, 젤라틴 및 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜을 비제한적으로 포함한다.

[0087] 본 발명이 이의 특정한 바람직한 양태를 참조로 하여 사소한 설명으로 기재되어 있음에도 불구하고, 다른 방식이 가능하다. 따라서, 첨부된 청구항의 취지 및 범위는 본 명세서 내에 포함된 설명 및 바람직한 방식으로 제한되지 않아야 한다.

[0088] 본 발명의 다양한 양태의 제조 및 사용을 하기 상세히 논의하고, 본 발명이 꽤 다양한 특정한 맥락에서 구현할 수 있는 많은 적용가능한 본 발명의 개념을 제공함이 인식되어야 한다. 본원에서 논의된 특정한 양태는 단지 본 발명을 제조하고 사용하는 특정한 방식을 설명할 뿐, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 설명적 양태의 다양한 변형 및 조합 뿐만 아니라 본 발명의 다른 양태는 기재를 참조로 하여 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

[0089] 실시예 1

[0090] 자색반병의 분해에 대한 국소 도포된 α_1 및 α_2 아드레날린성 효능제의 효과를 평가하기 위해, 자색반병 반점/부분을 지원자의 대동맥에 실험적으로 생성시켰다. 7개의 부위를 표시하고, 자색반병을 생성하는 것으로 알려진 펄스형 색소 레이저(585nm) 및 레이저 광 파라미터를 사용하여 자색반병 반점/부분을 각각의 부위에서 성공적으로 유도하였다. 레이저 에너지를 전달한 직후, 시중에서 구입할 수 있는 α_1 및/또는 α_2 아드레날린성 효능제 제형의 국소 도포를 시작하였다. 6 내지 8시간(3 내지 4회/일) 마다 레이저 처리 부위 및 주위에 제형을 피부에 도포하고 피부를 부드럽게 문질렀다. 도포된 용액을 임의의 드레싱 없이 공기 건조시켰다. 그 후, 상기 영역에 임상 사진술을 수행하였다. 평가된 화합물은 다음과 같다:

[0091] 부위 1: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드(0.05%): 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테테이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기를 함유하는 Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray(제조사: Schering-Plough Healthcare Products)).

[0092] 부위 2: 나파졸린 하이드로클로라이드(0.03%): 나파졸린 하이드로클로라이드 0.03% 용액(나파졸린 하이드로클로라이드 0.03%, 글리세린 0.5%, 벤즈알코늄 클로라이드, 붕산, 에테테이트 이나트륨, 정제수, 붕산나트륨을 함유하는 Clear Eyes® Maximum Redness Relief(제조사: Prestige Brands Inc.)).

[0093] 부위 3: 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드(0.05%): 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드, 붕산, 에테테이트 이나트륨, 정제수, 붕산나트륨, 염화나트륨을 함유하는 Visine® Original(제조사: Pfizer Consumer Healthcare)).

[0094] 부위 4: 페닐에프린 하이드로클로라이드(1.0%): 페닐에프린 하이드로클로라이드 1.0% 용액(페닐에프린 하이드로클로라이드 1.0%, 무수 시트르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 물을 함유하는 Neo-Synephrine® Extra Strength Spray(제조사: Bayer HealthCare)).

[0095] 부위 5: 브리모니딘 타르트레이트(0.2%): 브리모니딘 타르트레이트 0.02%, 시트르산, 폴리비닐 알코올, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 정제수, 벤즈알코늄 클로라이드(0.005%)를 함유하는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 용액(제조사: Bausch & Lomb Inc.).

[0096] 부위 6: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 및 브리모니딘 타르트레이트 0.2%: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테테이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기를 함유하는 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray)(제조사: Schering-Plough Healthcare Products)을 먼저 도포한 다음, 브리모니딘 타르트레이트 0.02%, 시트르산, 폴리비닐 알코올, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 정제수, 벤즈알코늄

클로라이드(0.005%)를 함유하는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 용액(제조사: Bausch & Lomb Inc.)을 도포하였다.

[0097] 부위 7: 레이저 광 전달 후, 치료하지 않았다("대조군").

[0098] 그 다음, 자색반병을 생성시킨 지 1, 3, 4, 6, 11 및 13일이 지난 후에 상기 부위들에 임상 사진술을 수행하였다. 하나 이상의 α 효능제 제형으로 치료된 각각의 부위에서, 자색반병의 분해는 치료되지 않은 대조군 부위보다 빨랐다. 당해 효과는, 부위 2(나과졸린 0.03%), 부위 4(페닐에프린 1.0%), 부위 1(옥시메타졸린 0.05%) 및 부위 6(옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% + 브리모니딘 타르트레이트 0.2%)에서 가장 두드러졌다. 국부적 또는 전신적 부작용은 주목할 만하지 않았고, 특히 홍진 또는 부종의 뚜렷한 재반동이 없었다.

[0099] 이러한 실험은, 개별적으로 또는 병용물로 사용된 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제 및 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제는, 자색반병을 유도할 수 있고/유도할 처치 후 치료 부위 및 그 주변에 국소 도포되는 경우, 자색반병 반점/부분의 크기 및 외양을 감소시킬 것이고, 이의 분해를 촉진하는 효과적인 치료임을 입증한다.

[0100] 실시예 2

[0101] 정상적인 비-화학적적으로 손상된 피부 상의 레이저-유도된 자색반병의 예방에 대한 국소 도포된 α_1 및 α_2 아드레날린성 효능제의 효과를 평가하기 위해, 지원자의 대동맥 상의 7개의 부위를 표시하고, 시중에서 구입할 수 있는 α_1 및/또는 α_2 효능제 제형을 국소 도포하여 치료하였다. (7개 중) 6개의 표시된 부위를 하나 이상의 시험 제형을 국소 도포하여 전치료하였다. 상기 제형을, 레이저 에너지 전달 3시간 전 및 1시간 전에 레이저 치료 부위 및 그 주변에서 피부에 도포하고 피부를 부드럽게 문질렀다. 도포된 용액을 임의의 드레싱 없이 공기 건조시켰다. 자색반병을 생성하는 것으로 알려진 펄스형 색소 레이저(585nm) 및 레이저 광 파라미터를 사용하여, 자색반병 반점/부분을 각각의 부위에서 성공적으로 유도하였다. 레이저 에너지의 전달 후, 각각의 스팟에 국소적인 바젤린 젤을 3 내지 4회/일 제공하고, 임의의 시험 화합물을 추가로 도포하지 않았다. 그 후, 상기 부위를, 자색반병을 생성시킨 지 1, 3, 4, 6, 11 및 13일이 지난 후에 임상 사진술을 수행하였다. 평가된 화합물은 다음과 같다:

[0102] 부위 8: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드(0.05%): 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테데이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기를 함유하는 Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray(제조사: Schering-Plough Healthcare Products)).

[0103] 부위 9: 나과졸린 하이드로클로라이드(0.03%): 나과졸린 하이드로클로라이드 0.03% 용액(나과졸린 하이드로클로라이드 0.03%, 글리세린 0.5%, 벤즈알코늄 클로라이드, 붕산, 에테데이트 이나트륨, 정제수, 붕산나트륨을 함유하는 Clear Eyes® Maximum Redness Relief(제조사: Prestige Brands Inc.)).

[0104] 부위 10: 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드(0.05%): 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드, 붕산, 에테데이트 이나트륨, 정제수, 붕산나트륨, 염화나트륨을 함유하는 Visine® Original(제조사: Pfizer Consumer Healthcare)).

[0105] 부위 11 : 페닐에프린 하이드로클로라이드(1.0%): 페닐에프린 하이드로클로라이드 1.0% 용액(페닐에프린 하이드로클로라이드 1.0%, 무수 시트르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 물을 함유하는 Neo-Synephrine® Extra Strength Spray(제조사: Bayer HealthCare)).

[0106] 부위 12: 브리모니딘 타르트레이트(0.2%): 브리모니딘 타르트레이트 0.02%, 시트르산, 폴리비닐 알코올, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 정제수, 벤즈알코늄 클로라이드(0.005%)를 함유하는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 용액(제조사: Bausch & Lomb Inc.).

[0107] 부위 13: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 및 브리모니딘 타르트레이트 0.2%: 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테데이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기를 함유하는 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray(제조사: Schering-Plough Healthcare Products))을 먼저 도포한 다음, 브리모니딘 타르트레이트 0.02%, 시트르산, 폴리비닐 알코올, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 정제수, 벤즈알코늄

클로라이드(0.005%)를 함유하는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 용액(제조사: Bausch & Lomb Inc.)을 도포하였다.

[0108] 부위 14: 레이저 광 전달 후 치료하지 않았음("대조군").

[0109] 레이저 에너지의 전달 이전에, 하나 이상의 α 효능제 제형으로 치료된 각각의 부위에서, 생성된 자색반병 반점/부분은 전치료되지 않은 부위 보다 작았다. 게다가 자색반병의 분해의 시간에 따른 경과를 짧아졌다. 당해 효과는 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 나파졸린 하이드로클로라이드 0.03%, 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드 0.05% 및 페닐에프린 하이드로클로라이드 1.0%로 전치료된 부위에서 보다 두드러졌고, 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 단독으로 전치료된 부위 및 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% + 브리모니딘 타르트레이트 0.2%로 전치료된 부위에서 덜 두드러진 것으로 관찰되었다. 국부적 또는 전신적 부작용은 주목할 만하지 않았고, 특히 홍진 또는 부종의 뚜렷한 반응이 없었다.

[0110] 이러한 실험은, 자색반병을 유도할 수 있고/유도할 처치 전에 국소 도포하는 경우 개별적으로 사용되거나 병용된 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 효능제 및 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제가 자색반병 반점/부분의 크기 및 외양을 감소시킬 것이고, 이의 분해를 촉진하는 효과적인 치료임을 입증한다.

[0111] 실시예 3

[0112] 일광 자색반병("화확산 자색반병", "베이트만 자색반병(Bateman's purpura)")의 치료 및 예방을 위한 국소 도포된 α_2 아드레날린성 효능제의 사용: 일광 자색반병의 예방 및 치료에 대한 국소 도포된 α_1 및 α_2 아드레날린성 효능제의 효과를 평가하기 위해, 팔뚝에 일광 자색반병 진단을 받은 78세 연령의 남성 지원자를 국소 도포된 α_2 아드레날린성 효능제 함유 용액으로 치료하였다. 시험 영역은 손목부터 팔꿈치까지 우측 팔뚝 신근(extensor forearm)을 포함하였다. 사진을 찍고, 그의 손목으로부터 팔꿈치까지의 우측 팔뚝 등(dorsal forearm)의 일광 자색반병에 대한 기준 점수를, 치료 개시 전 91일에 걸쳐 6회 측정하였다. 각각의 자색반병 부분의 대략적인 면적에 대해 2회 측정을 수행하였다. 측정 범위는 0cm² 내지 9.98cm²이었고, 6회 측정에 대한 평균은 3.67cm²이었다(표 1 참조).

[0113] 브리모니딘 타르트레이트 0.02%, 시트르산, 폴리비닐 알코올, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 정제수 및 벤즈알코올 클로라이드(0.005%)를 함유하는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 용액(제조사: Bausch & Lomb Inc.)을 환자가 매일 2회(아침 및 저녁) 우측 팔뚝 등에 도포하도록 하였다. 손목부터 팔꿈치까지 전체 우측 팔뚝 신근의 피부에 슝 멍치로 상기 용액을 도포하였다. 상기 부위에 임상 사진술을 수행하였다.

[0114] 시작한 지 7일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 우측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 1.48cm²(평균 기선과 비교하여 60% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 우측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 브리모니딘 0.2% 용액을 도포하였다.

[0115] 시작한 지 14일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 우측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0.35cm²(평균 기선과 비교하여 90% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 우측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 브리모니딘 0.2% 용액을 도포하였다.

[0116] 시작한 지 24일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 우측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 5.72cm²(평균 기선과 비교하여 34% 감소)와 동일하였다. 환자는 최근 정원일을 하였고, 당해 활동 후, 계속적인 국소적 투약에도 불구하고 자색반병의 뚜렷한 증가를 발견하였다고 보고하였다. 환자는 계속 우측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 브리모니딘 0.2% 용액을 도포하였다.

[0117] 시작한 지 36일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 우측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 2.52cm²(평균 기선과 비교하여 31% 감소)와 동일하였다.

표 1

일	자색반병 면적 (cm ²)	효과	비고
0	3.67	-	기선
7	1.48	기선으로부터 60% ↓	
14	0.35	기선으로부터 90% ↓	
24	5.72	기선으로부터 34% ↑	정원일 이후 자색반병 증가

36	2.52	기선으로부터 31% ↓
----	------	--------------

- [0119] 이러한 실험은, 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 0.2% 브리모니딘 타르트레이트는, 일광("화학선", "노인성" 또는 "베이트만") 자색반병에 의해 영향을 받은 영역에 매일 2회 국소적으로 적용하는 경우, 자색반병 반점/부분의 크기 및 외양을 감소시킴을 입증한다. 치료 중인 영역에 뚜렷하게 개입된 외상(예: 정원일로 인한 팔의 외상)은 여전히 자색반병을 유도할 수 있음에도 불구하고, 화학선에 의해 손상되거나 그렇지 않으면 위축성/손상된 피부 및 피부 혈관에서 자색반병의 외양의 분해를 촉진하고 자색반병의 외양을 감소시키는 효과적인 치료로 보여진다.
- [0120] 실시예 4
- [0121] 일광 자색반병의 치료 및 예방을 위한 국소 도포된 α_1 아드레날린성 효능제의 사용: 일광 자색반병의 예방 및 치료에 대한 국소 도포된 α_1 아드레날린성 효능제의 효과를 평가하기 위해, 팔뚝의 일광 자색반병의 진단을 받은 2명의 환자 지원자를 국소 도포된 선택적 α_1 아드레날린성 효능제 함유 용액으로 치료하였다.
- [0122] 개체 1은 팔뚝에 일광 자색반병의 장기간 지속된 병력이 있는 78세 연령의 남성이다. 시험 영역은 손목부터 팔꿈치까지 좌측 팔뚝 등(신근)을 포함하였다. 치료 전 사진을 찍고, 손목부터 팔꿈치까지 좌측 팔뚝 신근의 일광 자색반병의 기선 측정치를 측정하였다. 각각의 자색반병 부분의 면적을 근사치내기 위해 2회 측정하였다. 자색반병의 총 면적은 8.94cm²(표 2 참조)이었다.
- [0123] 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테데이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기(0.005%)를 함유하는 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray(제조사: Schering-Plough Healthcare Products))을 환자가 매일 2회(아침 및 저녁) 좌측 팔뚝 등에 도포하도록 하였다. 손목부터 팔꿈치까지 전체 팔뚝 신근의 피부에 스팀 멍치로 상기 용액을 도포하였다. 그 다음, 부위에 대한 임상 사진술을 수행하였다.
- [0124] 시작한 지 17일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 9.95cm²(평균 기선과 비교하여 11% 증가)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.
- [0125] 시작한 지 29일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 5.73cm²(평균 기선과 비교하여 36% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.
- [0126] 시작한 지 44일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 5.6cm²(평균 기선과 비교하여 37% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.
- [0127] 시작한 지 81일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 1.44cm²(평균 기선과 비교하여 84% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 등에 매일 2회(아침 및 저녁) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.
- [0128] 시작한 지 91일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0.42cm²(평균 기선과 비교하여 95% 감소)와 동일하였다. 환자는 연구 91일에 옥시메타졸린 함유 용액의 도포를 중단하였다.
- [0129] 옥시메타졸린을 중단한지 7일 후에, 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 1.96cm²(투약 중단점(91일 측정)으로부터 366% 증가)와 동일하였다.
- [0130] 옥시메타졸린을 중단한지 14일 후에, 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0.46cm²(투약 중단점(91일 측정)으로부터 10% 증가)와 동일하였다.
- [0131] 옥시메타졸린을 중단한지 14일 후에, 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 2.22cm²(투약

중단점(91일 측정)으로부터 428% 증가)와 동일하였다.

표 2

일	자색반병 면적 (cm ²)	효과	비고
0	8.94		기선
17	9.95	기선으로부터 11% ↑	
29	5.73	기선으로부터 36% ↓	
44	5.6	기선으로부터 37% ↓	
81	1.44	기선으로부터 84% ↓	
91	0.42	기선으로부터 95% ↓	91일째에 투약 중단
98	1.96	기선으로부터 366% ↑	투약 중단한 지 7일째
112	0.46	기선으로부터 10% ↑	투약 중단한 지 14일째
122	2.22	기선으로부터 428% ↑	투약 중단한 지 24일째

[0133] 환자는 투약을 사용하는 동안 더 적은 새로운 자색반병 반점/부분이 있었고, 발생한 자색반병이 보다 빠르게 분해되는 것처럼 느꼈다고 진술했다. 환자는 치료 동안 국부적 또는 전신적 부작용이 없었다.

[0134] 개체 2는 외양 일광의 개선(자색반병의 감소)을 원하는, 팔뚝에 미용학적으로 방해하는 일광 자색반병의 오래된 병력이 있는 87세 연령의 여성이다. 시험 영역은 손목부터 팔꿈치까지 좌측 팔뚝 등(신근)을 포함하였다. 전 치료 사진을 찍고, 손목부터 팔꿈치까지 좌측 팔뚝 신근의 일광 자색반병의 기선 측정을 측정하였다. 대략 각각의 자색반병 부분 면적을 2회 측정하였다. 자색반병의 총 면적은 1.72cm²(표 3 참조)이었다.

[0135] 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05%, 벤즈알코늄 클로라이드 용액, 에테데이트 이나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 정제수, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기(0.005%)를 함유하는 옥시메타졸린 하이드로클로라이드 0.05% 용액(Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray(제조사: Schering-Plough Healthcare Products))을 좌측 팔뚝 등에 매일 1회(아침)에 환자가 도포하도록 하였다. 손목부터 팔꿈치까지 전체 팔뚝 신근의 피부에 스킴 문치로 상기 용액을 도포하였다. 그 다음, 부위에 대한 임상 사진을 촬영하였다.

[0136] 시작한 지 7일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0cm²(평균 기선과 비교하여 100% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 신근에 매일 1회(아침) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.

[0137] 시작한 지 31일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 등의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0cm²(평균 기선과 비교하여 100% 감소)와 동일하였다. 환자는 계속 좌측 팔뚝 신근에 매일 1회(아침) 옥시메타졸린 용액 0.05%를 도포하였다.

[0138] 시작한 지 36일 후에, 평가를 위해 환자가 돌아왔다. 좌측 팔뚝 신근의 자색반병의 총 면적을 측정하였으며 이는 0.36cm²(평균 기선과 비교하여 79% 감소)와 동일하였다.

표 3

일	자색반병 면적 (cm ²)	효과	비고
0	1.72	-	기선
7	0.00	기선으로부터 100% ↓	
31	0.00	기선으로부터 100% ↓	
36	0.36	기선으로부터 79% ↓	

[0140] 환자는 투약을 사용하는 동안 더 적은 새로운 자색반병 반점/부분이 있었고, 그녀의 판단으로는 발생한 자색반병이 보다 빠르게 분해되는 것처럼 느꼈다고 진술했다. 환자는 치료 동안 국부적 또는 전신적 부작용이 없었다.

[0141] 이러한 실험은 선택적 α₁ 아드레날린성 수용체 효능제 옥시메타졸린 하이드로클로라이드가 일광 자색반병에 의해 영향을 받는 영역에 매일 1 또는 2회 도포되는 경우 자색반병 반점/부분의 크기 및 외양을 극적으로 감소시키고 이들을 제거할 수 있음을 입증한다. 치료 중인 영역에 대한 계속되는 외상(예: 정원일로 인한 팔의 외

상)이 여전히 자색반병을 유도할 수 있음에도 불구하고, 당해 치료는 위축성/손상된 피부 및 피부 혈관에서 자색반병의 외양의 분해를 촉진하고 외양을 감소시키는 효과적인 치료로 보여진다.