



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896204 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 20

(21) 申请号 200880116406. 9

A61K 31/137(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 11. 17

A61K 31/498(2006. 01)

A61P 7/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/988, 564 2007. 11. 16 US

(56) 对比文件

US 2007225217 A1, 2007. 09. 27,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 05. 17

审查员 艾欣

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/083774 2008. 11. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/065116 EN 2009. 05. 22

(73) 专利权人 爱力根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·D·尚勒 A·翁都

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

事务所(普通合伙) 11269

代理人 甘玲

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 31/4174(2006. 01)

权利要求书2页 说明书22页

(54) 发明名称

用于治疗紫癜的组合物及方法

(57) 摘要

本发明的实施方案针对用于紫癜的治疗的组合物和方法。为了治疗和改善皮肤中出血性(紫癜的)病变的在美容方面的外观,优选的组合物包括在药学上可接受的载体中的选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合的 α 肾上腺素能受体激动剂。

1. 治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂在制备用于在受试者中治疗由对皮肤和 / 或皮肤血管系统的物理创伤引起的紫癜或日光性紫癜的药物中的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、溴莫尼定及其组合。

2. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂通过对所述受试者的皮肤的表面给予而被给予。

3. 如权利要求 1 所述的应用, 还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂, 所述其他活性试剂选自抗细菌试剂、抗寄生虫试剂、抗真菌试剂、抗炎试剂、抗组胺剂、抗痒疹试剂、麻醉剂、抗病毒试剂、角质离解试剂、维生素 K、维生素 E、维生素 C、维生素 A、倍半萜内酯、祛屑试剂、抗痤疮试剂、防晒剂, 以及缓和皮肤的分化、增生和色素沉着至少之一的活性试剂。

4. 如权利要求 1 所述的应用, 还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂, 所述其他活性试剂是抗氧化剂。

5. 如权利要求 1 所述的应用, 还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂, 所述其他活性试剂选自维甲酸、视黄醇、视黄醛、 α 羟基酸、 β 羟基酸或其组合。

6. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予, 所述药理学可接受的形式选自溶液、凝胶、洗液、乳膏、软膏、泡沫、分散体、微囊剂、囊泡及其微粒、皂和清洁条。

7. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予, 所述药理学可接受的形式选自乳剂、浆液、气雾剂和喷雾剂。

8. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予, 所述药理学可接受的形式为乳状液。

9. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予, 所述药理学可接受的形式为微乳状液。

10. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述日光性紫癜选自光化性紫癜和 Bateman' s 紫癜。

11. 如权利要求 1 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂通过对所述受试者的局部给予而被给予。

12. 如权利要求 1 所述的应用, 还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂, 所述其他活性试剂选自抗自由基试剂、植物的超氧化物歧化酶衍生物、抗皮脂溢试剂和阳光隔离试剂。

13. 治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂在制备用于在受试者中减少来自外科程序的紫癜的药物中的应用, 其中所述治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂是被给予至所述外科程序的位点; 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、溴莫尼定及其组合。

14. 如权利要求 13 所述的应用, 其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂通过对所述外科程序的所述位点的表面给予而被给予。

15. 如权利要求 13 所述的应用, 还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂, 所述其他活性试剂选自抗细菌试剂、抗寄生虫试剂、抗真菌试剂、抗炎试剂、抗组胺剂、抗痒疹试剂、麻醉剂、抗病毒试剂、角质离解试剂、维生素 K、维生素 E、维生素 C、维生素 A、倍半萜内

酯、祛屑试剂、抗痤疮试剂、防晒剂,以及缓和皮肤的分化、增生和色素沉着至少之一的活性试剂。

16. 如权利要求 13 所述的应用,还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂,所述其他活性试剂是抗氧化剂。

17. 如权利要求 13 所述的应用,还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂,所述其他活性试剂选自维甲酸、视黄醇、视黄醛、 α 羟基酸、 β 羟基酸或其组合。

18. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予,所述药理学可接受的形式选自溶液、凝胶、洗液、乳膏、软膏、泡沫、分散体、微囊剂、囊泡及其微粒、皂和清洁条。

19. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予,所述药理学可接受的形式选自乳剂、浆液、气雾剂和喷雾剂。

20. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予,所述药理学可接受的形式为乳状液。

21. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂以药理学可接受的形式被给予,所述药理学可接受的形式为微乳状液。

22. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述外科程序是激光治疗。

23. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂在选自所述外科程序之前、所述外科程序期间、所述外科程序之后及其组合的时间被给予。

24. 如权利要求 13 所述的应用,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂通过对所述外科程序的所述位点的局部给予而被给予。

25. 如权利要求 13 所述的应用,还包括给予治疗有效量的至少一种其他活性试剂,所述其他活性试剂选自抗自由基试剂、植物的超氧化物歧化酶衍生物、抗皮脂溢试剂和阳光隔离试剂。

用于治疗紫癜的组合物及方法

[0001] 相关申请的交叉引用：本申请要求于 2007 年 11 月 16 日递交的美国临时申请 No. 60/988, 564 的优先权，所述临时申请通过引用被整体并入本文。

[0002] 政府利益：不适用

[0003] 联合研究协议的参与者：不适用

[0004] 通过引用在光盘上递交的材料并入：不适用

[0005] 背景

[0006] 1. 发明领域：不适用

[0007] 2. 相关技术的描述：不适用

发明内容

[0008] 本发明的实施方案针对 α 肾上腺素能激动剂用于血管外渗到皮肤中的治疗，并且具体地用于如皮肤的瘀点、紫癜或瘀斑的后遗症显现的治疗的应用。所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。所述 α 肾上腺素能激动剂可以在组合物，例如用于表面给予 (topical administration) 的组合物中，被给予需要其的患者，所述组合物包括治疗有效量的 α 肾上腺素能激动剂。

[0009] 本发明另外的实施方案针对在受试者中紫癜的治疗，包括将治疗有效量的 α 肾上腺素能激动剂给予所述受试者，其中所述紫癜被治疗。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以在组合物中被给予需要其的患者，所述组合物包括治疗有效量的 α 肾上腺素能激动剂。在某些实施方案中，所述组合物可以适合于表面给予或局部给予 (local administration)。

[0010] 本发明另外的实施方案针对在经历外科程序的受试者中紫癜的抑制，包括在所述外科程序之前、期间或之后给予所述受试者治疗有效量的 α 肾上腺素能激动剂，其中在所述外科程序之后产生的紫癜的程度或量被抑制或减少。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以在组合物中被给予患者，所述组合物包括治疗有效量的所述 α 肾上腺素能激动剂。在某些实施方案中，所述组合物可以适合于表面给予或局部给予。

[0011] 附图说明：不适用

[0012] 详细描述

[0013] 在描述本发明的组合物和方法前，要理解的是，本发明不限于所描述的特定方法、组合物或方法学，因为这些可以变化。还要理解的是，说明书中所使用的术语仅为了描述特

定的变形或实施方案的目的,并且不意图限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附的权利要求书限制。除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员所通常理解的相同的含义。尽管在本实践中或本发明实施方案的试验中可以使用与本文所描述的相似或等效的任何方法和材料,现在描述优选的方法、设备和材料。本文所提到的所有出版物均通过引用被整体并入。本文不意被解读为由于在先发明而承认本发明无权先于这些公开。

[0014] 光学异构体 -- 非对映异构体 -- 几何异构体 -- 互变异构体。本文所描述的化合物可以含有不对称中心,并且可以由此作为对映异构体存在。当根据本发明的化合物具有两个或更多个不对称中心时,这些化合物可以额外地作为非对映异构体存在。本发明包括作为基本上纯的拆分的对映异构体,其外消旋混合物,以及非对映异构体的混合物的所有这样的可能的立体异构体。分子式不显示在某些位置的确定的立体化学。本发明包括这样的分子式的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。对映异构体的非对映异构对可以通过例如,从合适的溶剂分步结晶而被分离,并且由此获得的对映异构体对可以通过常规手段,例如通过使用光学活性的酸或碱作为拆分试剂,或在手性 HPLC 柱上,被分离成单独的立体异构体。另外,通式的化合物的任何对映异构体或非对映异构体均可以通过使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂的立体定向合成来获得。

[0015] 还必须注意的是,如在本文和所附的权利要求书中所使用的,单数形式“一 (a)”、“一 (an)”和“一 (the)”包含复数引用,除非上下文中清楚地另外指出。由此。例如,对“细胞”的引用是指本领域技术人员已知的一个或更多个细胞及其等同物,等等。

[0016] 如本文所使用的,术语“约”意指正被使用的数字的数值的正或负 10%。因此,约 50%意指在 45% -55% 的范围内。

[0017] “给予”当连同治疗方法使用时,意指将治疗剂直接给予到靶组织之中或之上,或者将治疗剂给予患者,从而所述治疗剂正面地影响作为靶的组织。由此,如本文所使用的,术语“给予”,当连同 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体激动剂或其组合物使用时,可以包括,但不限于,向靶组织之中或之上提供 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体激动剂或其组合物;或者通过例如静脉注射向患者全身地提供 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体激动剂或其组合物,由此所述治疗剂到达所述靶组织。给予 α_1 或 α_2 肾上腺素能受体激动剂或其组合物可以通过局部给予(例如直接注射到紫癜位点之中或周围),表面给予,或通过与其他已知的技术结合的任一方法实现。

[0018] 术语“改善”被用来表达本发明改变了正被提供、应用或给予的组织的外观、形式、特征和/或物理属性的任一种。形式中的改变可以通过以下单独或组合的任意一种得到证实:增进的皮肤外观;血管外渗到皮肤中的减少;皮肤的瘀点、紫癜或瘀斑的减少;色素沉着的减少;以及紫癜性/出血性皮肤病变的加速消退。

[0019] 术语“抑制”包括本发明化合物的给予,以预防症状的发作,减轻症状,或消除疾病、病况或不适。

[0020] 术语“患者”和“受试者”是可互换的,并且可以被用来意指任何可以用本发明的化合物治疗的有生物体。如此,所述术语可以包括,但不限于,任何动物、哺乳动物、灵长类或人类,并且优选地是人类。

[0021] 术语“药物组合物”应指包括至少一种活性成分的组合物,由此,所述组合物经得

起针对哺乳动物（例如，但不限于人类）中指定的有效结果的调查研究的检验。本领域普通技术人员将理解并认识到适合于确定活性成分是否具有基于所述技术人员需要的期望的有效结果的技术。

[0022] “药学上可接受的”，意指所述载体、稀释剂或赋形剂必须与所述制剂的其他成分相容，并且对其接受者 (recipient) 无害。

[0023] “药学上可接受的盐”意图表明那些在合理的医学判断范围内，适合接触人类和低等动物的组织使用，而无过度毒性、刺激、过敏反应等等，并且与合理的获益 / 风险比相称的盐类。药学上可接受的盐在本领域是公知的。例如，Berge 等人在 (1977) *J. Pharm. Sciences*, 卷 6, 1-19 详细描述了药学上可接受的盐。

[0024] 为了本发明的目的，如本文使用的“盐”是任何酸加成盐，优选地药学上可接受的酸加成盐，包括但不限于，氢卤酸盐类，例如，举例说来，氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸盐；无机酸盐，例如，举例说来，硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸盐；有机酸盐，例如，举例说来，磺酸盐（甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或 p- 甲苯磺酸），醋酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡萄糖酸、乳酸、杏仁酸、粘酸、扑酸、泛酸、草酸和马来酸盐；以及氨基酸盐，例如天冬氨酸或谷氨酸盐。所述酸加成盐可以是单 - 或二 - 酸加成盐，例如二 - 氢卤酸、二 - 硫酸、二 - 磷酸或二 - 有机酸盐。

[0025] 除非另外指出，术语“皮肤 (skin)”意指身体的外皮或覆盖物，由真皮和表皮组成并且在皮下组织上。

[0026] 如本文所使用的，术语“治疗剂”意指用于治疗、对抗、使其好转 (ameliorate)、预防或改善患者不想要的病况或疾病的试剂。部分地，本发明的实施方案针对紫癜的治疗或血管外渗的减少。

[0027] 组合物的“治疗有效量”或“有效量”是经计算以达到期望的效果，即，减少、阻止或逆转紫癜的预定量。本方法所预期的活性视情况包括医学治疗和 / 或预防性治疗两者。如本文所使用的，“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引起正由研究人员、兽医、医师或其他临床医生寻求的生物或医药响应的活性化合物或药物试剂的量，所述生物或医药响应按照在具体方法学中的规定包括以下的一种或更多种：(1) 预防疾病；例如，在可能先倾向于疾病、病况或不适，但尚未经历或显示所述疾病的病理学或症候学的个体中预防所述疾病、病况或不适，(2) 抑制疾病；例如，在正经历或显示疾病、病况或不适的病理学或症候学的个体中抑制所述疾病、病况或不适（即，制止所述病理学和 / 或症候学的进一步发展），以及 (3) 使疾病好转；例如，在正经历或显示疾病、病况或不适的病理学或症候学的个体中使所述疾病、病况或不适好转（即，减轻所述病理学和 / 或症候学的严重度）。当然，根据本发明要获得治疗和 / 或预防性效果所给予的化合物的具体剂量将由围绕该病例的具体情况确定，所述情况包括，例如，所给予的化合物，给予的路径，以及正被治疗的病况。化合物在宽的用量范围内有效并且，例如，用量正常情况下将落入从约 0.0025wt% 到约 5wt% 的范围内，更通常地在从约 0.005wt% 到约 2wt% 的范围内，更通常地在从约 0.05wt% 到约 1wt% 的范围内，以及更通常地在从约 0.1wt% 到约 0.5wt% 的范围内。然而，将理解，所给予的有效量将由医师根据相关情况确定，所述情况包括要被治疗的病况，要被给予的化合物的选择，以及所选的给予路径，并且因此以上所述的用量范围不意图以任何方式限制本发明的范围。本发明化合物的治疗有效量典型地是这样的量，当在生理学上可

耐受的赋形剂组合中被给予时,其足以达到有效的全身浓度或组织中的局部浓度。

[0028] 如本文使用的,术语“治疗 (treat)”、“治疗的”或“治疗 (treating)”是指治疗法治疗以及防止或预防措施两者,其目的是要预防或减缓(减轻)不期望的生理学病况、不适或疾病,或者是要获得有益的或期望的临床结果。为了本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括,但不限于,症状的缓和(alleviation);病况、不适或疾病程度的降低;病况、不适或疾病状态的稳定化(即,不恶化);病况、不适或疾病的发作的延迟或进展的减慢;使病况、不适或疾病状态的好转;以及病况、不适或疾病的可检测或不可检测的减退(部分或全部),或者所述病况、不适或疾病的增进或改善。治疗包括引起临床上显著的响应而无过量水平的副作用。

[0029] 一般来讲,术语“组织”是指联合起来表现特定功能的相似地专化细胞的任意集合体。

[0030] 如本文所使用的,“ α 肾上腺素能激动剂”是指 α 肾上腺素能激动剂、前药、同源物(congener)或其药学上可接受的盐,并且可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0031] 本发明的实施方案针对 α 肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐用于血管外渗到皮肤中的治疗,并且尤其用于如皮肤的瘀点、紫癜或瘀斑的后遗症显现的应用。在某些实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。优选地,所述 α 肾上腺素能激动剂在组合物中被给予患者,优选地用于对需要其的患者的表面或局部给予。在本发明的实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上

腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0032] 本发明的实施方案针对由在药学上可接受的载体中的 α 肾上腺素能激动剂构成的组合物的应用，用于治疗或改善这些出血病变的在美容方面的外观，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在本发明的实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0033] 如本文所使用的，术语“紫癜”是指任何由于血管外渗造成的皮肤中血液的积聚，而无关大小或成因。如本文所使用的，“紫癜”是指通常被称为“瘀点”（极小的斑点）、“瘀斑”（较大的斑疹（平坦的）斑块）和“紫癜”（较大的斑点）的医学病况。

[0034] 紫癜,一般是血液到血管空间以外并且进入到皮肤或黏膜的周围组织中的出血。该出血导致血液在皮肤的真皮中的聚集,所述聚集随其分解并且被再吸收而改变颜色的最初可见为暗紫/暗红变色。

[0035] 具体地,紫癜可以被特征化为平坦的(斑疹状或不可触知的)或凸起的(可触知的或丘疹状)。斑疹状紫癜亚型的定义包括:瘀点-定义为直径小于4毫米(mm)的小的紫癜,紫癜-定义为直径大于4mm并且小于1cm(厘米),以及瘀斑-定义为直径大于1cm。尺寸界限并非绝对的,而是有用的经验法则,并且在任一种具体病况中常常有临床性紫癜的尺寸范围。

[0036] 青肿(bruise),也被称为挫伤(contusion)或淤血(ecchymosis),是对生物组织的损伤,其中毛细血管受损,使得血液渗入周围组织。变得青肿(bruising)通常由钝器及其类似物冲击造成,并且变得青肿的严重度随着一个人年纪的增加而增加,这是因为随着年纪的增加皮肤变薄并且丧失弹性。

[0037] 不希望受理论的束缚,我们相信借助于这些化合物因其在血管 α 肾上腺素能受体的活性而造成局部血管收缩,并且使血液退行回更深的血管的事实,它们的使用可以减少血液(以及血铁黄素,其是长时间持续的深棕色的原因)在皮肤中的积聚,导致这些病况的表现改善。

[0038] 最初基于解剖学位置和功能考虑而被分类为 α 或 β 亚型受体,近些年,并且随着更新的分子遗传技术,调解对儿茶酚胺的血管响应的两种肾上腺素能受体的简单模型(肾上腺素能受体)已被替代。“泛型(generic)” α 受体(“兴奋性”功能,例如血管收缩、尿道收缩的主要原因)和“泛型” β 受体(“抑制性”功能,例如血管舒张、支气管扩张、子宫和尿道松弛(通过对心脏的显著变力)的主要原因)的概念已被进一步细化,并且具体的受体亚型、定位和功能已被阐明。目前的模型是由至少六种 α 受体亚型(α_{1A} ($\alpha_{1a/c}$), α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} ($\alpha_{2A/D}$), α_{2B} , α_{2C})和至少三种 β 受体亚型(β_1 , β_2 , β_3),以及额外的构象变体(例如 α_{1L} 和 β_4)组成的复杂的结构相关的受体家族,所述构象变体使得功能性肾上腺素能受体构象的总数达到至少11种。

[0039] 这些肾上腺素能受体是蛋白质的G-蛋白-偶联受体(GPCR)超家族的所有成员,并且通过经典的7-跨膜蛋白第二信使系统调制它们的作用。然而它们的最终局部和全身作用是无数的,如以上所提到,包括从血管收缩到血管舒张变化的血管活性性质,并且通过广泛种类的细胞内机制发生,所述细胞内机制由局部受体亚型浓度、相关受体亚型在体内的分布、配体结合特征以及其他因素(如,局部温度、低氧)决定。在各种血管组织和物种中的精确的体外、体内和间接体内研究揭示,外周血管平滑肌的收缩主要受 α_{1A} 和 α_{1D} 受体亚型的调解,尽管在不同的血管区域稍有变化。尽管已大量报道了基于所采用的经验模型的变体, α_2 受体研究暗示, $\alpha_{2A/D}$ 和 α_{2B} 的作用也是重要的,尤其在动脉侧,以及 $\alpha_{2A/D}$ 和 α_{2C} 的作用在静脉侧是重要的。然而,选择性地刺激或抑制这些受体的实际生理学和临床响应是难以预知的。

[0040] 尽管最初被认为纯粹通过它们的血管收缩性质来调制其作用,近些年,已证明若干种 α 血管收缩剂也呈现显著的抗炎性质。在上呼吸道感染中,羟甲唑啉和丁苄唑啉已被显示为抑制嗜中性吞噬作用和氧化突发,导致微生物杀灭的减少,减少的促炎性因子的生成,和减少的炎症。羟甲唑啉最近还已被显示为具有在花生四烯酸级联上的显著作用,强烈

抑制 5- 脂肪氧合酶活性, 由此减少高度促炎白三烯 B4 的合成。针对羟甲唑啉, 或其他此类试剂的潜在临床作用, 作为炎症以及在炎症和 / 或感染性皮肤病况中的氧化应激依赖性反应的抑制剂, 是吸引人的, 但却尚未被研究。

[0041] 本发明另外的实施方案提供用于通过给予需要的患者 α 肾上腺素能受体激动剂, 治疗紫癜以及其他以真皮内皮肤出血 (如, 瘀点、紫癜、瘀斑) 为特征的皮肤病况的方法和组合物。在某些实施方案中, 所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中, 治疗有效量的选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合被给予。在某些实施方案中, 所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中, 所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁 (脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素 (L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中, α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中, α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁 (脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素 (L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素, 去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0042] 本发明的另一实施方案提供用于治疗其他以因皮内血液积聚的再吸收导致的真皮内出血和皮肤变色为特征的皮肤病况的方法和组合物, 包括给予需要其的患者 α 肾上腺素能受体激动剂。在某些实施方案中, 所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中, 治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中, 所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中, 所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地

匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0043] 本发明的另一实施方案提供用于变得青肿的改善的方法和组合物，包括给予需要其的患者 α 肾上腺素能受体激动剂。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中，治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0044] 本发明的其他实施方案是用于治疗内在性（年老性的（chronological））和外在性（如，由阳光暴露、抽烟等造成的）皮肤老化的皮肤的表现的方法和组合物，所述皮肤表

现包括,但不限于,紫癜(或“变得青肿”)、皮肤起皱、灰-黄皮肤变色、黑眼圈、变得青肿、由激光给予造成的变得青肿,以及色素沉着过度,所述方法包括给予需要其的患者 α 肾上腺素能受体激动剂。在某些实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中,治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中,所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中, α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中, α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0045] 本发明另外的实施方案提供用于通过在激光治疗之前或之后不久给予需要其的患者 α 肾上腺素能受体激动剂,减少由激光造成的变得青肿的方法和组合物。在某些实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中,治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中,所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中,所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方

案中, α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中, α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 -肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 -肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0046] 本发明另外的实施方案提供用于在激光的使用之前、期间或之后对需要其的患者使用结合 α_1 -肾上腺素能受体激动剂、 α_2 -肾上腺素能受体激动剂或其组合的所述激光或非激光光源,消退紫癜的方法和组合物。在某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 -肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 -肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 -肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中,治疗有效量的所述 α -肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中,所述 α -肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 -肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中, α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中, α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 -肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 -肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0047] 本发明另外的实施方案提供用于由外科程序造成的紫癜病况的治疗的方法和组合物,所述外科程序牵涉对皮肤和/或皮肤血管系统的物理创伤。如本文所使用的,术语外科程序是指可以导致对生物组织的损伤的任何干预,其中皮肤、皮肤的和皮下血管以及周围组织可能遭受损伤,所述损伤将使得血液渗入所述周围组织。这样的干预包括,但不限于,针刺(如,用于放血术或输注),治疗试剂(如,疫苗或硬化治疗)的注射,用于软组织增大的神经毒素或填充物的注射,冷钢手术(cold-steel surgery)(如“切开”或“切除”

手术)，“微创”程序(如，腹腔镜、关节镜程序、抽脂术)，基于激光、热、强脉冲光(IPL)，其他电磁辐射的程序，射频、化学、电疗和超声程序。在这样的实施方案中，治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂在所述外科程序之前、期间和/或之后被给予患者，使得紫癜(程度、持续时间、量、大小)的形成被抑制或减少。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中，治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁(脱氧肾上腺素)、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素(L-去甲肾上腺素)、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0048] 本发明另外的实施方案提供用于预防由外科程序造成的紫癜的方法和组合物，所述外科程序涉及对皮肤和/或皮肤血管系统的物理创伤，例如，外部钝器致创伤、内部钝器致创伤(如，抽脂创伤或外科潜行(undermining)创伤)、“锐器”创伤(如，皮肤切开、皮肤穿刺、针刺)、撕裂伤、擦皮术、化学烧伤、热烧伤和电烧伤。在这样的实施方案中，治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂在所述外科程序之前、期间和/或之后被给予患者，使得紫癜(程度、持续时间、量、大小)的形成被预防。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在某些实施方案中，治疗有效量的所述 α 肾上腺素能受体激动剂被给予。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能受体激动剂被表面地或局部地给予所述患者。在本发明的实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋

安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0049] 本发明另外的实施方案提供这样的组合物，所述组合物包括单独地或组合地，在化妆品、药物或皮肤科组合物中的至少一种 α_1 肾上腺素能受体激动剂和/或至少一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂，用于减少和/或预防紫癜以及以真皮内皮肤出血为特征的其他皮肤病况，以及将所述组合物给予哺乳动物，尤其是人类，用以治疗或预防以上所表明的疾病状况。

[0050] 本发明另外的实施方案提供这样的组合物，所述组合物包括在化妆品、药物或皮肤科组合物中的 α 肾上腺素能受体激动剂，用于减少和/或预防紫癜以及以真皮内皮肤出血为特征的其他皮肤病况。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能受体激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。在一些实施方案中，所述组合物还可以包括已知的在治疗紫癜中有效的其他试剂。

[0051] 本发明的实施方案针对用于在需要这样的治疗的患者中治疗紫癜以及以真皮内皮肤出血为特征的其他皮肤病况的方法，所述方法包括，治疗有效量的包括 α -肾上腺素能受体激动剂的组合物的给予，优选地表面的或局部的。在某些实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。

[0052] 在本发明的实施方案中，所述 α 肾上腺素能激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福林、丁苄唑啉甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉、酰胺福林、溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定、 α -甲基多巴、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱、甲苯丁胺、苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林、替扎尼定及其组合。

[0053] 选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂可以选自羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉、苯福

林、丁苯唑啉、甲氧胺、间羟胺、米多君、脱甘氨酸米多君、西拉唑啉和酰胺福林。在另外的实施方案中， α_1 -肾上腺素能受体激动剂优选地为羟甲唑啉、萘甲唑啉、四氢唑啉和盐酸苯福林。

[0054] 选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自溴莫尼定、氯压定、胍法辛、胍那苄、阿可乐定、甲苯噻嗪、美托咪定、右美托咪定和 α -甲基多巴。在另外的实施方案中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂优选地为溴莫尼定。

[0055] 非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂可以选自肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、地匹福林、伪麻黄碱和甲苯丁胺。

[0056] 具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂可以选自苯丙醇胺、丙己君、安非他明、右旋安非他明、麻黄素、麻黄宁（脱氧肾上腺素）、乙基去甲肾上腺素、左旋去甲肾上腺素（L-去甲肾上腺素）、洛非西定、甲基安非他明、 α -甲基去甲肾上腺素、哌醋甲酯、米伐折醇、莫索尼定、去甲肾上腺素、去甲苯福林、匹莫林和替扎尼定。

[0057] 优选地，所述组合物包括配制在药学上可接受的媒质中的至少一种选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂和具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂。例如，凝胶、乳膏、洗液或溶液，其可以通过将所述凝胶、乳膏、洗液或溶液涂在受感染的区域上或周围而被给予。

[0058] 其他实施方案还可以包括治疗有效量的选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂的组的治疗有效量组合。当与其他 α -肾上腺素能受体激动剂结合使用时，所述每种试剂的治疗有效量可以比作为单独的活性试剂使用时显著地减少。

[0059] 根据要增加治疗效果和 / 或减少全身吸收以及所述一种或更多种活性试剂的任何潜在的不合期望的全身作用的需要，优选的实施方案还可以包括皮肤渗透的增强剂或者皮肤渗透的抑制剂或调节剂。

[0060] 本发明另外的实施方案提供通过给予单独的或与一种或更多种 α_2 -肾上腺素能受体激动剂（单独或组合的），以及与用于预防和 / 或治疗其他皮肤疾病、病况和苦恼的活性试剂组合的一种或更多种 α_1 -肾上腺素能受体激动剂，来治疗这样的病况的方法。这些试剂的例子包括：(i) 抗玫瑰痤疮试剂，例如甲硝哒唑、沉淀硫、磺胺醋酰钠或壬二酸；(ii) 抗细菌试剂（抗生素），例如克林霉素磷酸酯、红霉素或来自四环素家族的抗生素；(iii) 抗分支杆菌试剂，例如氨苯砜；(iv) 抗痤疮试剂，例如类视色素或过氧化苯甲酰；(v) 抗寄生虫试剂，例如甲硝哒唑、苄氯菊酯、克罗米通或拟除虫菊酯；(vi) 抗真菌试剂，例如咪唑家族的化合物，例如咪康唑、克霉唑、益康唑、酮康唑，或其盐，多烯化合物，例如两性霉素 B，烯丙胺家族的化合物，例如特比萘芬；(vii) 甾类抗炎试剂，例如氢化可的松、曲安西龙、氟轻松醋酸酯、倍他米松戊酸酯或丙酸氯倍他索，或非甾类抗炎试剂，例如布洛芬及其盐，萘普生及其盐，或乙酰氨基酚；(viii) 麻醉试剂，例如利多卡因、丙胺卡因、四卡因、盐酸盐及其衍生物；(ix) 抗痒疹试剂，例如噻苯哌胺、异丁嗪或普莫卡因；(x) 抗病毒试剂，例如阿昔洛韦；(xi) 角质溶解试剂，例如 α -和 β -羟基酸，例如乙醇酸或水杨酸或尿素；(xii) 抗自由基试剂（抗氧化剂），例如维生素 E（ α 生育酚）及其衍生物、维生素 C（抗坏血酸）、维生素 A（视黄醇）及其衍生物、维生素 K、超氧化物歧化酶，以及植物，尤其是山金车属的衍生物，例如倍半萜内酯；(xiii) 抗皮脂溢试剂，例如吡啶硫酮锌和硫化硒；(xiv) 抗组胺剂，例如

赛庚啉或羟嗪；(xv) 三环抗抑郁剂，例如盐酸多塞平以及 (xvi) 其组合。

[0061] 例如，在一些方面，本发明针对包括选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合，以及药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物，或者包括如以上限定的化合物的有效量的药物组合物。

[0062] 所述组合物可以被配制为以以下方式给予：经口、经眼、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、皮下、腹膜内、囊内、鼻内、永久地、表面、舌下或经直肠，优选地表面或局部地。

[0063] 本发明的实施方案包括这样的组合物，所述组合物包括 α 肾上腺素能受体激动剂，优选地选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂、非选择性 α_1/α_2 肾上腺素能受体激动剂、具有 α_2 肾上腺素能受体激动剂活性的试剂及其组合。优选地所述组合物可以被表面地或局部地给予。本发明的所述化合物可以以常规方式，通过其为活性的任何路径被给予。给予可以是全身的、表面的或经口的。例如，给予可以是，但不限于，肠道外的、皮下的、静脉内的、肌内的、腹膜内的、透皮的、经口的、口腔的或经眼的路径，或者阴道内地、囊内地、通过吸入、通过积存注射或通过植入物。由此，针对本发明的所述化合物（单独或与其他药物组合的）的给予的模式可以是，但不限于，舌下的、可注射的（包括短效、积存、植入物以及皮下或肌肉注射的小丸形式），或者利用阴道乳膏、栓剂、子宫托、阴道环、直肠栓剂、子宫内装置，以及透皮的形式，例如膏贴或乳膏。

[0064] 本领域普通技术人员将理解并且认识到要被给予需要其的患者的用量和所述用量的时间控制。治疗的剂量和持续时间可以变化，并且可以基于由本领域普通技术人员基于监控和测量在皮肤组织中的改善的评估。该评估可以基于改善的外在体征，如减少的红色，或其他生理症候或标记而做出。所述剂量还可以取决于正被治疗的病况或疾病，正被治疗的病况或疾病的程度，以及还取决于所述患者的年龄和体重。

[0065] 给予的具体模式将取决于指征。给予的具体路径和剂量方案的选择可以由临床医生根据所述临床医生已知的方法调整，以获得最佳的临床响应。要被给予的化合物的量可以是治疗上有效的那个量。要被给予的用量可以取决于正被治疗的受试者的特征，如，所治疗的特定的动物或人类受试者、年龄、体重、健康、并发治疗的类型（如果有的话），以及治疗的频率，并且可以由本领域技术人员（例如，由临床医生）容易地确定。

[0066] 本发明所述组合物的给予的优选的路径可以是表面的或局部的。

[0067] 水性悬浮液含有在与适合于水性悬浮液的制造的赋形剂的掺和物中的活性材料。这样的赋形剂是悬浮试剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和金合欢胶；分散试剂或润湿试剂其可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或者环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或者环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物，例如十七烯氧基鲸蜡醇，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨糖醇单油酸酯，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸的偏酯和己糖醇酐的缩合产物，例如聚乙烯山梨醇单油酸酯。所述水性悬浮液还可以含有一种或更多种防腐剂，例如 p- 羟基苯甲酸乙酯或 n- 丙酯，一种或更多种着色试剂，一种或更多种调味试剂，以及一种或更多种增甜试剂，例如蔗糖或糖精。

[0068] 油性悬浮液可以通过将所述活性成分悬浮在植物油（例如，花生油、橄榄油、芝麻

油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。所述油性悬浮液可以含有增稠试剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可以添加如以上阐述的那些增甜试剂以及调味试剂以提供可口的口味感受。这些组合物可以通过抗氧化剂,如抗坏血酸的添加来防腐。

[0069] 适合于通过水的添加来制备水性悬浮液的可分散粉末和细粒,提供在与分散试剂或润湿试剂,悬浮试剂以及一种或更多种防腐剂的掺和物中的活性成分。合适的分散试剂或润湿试剂以及悬浮试剂由以上已提到的那些来例示。额外的赋形剂,例如增甜、调味和着色试剂也可以存在。

[0070] 本发明的所述药物组合物也可以是水包油乳状液的形式。所述油相可以是植物油(例如橄榄油或花生油)或者矿物油(例如液体石蜡),或这些的混合物。合适的乳化试剂可以是天然存在的胶(例如金合欢胶或黄芪胶),天然存在的磷脂(例如大豆、卵磷脂),和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如山梨醇酐单油酸酯),以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)。所述乳状液还可以含有增甜和调味试剂。

[0071] 包括本发明的所述组合物和合适的载体的药物制剂也可以是包括有效量的本发明的聚合物或共聚物的任意数目的固体剂型(包括,但不限于,片、胶囊、扁囊、小丸、丸、粉末和细粒);表面剂型(包括,但不限于,溶液、粉末、液体乳状液、液体悬液、半固体、软膏、贴、乳膏、凝胶和果胶,和泡沫);以及肠胃外剂型(包括,但不限于,溶液、悬液、乳状液和干粉末)。本领域也已知的是,所述活性成分可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性媒介物、水溶性媒介物、乳化剂、缓冲剂、保湿剂、湿润剂、增溶剂、防腐剂等等一起包含在这样的制剂中。用于给予的手段和方法在本领域是已知的,并且技术人员可以参考各种药理学参考文献作为指导。例如,可以查阅《现代药剂学(Modern Pharmaceutics)》,Banker&Rhodes,Marcel Dekker,Inc.(1979);和Goodman & Gilman的《治疗学的药理学基础(The Pharmaceutical Basis of Therapeutics)》,第6版,MacMillan Publishing Co.,纽约(1980)。

[0072] 本发明的所述化合物可以被配制以用于通过注射的肠胃外给予,例如通过团注或连续输注。所述化合物可以通过在约15分钟到约24小时期间的连续输注被给予。用于注射的制剂可以与所添加的防腐剂一起在单位剂型(如在安瓶)中或在多剂量容器中存在。所述组合物可以采取诸如悬浮液、溶液或者在油性或水性媒介物中的乳状液的形式,并且可以含有配方试剂,如悬浮试剂、稳定试剂和/或分散试剂。

[0073] 针对经口给予,所述化合物可以容易地通过将把这些化合物与本领域公知的药学上可接受的载体结合而配制。如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”意指无毒的惰性固体、半固体液体填充剂、稀释剂、封装材料、任何类型的配方辅助剂,或简单地无菌水性介质,如生理盐水。可以用作药学上可接受的载体的所述材料的一些例子是食糖(如乳糖、葡萄糖和蔗糖),淀粉(如谷物淀粉和马铃薯淀粉),纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素);粉末状黄芪胶;麦芽,明胶,滑石;赋形剂(如可可脂和栓剂蜡);油(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、谷物油和大豆油);甘醇(如丙二醇),聚醇(如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙烯醇);酯(如油酸乙酯和月桂酸乙酯,琼脂);缓冲试剂(如氢氧化镁和氢氧化铝);藻酸;无热原水;等渗盐水,林格氏溶液;乙基醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他在药物制剂中使用的无毒相容物质。这样的载体使本发明的所述

化合物能够被配制为片剂、小片、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬液等等,用于由要被治疗的患者经口摄入。用于经口使用的药物制备物可以通过添加固体赋形剂,可选地研磨所得到的混合物,并且在添加合适的辅助剂(如果期望的话),以获得片剂或糖衣丸芯之后,加工细粒的混合物获得。合适的赋形剂包括,但不限于,填充剂(如食糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇),纤维素制备物(如,但不限于玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))。如果期望的话,可以添加崩解试剂,例如,但不限于,交联聚乙烯基吡咯烷酮,琼脂,或藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0074] 糖衣丸芯可以被提供有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的食糖溶液,所述食糖溶液可以可选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇,和/或二氧化钛,亮漆(laquer)溶液,以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以被添加到所述片剂或糖衣丸包衣,用于识别或用来特征化活性化合物剂量的不同组合。

[0075] 可以经口使用的药物制备物包括,但不限于,由明胶制作的推合式胶囊,以及由明胶和塑化剂(如甘油或山梨糖醇)制作的软密封胶囊。所述推合式胶囊可以含有在与填充剂(如乳糖)、粘结剂(如淀粉)和/或润滑剂(例如,举例来说滑石或硬脂酸镁),以及可选地稳定剂的掺和物中的所述活性成分。在软胶囊中,所述活性化合物可以被溶解在或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油,液体石蜡,或者液体聚乙二醇。另外,可以添加稳定剂。所有用于经口给予的制剂均应在适合于这样的给予的用量。

[0076] 用于经口使用的制剂还可以作为硬明胶胶囊存在,其中所述活性成分被与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者作为软明胶胶囊存在,其中所述活性成分被与水或油媒质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0077] 糖浆和酞剂可以与增甜试剂一起被配制,所述增添试剂例如,甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂以及调味试剂和着色试剂。

[0078] 针对口腔或舌下给予,所述组合物可以采取以任何常规方式配制的片剂、闪熔剂或锭剂的形式。

[0079] 针对通过吸入的给予,根据本发明使用的所述化合物被方便地以气雾喷雾存在的形式,借助于合适的推进剂,从加压的包装容器或喷雾器递送,所述推进剂如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气溶胶的情况中,可以通过提供阀来确定剂量单位,用以递送计量的量。用在吸入器或吹入器中的例如明胶的舱和套筒可以被配制为含有所述化合物和合适的粉末基础剂(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0080] 本发明的所述化合物还可以被配制在直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠中,例如,包含诸如可可油或其他甘油酯的常规栓剂基础剂。

[0081] 除前面描述的制剂以外,本发明的所述化合物还可以被配置为积存制备物。这样的长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内地)或通过肌肉注射被给予。

[0082] 积存注射可以以约1到约6个月或更长的间隔被给予。由此,例如,所述化合物可以与合适的聚合材料或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳状液)或离子交换树脂一起被配制,或者被配制为难溶性衍生物,例如被配制为难溶性盐。

[0083] 在透皮给予中,本发明的所述化合物,例如,可以被应用到膏药中,或者可以通过

透皮的治疗系统被应用,所述透皮治疗系统因此被供应给有机体。

[0084] 所述化合物的药物和治疗组合物还可以包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的例子包括,但不限于,碳酸钙、磷酸钙、各种食糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,例如,举例来说聚乙二醇。

[0085] 尽管已参照本发明的某些优选的实施方案相当详细地描述了本发明,其他变形是可能的。因此,所附权利要求书的精神和范围不应被限制于在该说明书中所包含的描述和优选的变形。

[0086] 尽管下面详细讨论本发明的各种实施方案的制作和使用,应认识到,本发明提供可以在广泛种类的具体上下文中实施的许多可应用的创新概念。本文所讨论的具体实施方案仅仅是制作和使用本发明的具体方式的举例说明,而不限制本发明的范围。所述说明性实施方案,以及本发明的其他实施方案的各种修改和组合,对本领域技术人员在参考本说明书时将是明显的。

[0087] 实施例 1

[0088] 为了评价表面应用的 α_1 和 α_2 肾上腺素能激动剂在紫癜的消退上的作用,用实验方法在志愿者的躯体上创建了紫癜斑疹/斑块。七个位点被标记,并且利用脉冲-染料激光(585nm)和已知为产生紫癜的激光参数,成功地在每个位点诱发了紫癜斑疹/斑块。在所述激光能被传送之后,立即开始商业上可获得的 α_1 和/或 α_2 肾上腺素能激动剂制备物的表面应用。所述制备物被应用到皮肤,并且在每 6-8 小时(3-4 次/天)在所述皮肤上并且紧绕所述激光处理的位点轻轻揉擦。使所应用的溶液空气干燥,而无任何敷料。临床地并且用照相跟踪所述区域。所评价的化合物为:

[0089] 位点 1:羟甲唑啉盐酸盐(0.05%):羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液(Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾(先灵葆雅健康护理产品)含有:羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠)。位点 2:萘甲唑啉盐酸盐(0.03%):萘甲唑啉盐酸盐的 0.03% 溶液(Clear Eyes® Maximum Redness Relief(红眼缓解)(Prestige Brands Inc.)含有:萘甲唑啉盐酸盐 0.03%、甘油 0.5%、苯扎氯铵、硼酸、依地酸二钠、纯净水、硼酸钠)。

[0090] 位点 3:四氢唑啉盐酸盐(0.05%):四氢唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液(Visine® Original(辉瑞消费者健康护理)含有:四氢唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵、硼酸、依地酸二钠、纯净水、硼酸钠、氯化钠)。

[0091] 位点 4:盐酸苯福林(1.0%):盐酸苯福林的 1.0% 溶液(Neo-Synephrine® Extra Strength Spray(拜耳健康护理)含有:盐酸苯福林 1.0%、无水柠檬酸、苯扎氯铵、氯化钠、柠檬酸钠、水)。

[0092] 位点 5:溴莫尼定酒石酸盐(0.2%):溴莫尼定酒石酸盐的 0.2% 溶液(博士伦公司)含有:溴莫尼定酒石酸盐 0.02%、柠檬酸、聚乙烯基醇、氯化钠、柠檬酸钠、纯净水、苯扎氯铵(0.005%)。

[0093] 位点 6:羟甲唑啉盐酸盐 0.05% 和溴莫尼定酒石酸盐 0.2%:首先应用羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液(Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾(先灵葆雅健康护理产品)含有:羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠),然后应用溴莫尼定酒石酸盐的 0.2% 溶液(博士伦公司)

含有：溴莫尼定酒石酸盐 0.02%、柠檬酸、聚乙烯醇、氯化钠、柠檬酸钠、纯净水、苯扎氯铵 (0.005%)。

[0094] 位点 7：传送激光之后无治疗。（“对照”）

[0095] 在紫癜创建之后第 1、3、4、6、11 和 13 天临床地并且用照相跟踪所述位点。在每个用至少一种所述 α 激动剂制备物治疗的所述位点中，紫癜的消退均较无治疗的对照位点更快。该作用在位点 2（萘甲唑啉 0.03%）、位点 4（苯福林 1.0%）、位点 1（羟甲唑啉 0.05%）和位点 6（羟甲唑啉盐酸盐 0.05% + 溴莫尼定酒石酸盐 0.2%）上最显著。未注意到局部或全身副作用，并且尤其未注意到回弹的红斑或水肿。

[0096] 这些试验证明，分别或组合使用的选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂和选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂，当在可以 / 将诱发紫癜的程序之后被表面地应用到治疗位点和治疗位点周围时，将减少紫癜斑疹 / 斑块的大小和外观，并且是加速所述紫癜斑疹 / 斑块消退的有效治疗。

[0097] 实施例 2

[0098] 为了评价表面应用的 α_1 和 α_2 肾上腺素能激动剂在正常非光化性损伤的皮肤上的激光诱发的紫癜的预防上的作用，志愿者躯干上的七个位点被标记，并且用商业上可获得的 α_1 和 / 或 α_2 激动剂制备物的表面应用治疗。（七个中的）六个标记的位点用至少一种所述测试制备物的表面应用预处理。在所述激光能的发送之前 3 小时和之前 1 小时，所述制备物被应用到皮肤并且在所述皮肤上和紧绕所述激光处理位点轻轻揉擦。使所应用的溶液空气干燥，而无任何敷料。利用脉冲 - 染料激光 (585nm) 和已知为产生紫癜的激光参数，成功地在每个位点诱发了紫癜斑疹 / 斑块。在所述激光能的传送之后，每个斑点仅接收 3-4 次 / 天的表面凡士林凝胶，而无任何测试化合物的额外应用。在紫癜创建之后 1、3、4、6、11 和 13 天，临床地并且用照相跟踪所述位点。所评价的化合物为：

[0099] 位点 8：羟甲唑啉盐酸盐 (0.05%)：羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液 (Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾 (先灵葆雅健康护理产品) 含有：羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠)。

[0100] 位点 9：萘甲唑啉盐酸盐 (0.03%)：萘甲唑啉盐酸盐的 0.03% 溶液 (Clear Eyes® Maximum Redness Relief (红眼缓解) (Prestige Brands Inc.) 含有：萘甲唑啉盐酸盐 0.03%、甘油 0.5%、苯扎氯铵、硼酸、依地酸二钠、纯净水、硼酸钠)。

[0101] 位点 10：四氢唑啉盐酸盐 (0.05%)：四氢唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液 (Visine® Original (辉瑞消费者健康护理) 含有：四氢唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵、硼酸、依地酸二钠、纯净水、硼酸钠、氯化钠)。

[0102] 位点 11：盐酸苯福林 (1.0%)：盐酸苯福林的 1.0% 溶液 (Neo-Synephrine® Extra Strength Spray (拜耳健康护理) 含有：盐酸苯福林 1.0%、无水柠檬酸、苯扎氯铵、氯化钠、柠檬酸钠、水)。

[0103] 位点 12：溴莫尼定酒石酸盐 (0.2%)：溴莫尼定酒石酸盐的 0.2% 溶液 (博士伦公司) 含有：溴莫尼定酒石酸盐 0.02%、柠檬酸、聚乙烯醇、氯化钠、柠檬酸钠、纯净水、苯扎氯铵 (0.005%)。

[0104] 位点 13：羟甲唑啉盐酸盐 0.05% 和溴莫尼定酒石酸盐 0.2%：首先应用羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液 (Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾 (先灵葆雅健康护理产品) 含

有：羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠），然后应用溴莫尼定酒石酸盐的 0.2% 溶液（博士伦公司）含有：溴莫尼定酒石酸盐 0.02%、柠檬酸、聚乙烯基醇、氯化钠、柠檬酸钠、纯净水、苯扎氯铵（0.005%）。

[0105] 位点 14：传送激光之后无治疗。（“对照”）

[0106] 每个在所述激光能的传送之前用所述 α 激动剂制备物的至少一种治疗的所述位点中，所创建的紫癜斑疹 / 斑块比在非预治疗的位点中更小。紫癜的消退时程也被缩短。该作用在用羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、萘甲唑啉盐酸盐 0.03%、四氢唑啉盐酸盐 0.05% 和盐酸苯福林 1.0% 预治疗的位点上更为显著，并且在单独用溴莫尼定酒石酸盐 0.2% 预治疗的位点上，以及用羟甲唑啉盐酸盐 0.05% + 溴莫尼定酒石酸盐 0.2% 预治疗的位点上观察到该作用，尽管不太显著。未注意到局部或全身副作用，并且尤其未注意到回弹的红斑或水肿。

[0107] 这些试验证明，分别或组合使用的选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂和选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂，当在可以 / 将诱发紫癜的程序之前被表面应用时，将减少紫癜斑疹 / 斑块的大小和外观，并且是加速所述紫癜斑疹 / 斑块消退的有效治疗。

[0108] 实施例 3

[0109] 表面应用的 α_2 肾上腺素能激动剂针对日光性紫癜（“光化性紫癜”、“Bateman's 紫癜”）的治疗和预防的应用：为了评价表面应用的 α_1 和 α_2 肾上腺素能激动剂在日光性紫癜的预防和治疗上的作用，用表面应用的含 α_2 肾上腺素能激动剂的溶液治疗有前臂日光性紫癜诊断的 78 岁老年男性志愿者。测试区域包括从腕到肘的右前臂伸肌。在启动治疗之前 91 天期间拍照，并且测量 6 次针对从腕到肘的右前臂背侧上的日光性紫癜的基线评分。进行两次测量，以粗略估计每个紫癜斑块的面积。所述测量值从 0cm^2 到 9.98cm^2 的范围变化，并且超过 6 次测量值的平均值是 3.67cm^2 。（见表 1）

[0110] 溴莫尼定酒石酸盐的 0.2% 溶液（博士伦公司）含有：溴莫尼定酒石酸盐 0.02%、柠檬酸、聚乙烯醇、氯化钠、柠檬酸钠、纯净水和苯扎氯铵（0.005%），被所述患者每天（早晚）两次应用到右前臂背侧。用棉球将所述溶液应用到从腕到肘的整个右前臂伸肌的皮肤。临床地并且用照相跟踪所述位点。

[0111] 开始七天后，所述患者为评价而返回。测量右前臂背侧上的紫癜的总面积，并且所述总面积等于 1.48cm^2 （与平均基线相比减少了 60%）。所述患者继续将溴莫尼定 0.2% 溶液每天（早晚）两次应用到右前臂背侧。

[0112] 开始十四天后，所述患者为评价而返回。测量右前臂背侧上的紫癜的总面积，并且所述总面积等于 0.35cm^2 （与平均基线相比减少了 90%）。所述患者继续将溴莫尼定 0.2% 溶液每天（早晚）两次应用到右前臂背侧。

[0113] 开始二十四天后，所述患者为评价而返回。测量右前臂背侧上的紫癜的总面积，并且所述总面积等于 5.72cm^2 （与平均基线相比增加了 34%）。所述患者报告，他最近在做园艺工作，并且已注意到该活动之后紫癜的显著增加，尽管继续所述表面药物治疗。所述患者继续将溴莫尼定 0.2% 溶液每天（早晚）两次应用到右前臂背侧。

[0114] 开始三十六天后，所述患者为评价而返回。测量右前臂背侧上的紫癜的总面积，并且所述总面积等于 2.52cm^2 （与平均基线相比减少了 31%）。

[0115] 表 1：

[0116]

| 第...天 | 紫癜面积 (cm ²) | 效果 | 注释 |
|-------|-------------------------|-----------|--------------|
| 0 | 3.67 | - | 基线 |
| 7 | 1.48 | 从基线 ↓ 60% | |
| 14 | 0.35 | 从基线 ↓ 90% | |
| 24 | 5.72 | 从基线 ↑ 34% | 园艺工作后注意到紫癜 ↑ |
| 36 | 2.52 | 从基线 ↓ 31% | |

[0117] 这些试验证明,所述选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂 0.2% 溴莫尼定酒石酸盐,当每天两次被表面应用于受日光性(“光化性”或“老年性”或“Bateman’s”)紫癜影响的区域时,减少紫癜斑疹/斑块的大小和外观。尽管对正被治疗的区域的显著干预性创伤(如来自园艺工作对手臂的创伤)仍可能诱发紫癜,已显示为加速在光化性损伤的或以其他方式衰退性/损伤的皮肤和皮肤的血管中紫癜外观的消退和减小的有效治疗。

[0118] 实施例 4

[0119] 表面应用的 α_1 肾上腺素能激动剂针对日光性紫癜的治疗和预防的应用:为了评价表面应用的 α_1 肾上腺素能激动剂在日光性紫癜的预防和治疗上的作用,用表面应用的含选择性 α_1 肾上腺素能激动剂的溶液治疗有前臂日光性紫癜诊断的两名患者志愿者。

[0120] 受试者 1 是在他的前臂上有长期存在的日光性紫癜史的 78 岁老年男性。测试区域包括从腕到肘的左前臂背侧(伸肌)。拍预治疗照片,并且测量从腕到肘的左前臂伸肌上日光性紫癜的基线测量值。进行两次测量,以粗略估计每个紫癜斑块的面积。紫癜的总面积是 8.94cm²。(见表 2)

[0121] 羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液(Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾(先灵葆雅健康护理产品)含有:羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠(0.005%)),被患者每天(早晚)两次应用到左前臂背侧。用棉球将所述溶液应用到从腕到肘的整个前臂伸肌的皮肤。临床地并且用照相跟踪所述位点。

[0122] 十七天后,所述患者为评价而返回。测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 9.95cm²(与基线相比增加了 11%)。所述患者继续将羟甲唑啉溶液 0.05% 每天(早晚)两次应用到左前臂背侧。

[0123] 开始二十九天后,所述患者为评价而返回。测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 5.73cm²(与基线相比减少了 36%)。所述患者继续将羟甲唑啉溶液 0.05% 每天(早晚)两次应用到左前臂背侧。

[0124] 开始四十四天后,所述患者为评价而返回。测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 5.6cm²(与基线相比减少了 37%)。所述患者继续将羟甲唑啉溶液 0.05% 每天(早晚)两次应用到左前臂背侧。

[0125] 开始八十一天后,所述患者为评价而返回。测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 1.44cm^2 (与基线相比减少了 84%)。所述患者继续将羟甲唑啉溶液 0.05% 每天 (早晚) 两次应用到左前臂背侧。

[0126] 开始九十一天后,所述患者为评价而返回。测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述面积等于 0.42cm^2 (与基线相比减少了 95%)。所述患者在研究的第 91 天,停止应用含羟甲唑啉的溶液。

[0127] 停用羟甲唑啉七天后,测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 1.96cm^2 。(从停止药物治疗的点 (第 91 天的测量值) 增加了 366%)。

[0128] 停用羟甲唑啉十四天后,测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 0.46cm^2 。(从停止药物治疗的点 (第 91 天的测量值) 增加了 10%)。

[0129] 停用羟甲唑啉二十四天后,测量左前臂伸肌上的紫癜的总面积,并且所述总面积等于 2.22cm^2 。(从停止药物治疗的点 (第 91 天的测量值) 增加了 428%)。

[0130] 表 2:

[0131]

| 第...天 | 紫癜面积 (cm^2) | 效果 | 注释 |
|-------|------------------------|----------------------|-------------|
| 0 | 8.94 | - | 基线 |
| 17 | 9.95 | 从基线 \uparrow 11% | |
| 29 | 5.73 | 从基线 \downarrow 36% | |
| 44 | 5.6 | 从基线 \downarrow 37% | |
| 81 | 1.44 | 从基线 \downarrow 84% | |
| 91 | 0.42 | 从基线 \downarrow 95% | 药物在第 91 天中断 |
| 98 | 1.96 | 从基线 \uparrow 366% | 停药治疗后第 7 天 |
| 112 | 0.46 | 从基线 \uparrow 10% | 停药治疗后第 14 天 |
| 122 | 2.22 | 从基线 \uparrow 428% | 停药治疗后第 24 天 |

[0132] 所述患者陈述,当他在使用所述药物时,他感觉有较少的新紫癜斑疹 / 斑块,并且他感觉,当紫癜存在时,这些紫癜似乎更快地分解。治疗期间,所述患者没有局部的或全身的副作用。

[0133] 受试者 2 是在她的前臂上有长期在美容方面烦扰的日光性紫癜史的 78 岁老年女性,她想要改善日光性紫癜的外观 (减少紫癜)。测试区域包括从腕到肘的左前臂背侧 (伸肌)。拍预治疗照片,并且测量从腕到肘的左前臂伸肌上日光性紫癜的基线测量值。进行两次测量,以粗略估计每个紫癜斑块的面积。紫癜的总面积是 1.72cm^2 。(见表 3)

[0134] 羟甲唑啉盐酸盐的 0.05% 溶液 (Afrin® Original 12 小时鼻用喷雾 (先灵葆雅健康护理产品) 含有:羟甲唑啉盐酸盐 0.05%、苯扎氯铵溶液、依地酸二钠、聚乙二醇,聚维

酮、丙二醇、纯净水、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠 (0.005%))，被患者每天一次（早上）应用到左前臂背侧。用棉球将所述溶液应用到从腕到肘的整个前臂伸肌的皮肤。临床地并且用照相跟踪所述位点。

[0135] 7天后，再次评价所述患者。左前臂背侧上紫癜的总面积测量为 0cm^2 （与基线相比减少了 100%）。所述患者继续每天一次（早上）将羟甲唑啉溶液 0.05% 应用到左前臂伸肌。

[0136] 开始 31 天后，再次评价所述患者。左前臂背侧上紫癜的总面积测量为 0cm^2 （与基线相比减少了 100%）。所述患者继续每天一次（早上）将羟甲唑啉溶液 0.05% 应用到左前臂伸肌。

[0137] 开始 36 天后，再次评价所述患者。左前臂伸肌上紫癜的总面积测量为 0.36cm^2 （与基线相比减少了 79%）。

[0138] 表 3

[0139]

| 第...天 | 紫癜面积 (cm^2) | 效果 | 注释 |
|-------|------------------------|------------|----|
| 0 | 1.72 | - | 基线 |
| 7 | 0.00 | 从基线 ↓ 100% | |
| 31 | 0.00 | 从基线 ↓ 100% | |
| 36 | 0.36 | 从基线 ↓ 79% | |

[0140] 所述患者陈述，当她在使用的所述药物时，她感觉有较少的新紫癜斑块，并且据她估计，确实出现的紫癜似乎更快地分解。在治疗期间，所述患者没有局部的或全身的副作用。

[0141] 这些试验证明，选择性 α_1 肾上腺素能受体激动剂羟甲唑啉盐酸盐，当被每天一次或两次表面应用到受日光性紫癜影响的区域时，剧烈减少紫癜斑点 / 斑块的大小和外观，并且可以消除紫癜斑点 / 斑块。尽管对正被治疗的区域的持续性损伤（如，来自园艺工作对手臂的创伤）仍可能诱发紫癜，该治疗被显示为对于加速在光化性损伤的或以其他方式的衰退性 / 损伤的皮肤和皮肤的血管中紫癜外观的消退和减小的有效治疗。