



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102844025 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201080051989. 9

A61P 17/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 18

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

US 2003/0017199 A1, 2003. 01. 23, 全文 .

12/621, 942 2009. 11. 19 US

US 6323204 B1, 2001. 11. 27, 全文 .

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 田小藕

2012. 05. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/057184 2010. 11. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/075267 EN 2011. 06. 23

(73) 专利权人 戈德玛实验室有限公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 J·A·德扬文

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限

公司 31266

代理人 祝莲君 雷芳

(51) Int. Cl.

A61K 31/135 (2006. 01)

A61K 31/417 (2006. 01)

A61K 31/498 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书16页

(54) 发明名称

α 2 肾上腺素受体激动剂在治疗或预防银屑病中的应用

(57) 摘要

描述了治疗或预防对象的银屑病或银屑病相关症状的方法和试剂盒。所述方法涉及给该对象局部施用治疗有效量的 α 2 肾上腺素受体激动剂,如溴莫尼定。

1. 治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂和药学上可接受的载体在制备治疗和预防对象的银屑病或银屑病相关症状的药物中的用途,其中,所述药物局部施用于该对象的皮肤区域,所述皮肤区域受银屑病或其相关症状影响,或易受银屑病或其相关症状影响;所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是溴莫尼定及其药学上可接受的盐;

其中,所述银屑病相关症状为与银屑病相关的发红或与银屑病相关的瘙痒。

2. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是酒石酸溴莫尼定。

3. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,以重量计,所述药物包含0.01%到5%的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

4. 如权利要求3所述的用途,其特征在于,以重量计,所述药物包含0.05-0.5%的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

5. 如权利要求3所述的用途,其特征在于,以重量计,所述药物包含0.07%-0.7%的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

6. 如权利要求3所述的用途,其特征在于,以重量计,所述药物包含0.1-0.6%的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

7. 如权利要求3所述的用途,其特征在于,药物以0.1g/cm²到5g/cm²施用在皮肤区域,每天施用1-4次。

8. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,给所述对象进一步施用银屑病或其相关症状的至少一种附加治疗方法和药物。

9. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物还包含二氧化钛。

10. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物的形式选自下组:喷雾、气溶胶、溶液、洗液、凝胶、软膏、糊剂、乳剂和悬浮液。

11. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物的形式选自下组:乳膏、油膏。

12. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物包含含水的水性凝胶,以及水凝胶量的药学上可接受的胶凝剂,所述胶凝剂选自下组:卡波姆、甘油聚丙烯酸酯,及其混合物,并且所述药物具有生理学上可接受的pH。

13. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物包括软膏,所述软膏包含选自下组的试剂:硬脂酸、硬脂醇、鲸蜡醇、甘油、水、及其混合物,并且,所述药物具有生理学上可接受的pH。

14. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物包括乳膏,所述乳膏包含选自下组的试剂:硬脂酸、硬脂醇、鲸蜡醇、甘油、水、及其混合物,并且,所述药物具有生理学上可接受的pH。

15. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物还包含至少一种用于治疗或预防银屑病或其相关症状的附加药物活性成分。

16. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物还包含防腐剂、局部麻醉剂和皮肤湿润剂。

α 2 肾上腺素受体激动剂在治疗或预防银屑病中的应用

[0001] 发明背景

[0002] 银屑病是一种常见的、慢性复发性病症,其特点是突然爆发的局部、分散、融合性的微红色银屑病皮肤病,主要发生在肘部、膝盖、头皮和躯干。在银屑病发病部位(即红色鳞状斑块),皮肤迅速生长和聚集。银屑病的严重程度有所不同,从局部小的斑块到全身覆盖。该病常见形式包括,例如:普通银屑病 (psoriasis vulgaris)、滴状银屑病 (guttate psoriasis)、弯曲银屑病 (flexural psoriasis)、红皮病型银屑病 (erythrodermic psoriasis)、全身性脓疱银屑病 (generalized pustular psoriasis) 和局部脓疱银屑病 (localized pustular psoriasis)。银屑病的病因未知,但据信是遗传性的。许多因子,如压力,全身性糖皮质激素停药,过度饮酒及吸烟等都可能使其恶化。

[0003] 银屑病很难治疗。目前可用的银屑病治疗方法对许多病人效力有限,并且通常只能在有限的阶段应用。例如,用煤焦油、蒽三酚(地蒽酚)、糖皮质激素如去羟米松(Topicort)、氟轻松、维生素D类似物(如卡泊三醇)、类视色素、摩洛哥坚果油等局部治疗常刺激正常的皮肤,不能长期使用,并且停用后可能引发剧烈的(aggressive)的病情反复。光疗法,如每天短期的非烧灼性接触阳光或紫外线B(UVB)(315-280nm)有助于一些,但不是所有的病人减轻或改善银屑病。光化学疗法,即补骨脂素和紫外线A光疗法(PUVA)的复合疗法,已被应用于治疗银屑病。但是,PUVA与恶心、头痛、疲劳、烧灼、发痒相关。长期的PUVA治疗与鳞状细胞癌有关。银屑病也可以用全身性疗法治疗,如注射或口服药物,如甲氨蝶呤、环孢菌素和类视色素。但是,已知这些药物具有毒副作用,因此不能频繁使用。进行全身性治疗的病人需要定期检测血和肝功能,并且孕期严禁使用大部分的这些治疗方法。全身性治疗停止后,大部分人会经历银屑病的复发。生物制剂,如**Amevive®**、**Enbrel®**、**Humira®**、**Remicade®**和**Raptiva®**,是将重点放在引发银屑病的免疫功能特定方面的较新疗法。但是,这些生物制剂对免疫功能的长期影响未知。制造商在2009年4月将**Raptiva®**退出了美国市场。它们非常昂贵,且只适用于极少的严重银屑病患者。

[0004] α 2 肾上腺素受体激动剂已经被应用于治疗许多疾病,包括高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、痉挛、青光眼、腹泻,并抑制阿片戒除症状(J. P. Heible 和 R. R. Ruffolo “与 α 肾上腺素受体相互作用的药剂的治疗性应用”(Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors),第180-206页,刊于《基础和临床药理学进展》(Progress in Basic and Clinical Pharmacology)第8卷,P. Lomax 和 E. S. Vesell 编., Karger, 1991)。尽管已知贴剂,但是肾上腺素受体激动剂,如可乐停主要口服使用。

[0005] 公布的美国专利申请US20050276830披露了 α 2 肾上腺素受体激动剂及其在治疗或预防炎性皮肤病中的应用。

[0006] 本领域需要用于治疗 and 预防银屑病及其相关症状的新的有效而安全的方法和组合物。本发明就描述了此类方法和组合物。

[0007] 发明概述

[0008] (本发明)发现 α 2 肾上腺素受体激动剂可有效治疗和预防银屑病,而没有或只有

很小的副作用。

[0009] 在一个方面,本发明的实施方式涉及一种治疗或预防对象的银屑病或其相关症状的方法。所述方法包括:给该对象的皮肤区域局部施用局部组合物,所述组合物包含治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂和药学上可接受的载体,其中,所述皮肤区域受或易受银屑病或其相关症状影响。

[0010] 在另一方面中,本发明的实施方式涉及用于治疗或预防银屑病或其相关症状的试剂盒,所述试剂盒装有:

[0011] (1) 可局部施用的组合物,所述组合物包含治疗上有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂和药学上可接受的载体;和

[0012] (2) 将该可局部施用的组合物施用于对象的皮肤区域以便治疗或预防银屑病或其相关症状的使用说明书,其中,所述皮肤区域已经被或易于被银屑病或其相关症状影响。

[0013] 在优选的实施方式中,本发明实施方式中使用的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是溴莫尼定。

[0014] 本发明的其他方面、特点和优点从以下内容(包括发明详述及其优选实施方式和随附的权利要求)得以明了。

[0015] 发明详述

[0016] 背景和说明书通篇引用或描述了多种出版物、文章和专利;这些参考文献各自通过引用全文纳入本文。本说明书中包括的对文献、法令、材料、设备、物品等的讨论是为提供本发明的背景。这样的讨论并非承认任何或所有的事件都构成所披露或要求保护的任何发明的现有技术。

[0017] 除非另行定义,本文使用的所有技术和科学词语具有与本发明所属领域的任一普通技术人员通常理解相同的含义。或者,本文所用的某些术语具有说明书中列出的意义。本文引用的所有专利,公布的专利申请和出版物通过引用纳入本文,就如同在本文中全文列出那样。必须注意,本文及随附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式,除非文中另有明确指出。

[0018] 如本文所用,“银屑病或其相关症状”意欲包括任何种类或分类的银屑病及其任何相关症状。例如,术语“银屑病或其相关症状”包括:斑块银屑病、脓疱银屑病、滴状银屑病(小的、滴状斑点)和弯曲银屑病、指甲银屑病、银屑病关节炎和红皮病型银屑病、及其相关症状。该术语也包括没有脓疱的银屑病,如寻常银屑病(慢性静止银屑病、类斑块状银屑病)、银屑病红皮病(红皮病型银屑病);和脓疱银屑病,如全身性脓疱银屑病(von Zumbusch 型脓疱银屑病)(充满液体的黄色小水疱)、掌和跖脓疱病(掌跖脓疱病(palmoplanar pustulosis)(主要影响手掌和交趾),Barber 型脓疱银屑病,脓疱银屑病的极端情况)、环形脓疱银屑病、连续性肢端皮炎和疱疹样脓疱病,及其相关症状。该术语还包括药物诱发型银屑病、皮褶银屑病(在腋下、肚脐和臀部等褶皱的地方)、尿布区银屑病,和脂溢性皮炎样银屑病,及其相关症状。

[0019] 银屑病的等级或严重性可能不同。严重性等级一般基于受影响的身体表面区域的比例、疾病活跃性(斑块发红、厚度和剥落的等级)、对前期疗法的反应,和疾病对个人的影响。术语“银屑病或其相关症状”包括轻微的($< 3\%$ 的身体面积受影响)、中度的($3\% - 10\%$ 的身体面积受影响)、或严重的($> 10\%$ 的身体面积受影响)银屑病及其症候。

[0020] 典型的银屑病看起来像增厚、突起和干燥皮肤的红色或粉色区域。它一般影响肘部、膝盖和头皮的区域。从本质上来讲,身体的任何区域都可能被影响。在创伤、反复摩擦、使用,或磨损的部位更容易发病。银屑病有很多不同的表现。它可以是小的平整的肿块,突起皮肤的大而厚的斑块、红斑块、和轻微的粉红色干燥皮肤到剥落的干燥皮肤的大鳞片。有时拉下这些小的干燥白色皮肤鳞片中的一片可在皮肤上引起小的血斑。医学上这被视为银屑病的特定诊断标志,叫做点状出血现象。

[0021] 生殖器病损,特别是在阴茎的头上是普遍的。湿润区域的银屑病像肚脐或臀部之间的区域(臀沟部位)看起来像是平的红色斑块。这些不规则的外观可能与其他皮肤病如真菌感染、酵母菌感染、皮肤刺激、或葡萄球菌感染混淆。

[0022] 在指甲上,它看起来像非常小的点(指甲上极小的凹地或白斑)或指甲床上较大的黄棕色分离点叫做“油点”。指甲银屑病可能与指甲真菌感染混淆或被错误诊断为指甲真菌感染。

[0023] 在头皮上,它看起来像严重的头皮屑,带有干燥鳞片和红色皮肤区域。

[0024] 就本发明而言,受银屑病影响的或易受银屑病影响的区域可以使用本领域已知的任何诊断标志或方法进行鉴定,并且可以用本发明实施方式的方法进行治疗。

[0025] 如本文所用,“ $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂”或“ $\alpha 2$ 肾上腺受体的激动剂”表示结合并选择性地激活 α 肾上腺素受体的亚类 $\alpha 2$ 的化合物。当此类化合物引入哺乳动物,特别是人的身体时,具有强大的血管收缩效应。

[0026] 如本文所用,术语“烷基”指饱和的、单价的、非支链或支链的烃链。烷基的例子包括,但不限于:(C1-C3) 烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基,和 (C4-C8) 烷基,如 2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丁基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等等。任何烷基可以是未取代的或被一个或多个适当的取代基取代。

[0027] 如本文所用,术语“烷氧基”指烷基的氧醚基团。烷氧基的例子包括,但不限于:甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、仲丁氧基、叔-丁氧基、正-乙氧基等等。烷氧基可以是未取代的或被一个或多个适当的取代基取代。

[0028] 当一个特定基团被“取代”(如烷基、烷氧基),所述基团可以具有一个或多个取代基,较佳地 1-5 个取代基,更佳地 1-3 个取代基,最佳地 1-2 个取代基,所述取代基独立选自取代基列表。

[0029] 关于取代基,术语“独立地”是指当此类取代基可能有多于一个的时候,此类取代基可以彼此相同或不同。

[0030] 如本文所用,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。相应地,术语“卤代”是指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0031] 如本文所用,化合物的名称应包括该化合物所有可能存在的同分异构体形式(如光学异构体、对映体、非对映体、外消旋体、或外消旋混合物)、酯类、前药、代谢物形式、或药学上可接受的盐。例如,“溴莫尼定”可以是化合物 (5-溴-喹啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺,以及该化合物的任何药学上可接受的盐,如酒石酸溴莫尼定。

[0032] 如本文所用,短语“药学上可接受的盐”是指感兴趣化合物的那些盐,所述盐在哺乳动物中局部应用是安全和有效的并具有所需生物学活性。药学上可接受的盐包括指定化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包括,但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、醋酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和巴莫酸盐 (pamoate) (即 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明使用的某些化合物可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。适当的碱盐包括,但不限于:铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。药学上可接受的盐的综述可以参见列出的文献:BERGE 等., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)。

[0033] 如本文所用,术语“水合物”是指进一步包含化学计量量或非化学计量量的水的感兴趣化合物或其药学上可接受的盐,所述水以非共价分子间力结合。

[0034] 如本文所用,术语“可局部施用的组合物”、“局部组合物”、或“局部制剂”是指用于局部递送本发明实施方式的指定化合物的药学上和 / 或美容学上可接受的任何制剂或组合物。可用于本发明实施方式中局部给药的示范性制剂形式包括,但不限于:喷雾、薄雾、气溶胶、溶液、洗液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、油膏、乳剂和悬浮液。选择可局部施用的组合物依赖于一些因素,包括:待治疗或预防症状的性质、待施用的具体化合物和存在的其它赋形剂的生理化学特征、它们在制剂中的稳定性、可用的制造设备,和费用限制。

[0035] 如本文所用,术语“组合物”意欲包括含有指定量的指定成分的产品以及从指定量的指定成分的组合而直接或间接形成的任何产品。

[0036] 如本文所用,“卡波姆”是多种不同的多聚酸的一种美国药典名称,所述多聚酸可以分散在水中,但不能溶于水中。当用碱中和酸分散体时,便形成清澈、稳定的凝胶。卡波姆 934P 是生理学惰性的,并且不是主要的刺激物和致敏剂。其它的卡波姆包括 910、940、941 和 1342。

[0037] 如本文所用,术语“对象”是指:将要给予或已经给予本发明实施方式的化合物或局部制剂的任何动物,较佳地是哺乳动物,最佳是人。如本文所用,术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的例子包括,但不限于:牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等,更佳地是人。较佳地,对象是需要治疗或预防银屑病及其相关症状,或者已经成为治疗或预防银屑病及其相关症状的观察或实验客体。

[0038] 当在试剂盒中使用时,本文所用的术语“使用说明书”包括:可以用于表达试剂盒指定用途有效性的出版物、记录、图标、或任何其他表达媒介。例如,使用说明书可以贴在或包含于试剂盒的容器中。

[0039] 在一个实施方式中,“治疗”是指疾病或病症或其至少一种可分辨的症状的改善、预防 (prophylaxis)、或逆转,例如,通过减轻皮肤上的发红和 / 或鳞状斑块治疗银屑病。在另一个实施方式中,“治疗”是指与所要治疗疾病或病症相关的至少一种可测量生理参数的改善、预防、或逆转,所述参数并不一定是哺乳动物中可识别的,或被哺乳动物识别。在另一个实施例中,“治疗”是指抑制或减缓疾病或病症的进程,可以是身体上的,如稳定可辨别的症状,或是生理学上的,如稳定生理参数,或者两者兼而有之。在另一个实施方式中,“治疗”是指延迟疾病或病症的发作。

[0040] 在某些实施方式中,施用感兴趣的化合物作为预防措施。如本文所用,“预防”是指降低获得某种疾病或病症的风险。在一个优选的实施方式中,给有银屑病(一种遗传疾病)倾向的对象施用指定的化合物作为预防措施,尽管还没有银屑病的症状或症状轻微。

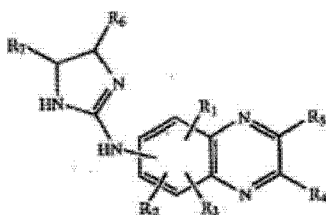
[0041] 如本文所用,“治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂”是指 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂的用量在组织体系、动物、或人中诱发研究人员、兽医、医师或临床医生所寻求的生物学或医学反应,包括减轻所治疗疾病或病症的症状。在一个优选的实施方式中,治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂对于治疗银屑病或其相关症状、改善银屑病或其相关症状的治疗、或预防性地防止银屑病或其相关症状是有效的。

[0042] 在通用方面,本发明涉及治疗或预防对象中银屑病或其相关症状的方法。所述方法包括向该对象的皮肤区域局部施用包含治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂和药学上可接受的载体的组合物,其中,所述皮肤区域受或易受所治疗或预防的银屑病或其相关症状影响。

[0043] 在本发明的实施方式中, $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂包括,但不限于,公布的美国专利申请 US20050276830 中披露的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂,该文献通过引用全文纳入本文。

[0044] 在本发明的一个实施方式中, $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (I) 结构的化合物:

[0045]



(I)

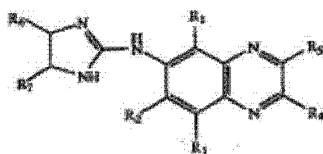
[0046] 式中, R_1 、 R_2 、和 R_3 各自独立为氢、卤素、烷基,优选未取代的烷基,或烷氧基,优选未取代的烷氧基; R_4 和 R_5 各自独立为氢、烷基,优选未取代的烷基,或烷氧基,优选未取代的烷氧基; R_6 和 R_7 各自独立为氢、硝基、烷基,优选未取代的烷基,或烷氧基,优选未取代的烷氧基。

[0047] 在优选的实施方式中,式 (I) 中的 R_6 和 R_7 都是氢。

[0048] 在另一优选的实施方式中,式 (I) 中的 R_4 和 R_5 都是氢。

[0049] 在本发明的一个实施方式中,所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (Ia) 结构的化合物:

[0050]



(Ia)

[0051] 式中, R_1 、 R_2 、和 R_3 各自独立为氢、卤素、烷基,优选未取代的烷基,或烷氧基,优选未

取代的烷氧基； R_4 和 R_5 各自独立为氢、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基； R_6 和 R_7 各自独立为氢、硝基、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基。

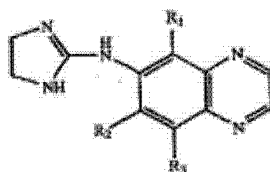
[0052] 在优选的实施方式中，式 (Ia) 中的 R_6 和 R_7 都是氢。

[0053] 在另一优选的实施方式中，式 (Ia) 中的 R_4 和 R_5 都是氢。

[0054] 在另一优选的实施方式中，式 (Ia) 中的 R_2 和 R_3 都是氢， R_1 是卤素，优选溴。

[0055] 在本发明的一个实施方式中，所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (Ib) 结构的化合物：

[0056]



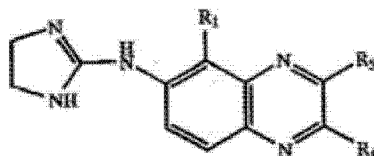
(Ib)

[0057] 式中， R_1 、 R_2 、和 R_3 各自独立为氢、卤素、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基。

[0058] 在优选的实施方式中，在式 (Ib) 中， R_2 和 R_3 都是氢， R_1 是卤素，优选溴。

[0059] 在本发明的一个实施方式中， $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (Ic) 结构的化合物：

[0060]



(Ic)

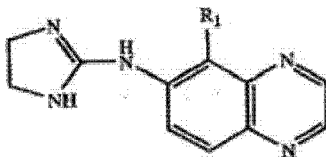
[0061] 式中， R_1 是氢、卤素、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基。

[0062] 在优选的实施方式中，在式 (Ic) 中， R_1 是卤素，更优选溴； R_4 和 R_5 各自独立为氢、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基。

[0063] 在优选的实施方式中，在式 (Ic) 中， R_4 和 R_5 中的至少一个是氢。

[0064] 在本发明的一个实施方式中，所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (Id) 结构的化合物：

[0065]



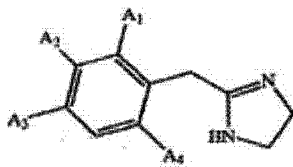
(Id)

[0066] 式中， R_1 是氢、卤素、烷基，优选未取代的烷基，或烷氧基，优选未取代的烷氧基。

[0067] 在优选的实施方式中,在式 (Id) 中, R_1 是卤素,更优选溴。

[0068] 在本发明的另一实施方式中,所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (II) 结构的化合物:

[0069]

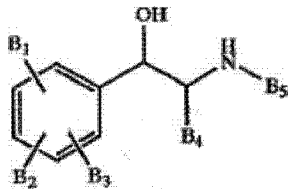


(II)

[0070] 式中, A_1 、 A_3 、和 A_4 各自独立为氢或烷基; A_2 独立为氢或羟基。

[0071] 在本发明的另一实施方式中,所述 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是具有式 (III) 结构的化合物:

[0072]



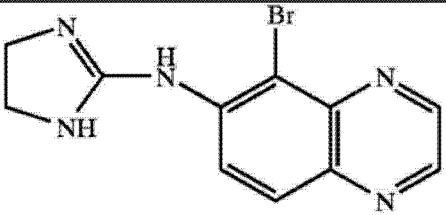
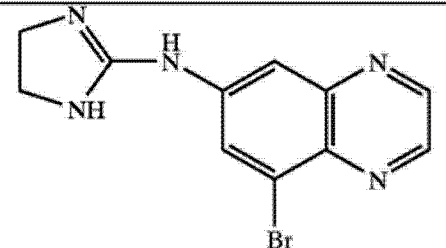
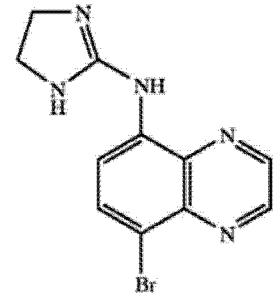
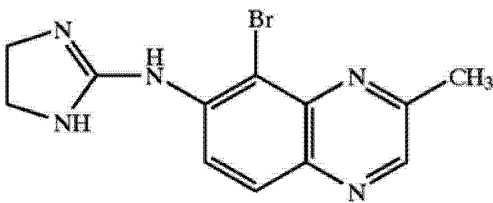
(III)

[0073] 式中, B_1 、 B_2 、和 B_3 各自独立为氢、羟基、或烷氧基,优选甲氧基;以及 B_4 和 B_5 各自独立为氢或烷基。

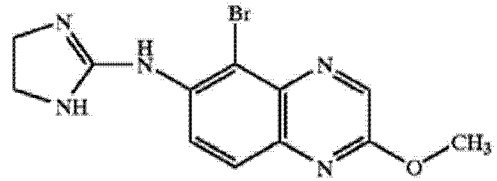
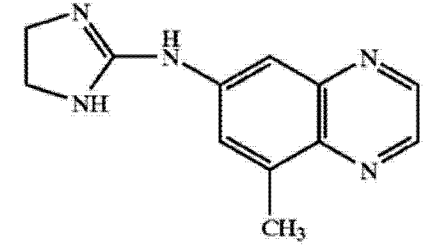
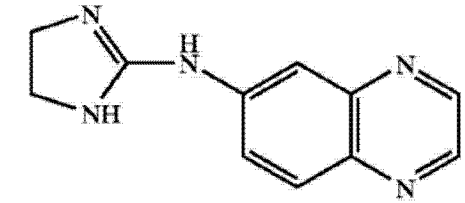
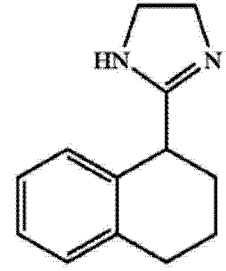
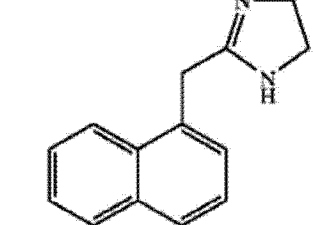
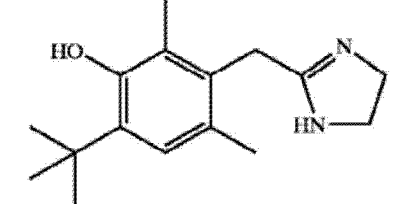
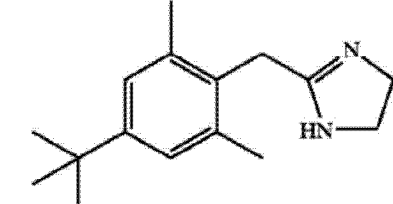
[0074] 可用于本发明的代表性 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂包括,但不限于表 1 中那些列举的。

[0075] 表 1:代表性的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂

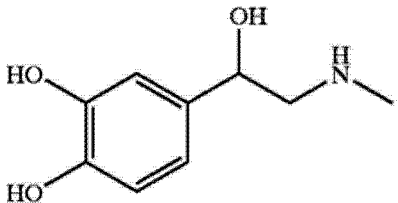
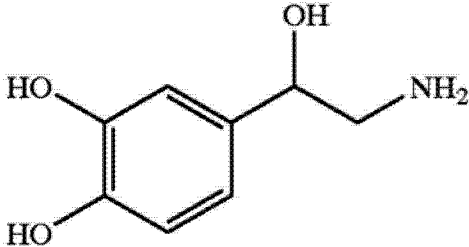
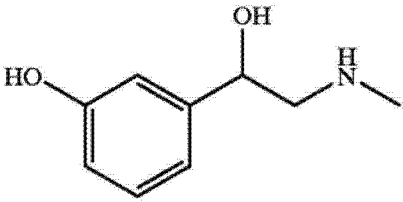
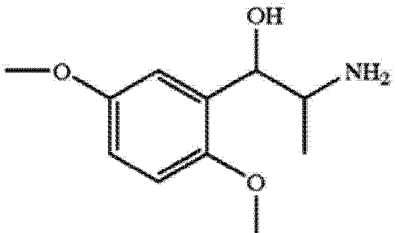
[0076]

化合物结构式	化合物名称
	(5-溴-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺 (溴莫尼定)
	(8-溴-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(8-溴-喹喔啉-5-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(5-溴-3-甲基-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺

[0077]

化合物结构式	化合物名称
	(5-溴-2-甲氧基-喹喔啉-6-基)-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-胺
	(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-(8-甲基-喹喔啉-6-基)-胺
	(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-喹喔啉-5-基-胺
	四氢喹林
	喹啉
	羟甲喹啉
	赛洛喹啉

[0078]

化合物结构式	化合物名称
	肾上腺素
	去甲基肾上腺素
	去氧肾上腺素
	甲氧明

[0079] 最优选 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂是溴莫尼定, (5- 溴 - 喹啉 - 6- 基) - (4, 5- 二氢 - 1H- 咪唑 - 2- 基) - 胺及其药学上可接受的盐, 如酒石酸盐。

[0080] 在优选的实施方式中, 本发明的方法包括向对象的皮肤局部施用包含药学上可接受的载体和治疗有效量的溴莫尼定的组合物。

[0081] 本领域技术人员会意识到, 用于本发明的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂的治疗有效量因以下因素而有所不同, 例如特定对象, 如年龄、饮食、健康等, 寻求治疗或预防的银屑病的严重性、并发症和类型, 使用的制剂等等。

[0082] 就本发明而言, 可以实施标准程序衡量施用局部组合物对个体的影响, 因此技术人员能决定 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂的治疗有效量。例如, 局部施用 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂在临床上可观察的有益效果可以从个体直接观察或监测, 如通过测量治疗前后银屑病区域的严重性指数 (PASI)。PASI 将对病损严重性和受感染区域的评估结合成从 0 (无病) - 72 (最高发病) 的单一评分。

[0083] 临床上可观察的有益效果可以是这样的情况: 观察到银屑病相关症状后, 当给对象施用本发明组合物, 与不施用本发明实施方式的特定组合物相比, 制止了所述症状进一步发展或恶化, 或发展为较小的等级。临床上可观察的有益效果也可以是这样的情况: 在银屑病相关的症状被察觉前, 当给对象施用本发明组合物, 与不施用本发明组合物相比, 阻止了所述症状的发生或随后发展为较小的等级。

[0084] 在一个实施方式中,治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂会将与银屑病或其相关症状相关的对象的综合征或不适情况至少降低约 20%,例如,至少约 30%,约 40%,约 50%,约 60%,约 70%,约 80%,约 90%,或约 100%。

[0085] 在另一个实施方式中,治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂会将与银屑病或其相关症状相关的施用对象的综合征或不适情况至少阻止约 20%,例如,至少约 30%,约 40%,约 50%,约 60%,约 70%,约 80%,约 90%,或约 100%。

[0086] 剂量和给药频率将由受训的医学专业人员根据所用化合物的活性和具体局部试剂的特点,以及所治疗或预防的皮肤学疾病的特性和严重性决定。

[0087] 在本发明的实施方式中,可局部施用的组合物包含以重量计,0.01%-5% 的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。例如,所述的组合物包含以重量计,0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4% 或 5% 的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

[0088] 在优选的实施方式中,可局部施用的组合物包含以重量计,0.05-0.5%、0.07%-0.7% 或 0.1-0.6% 的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

[0089] 为了治疗或预防银屑病或其相关症状,就本发明而言,本发明的可局部施用的组合物可以以本领域已知的任何常规方式(如,通过滴管或涂药器,通过气溶胶施涂器作为薄雾,通过皮下或透皮贴剂,或用手指将本发明制剂简单地涂抹在受影响区域上)直接局部应用在受影响区域。一般地,应用于受影响皮肤区域的本发明局部试剂的用量从约 0.1g/cm² 皮肤表面区域到约 5g/cm²,较佳地,约 0.2g/cm² 到约 0.5g/cm² 皮肤表面区域。典型地,在治疗期间推荐每天用 1-4 次。

[0090] 本方面的方法可以与一种或多种其它银屑病或其相关症状的治疗或药物联用。

[0091] 可以在施用 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂的同时或按次序或在一段时间间隔内给对象施以其它药物或治疗方法,从而活性成分或药剂可共同起作用以治疗或预防银屑病或其相关症状。例如,可在同时或不同的时间,在相同或不同的制剂中施用其它药物或治疗方法和 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。

[0092] 可以采用任何适当的施药途径来递送附加治疗方法或药物,包括但不限于,口服、口内、直肠、胃肠外、局部、经表皮(epicutaneous)、透皮、皮下、肌肉内、鼻内、舌下、口腔含化、硬膜内、眼内、呼吸道内、或鼻部吸入。

[0093] 在一个实施方式中,本发明实施方式的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂与利用煤焦油、蒽三酚(地蒽酚)、类固醇如去羟米松(Topicort)、氟轻松、维生素D类似物(如卡泊三醇)、类视色素、摩洛哥坚果油等所谓局部治疗联用。

[0094] 在另一个实施方式中,本发明实施方式的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂与光疗法,如每天短期的非烧灼性接触阳光或紫外线B(UVB)(315-280nm)联用。

[0095] 在另一个实施方式中,本发明实施方式的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂与光化学疗法(即补骨脂素与紫外线A光疗法(PUVA)的组合治疗)联用。

[0096] 在另一个实施方式中,本发明实施例的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂与全身性治疗(如注射或口服给予药物,如甲氨蝶呤、环孢菌素和类视色素(维生素A的合成形式))联用。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明实施例的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂与生物剂(如Amevive®、Enbrel®、Humira®、和Remicade®)联合使用。

[0098] 本发明的另一方面涉及治疗或预防银屑病或其相关症状的试剂盒。所述的试剂盒

装有：

[0099] (1) 可局部施用的组合物,所述组合物包含治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂和药学上可接受的载体;和

[0100] (2) 将所述可局部施用的组合物施用对象的皮肤区域以便治疗或预防银屑病或其相关症状的使用说明书,其中,所述皮肤区域受或易受银屑病或其相关症状感染。

[0101] 在本发明的一个实施方式中,所述可局部施用的组合物置于任何药学上合适的材料制成的适当容器中,如滴管、广口瓶、或具有合适的小喷嘴尺寸的管中,如延伸的尖管。本发明的局部制剂可装入或包装入塑料挤瓶或管中。用于包装本发明局部试剂的适当容器封闭系统可以是市售获得的,如购自新泽西州米尔维尔市威顿大道 1101 号威顿塑料产品公司 (Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N. J. 08332)。

[0102] 较佳地,说明书与本发明制剂一起包装,例如,小册子或包装标签。标签说明书解释怎样施用本发明的局部试剂,其用量和持续时间足以治疗或预防银屑病或相关症状。较佳地,所述标签包括剂量和施用说明、局部试剂的组成、临床病理学特性、药物耐受性、药代动力学特性、吸收性、生物利用度和禁忌症。

[0103] 本发明实施方式中可以使用的可局部施用组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。可用于局部递送本发明实施方式的指定化合物的载体可以是本领域已知的任何载体,包括但不限于:药学上可接受的溶剂,如多元醇或水;乳剂(水包油或油包水乳剂),如乳膏或洗液;微乳液;凝胶;软膏;脂质体;粉末;和水溶液或悬浮液。药学上可接受的载体包括必需的和惰性的药物赋形剂,包括但不限于:结合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、防腐剂、色素和包衣。

[0104] 根据本领域已知的方法(如《雷明顿:药物科学与实践》(REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY) 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995) 和 Ghosh, T. K. 等;《透皮和局部药物递送系统》(TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS) (1997), 两篇文献都通过引用纳入本文), 通过将药学上可接受的载体和治疗有效量的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂混合来制备可局部施用的组合物。

[0105] 在一个实施例中,可局部施用的组合物是乳剂的形式。乳剂,如乳膏或洗液是用于本发明的合适局部试剂。乳剂是至少包括两个不混溶相的分散体系,一相作为直径从 $0.1 \mu\text{m}$ 到 $100 \mu\text{m}$ 的液滴分散在另一相中。通常包含乳化剂以提高稳定性。当水是分散相(dispersed phase),而油是分散介质时,所述乳剂称为油包水乳剂。当油在水相中分散成液滴时,所述乳剂被称为水包油乳剂。可用作局部载体的乳剂,如乳膏或洗液及其制备方法披露于通过引用纳入本文的《雷明顿:药物科学与实践》282-291 (Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995)。

[0106] 在另一实施方式中,可局部施用的组合物是凝胶的形式,例如,双相凝胶或单相凝胶。凝胶是液体互相渗透的小无机颗粒或大有机分子的悬浮体系构成的半固体系统。当凝胶块包含小的离散无机颗粒的网络时,它就被分类为双相凝胶。单相凝胶由均匀分散在液体中的有机大分子构成,从而分散的大分子和液体之间不存在明显的边界。用于本发明的合适凝胶披露于通过引用纳入本文的《雷明顿:药物科学与实践》1517-1518 (Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995)。本发明所用的其它合适凝胶披露于美国专利 6,387,383 (2002 年 5 月 14 日授权);美国专利 6,517,847 (2003 年 2 月 11 日授权);和美国专利

6, 468, 989 (2002 年 10 月 22 日授权), 各专利通过引用纳入本文。

[0107] 在一个优选例中, 所述可局部施用的组合物包含含水的水凝胶和水胶凝量的药理学上可接受的胶凝剂, 所述胶凝剂选自下组: 卡波姆、甘油聚丙烯脂, 及其混合物, 并且所述局部组合物具有生理学上可接受的 pH。

[0108] 可用于本发明实施方式的组合物中的聚合物增稠剂(胶凝剂) 包括本领域技术人员已知的那些, 如化妆品和药学工业常用的亲水和水醇(hydroalcoholic) 胶凝剂。较佳地, 亲水或水醇胶凝剂包括“**CARBOPOL®**”(俄亥俄州克利夫兰市的 B.F.G 公司 (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio),), “**HYPAN®**”(新泽西州代顿市的金斯顿技术公司 (Kingston Technologies, Dayton, N. J.)), “**NATROSOL®**”(特拉华州威尔明顿市的阿库隆公司 (Aqualon, Wilmington, Del.)), “**KLUCEL®**”(特拉华州威尔明顿市的阿库隆公司), 或“**STABILEZE®**”(新泽西州韦恩市的 ISP 技术公司 (ISP Technologies, Wayne, N. J.))。较佳地, 以组合物的重量计, 凝胶剂占约 0.2% 到约 4% 之间。更具体地说, “**CARBOPOL®**”的优选组成重量百分比在约 0.5% 到约 2% 之间, 而“**NATROLSOL®**”和“**KLUCEL®**”的优选重量百分比在约 0.5% 到约 4% 之间。“**HYPAN®**”和“**STABILEZE®**”的优选组成重量百分比在约 0.5% 到约 4% 之间。

[0109] “**CARBOPOL®**”是给予普遍接受的名称 - 卡波姆的许多交联丙烯酸聚合物中的一种。这些聚合物溶解在水中, 与苛性物质(如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、或其他胺碱) 中和后形成清晰的或轻微混浊的凝胶。“**KLUCEL®**”是一种纤维素聚合物, 它分散在水中, 水合作用完成后即形成均一的凝胶。其它优选的胶凝聚合物包括羟乙基纤维素、纤维素胶、MVE/MA 癸二烯交联聚合物、PVM/MA 共聚物, 或其组合。

[0110] 在另一优选的实施方式中, 所述可局部施用的组合物是软膏的形式。软膏是含很少(如果有的话)水的油质半固体。较佳地, 软膏是以烃为基础的, 如蜡、矿脂、或胶化的矿物油。在本发明中使用的适当软膏是本领域所熟知的, 披露于通过引用纳入本文的《雷明顿: 药物科学与实践》1585-1591 (Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995) 中。

[0111] 在本发明的实施方式中, 所述可局部施用的组合物包括乳膏和软膏中的至少一种, 所述乳膏和软膏包含选自下组的试剂: 硬脂酸、硬脂醇、鲸蜡醇、甘油、水, 及其混合物, 并且所述局部组合物具有生理学上可接受的 pH。

[0112] 在另一实施方式中, 所述可局部施用的组合物是水溶液或悬浮液形式, 较佳地是水溶液。本发明使用的合适的水性局部试剂包括那些披露于通过引用纳入本文的《雷明顿: 药物科学与实践》1563-1576 (Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995)。其它合适的水性局部载体系统包括美国专利 5, 424, 078 (1995 年 6 月 13 日授权); 美国专利 5, 736, 165 (1998 年 4 月 7 日授权); 美国专利 6, 194, 415 (2001 年 2 月 27 日授权); 美国专利 6, 248, 741 (2001 年 6 月 19 日授权); 6, 465, 464 (2002 年 10 月 15 日授权) 中披露的那些, 所有这些专利通过引用纳入本文。

[0113] 本发明局部制剂的 pH 优选在生理学上可接受的 pH 内, 例如约 6 到约 8, 更优选约 6.3 到约 6.5。为了稳定 pH, 优选包含有效量的缓冲液。在一个实施方式中, 水性局部制剂中缓冲剂的存在量是制剂重量百分比的约 0.05 到约 1。可视需要用酸或碱调节 pH。

[0114] 可以在本发明实施方式中使用的水性局部试剂中加入张力调节剂。合适的张力调节剂的例子包括但不限于: 氯化钠、氯化钾、甘露醇、葡萄糖、甘油和丙二醇。根据试剂所需

要的特性,张力剂的用量可以发生很大变化。在一个实施方式中,水性局部试剂中的张力调节剂的存在量占试剂重量百分比的约 0.5 到约 0.9。

[0115] 优选地,水性局部试剂的粘度从约 15cp 到约 25cp。可以通过添加粘度调节剂,例如但不限于,聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆(poloxamers)、羧甲基纤维素或羟乙基纤维素来调节本发明水性局部试剂的粘度。

[0116] 在优选的实施方式中,所述水性局部试剂是等渗盐溶液(isotonic saline),其包含防腐剂,如苯扎氯铵或二氧化氯,粘度调节剂,如聚乙烯醇,和缓冲体系,如柠檬酸钠和柠檬酸。

[0117] 所述可局部施用的组合物可以包含药学上可接受的赋形剂,例如通过引用纳入本文的《雷明顿:药物科学与实践》866-885(Alfonso R. Gennaro 编. 第 19 版. 1995; 和 Ghosh, T. 等;《透皮和局部药物递送系统》(1997)中所列的,包括但不限于:保护剂、吸附剂、缓和剂(demulcents)、软化剂、防腐剂、抗氧化剂、保湿剂、缓冲剂、增溶剂、透皮剂和表面活性剂。

[0118] 适当的保护剂和吸附剂包括但不限于:隔离剂、硬脂酸锌、火棉胶、二甲基硅油、聚硅酮、碳酸锌、芦荟凝胶和其它产品,维生素 E 油、尿素囊、甘油、矿脂和氧化锌。

[0119] 适当的缓和剂包括但不限于:安息香、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和聚乙烯醇。

[0120] 适当的软化剂包括但不限于:动物和植物的脂肪和油、肉豆蔻醇、明矾和醋酸铝。

[0121] 在本发明的实施方式中,所述可局部施用的组合物还包含一种或多种选自下组的试剂:防腐剂、局部麻醉剂和皮肤湿润剂。

[0122] 适合的防腐剂包括但不限于:季铵化合物,如苯扎溴铵、苄索氯铵、溴棕二甲铵、克菌定,和西吡氯铵;汞剂,如硝酸苯汞、醋酸苯汞和水杨乙汞;醇剂,如三氯叔丁醇、苯乙醇和苄醇;抗菌脂类,如对羟基苯甲酸的脂类;以及其它抗细菌的试剂,如氯己定、氯甲酚、苯甲酸和多粘菌素。

[0123] 二氧化氯(ClO_2),优选稳定的二氧化氯是本发明局部制剂使用的较佳防腐剂。术语“稳定的二氧化氯”是工业中和本领域技术人员熟知的。稳定的二氧化氯包括一种或多种二氧化氯的前体,如一种或多种含二氧化氯的复合物和/或一种或多种含亚氯酸盐的组分和/或能在水性介质中分解或被分解成二氧化氯的一种或多种其它物质。通过引用纳入本文的美国专利 5,424,078 (1995 年 6 月 13 人授权)披露了稳定的二氧化氯形式及其制备方法,其可以用作水性眼科药水的防腐剂,在本发明的局部试剂是有用的。某些稳定二氧化氯产品的制造或生产方法在通过引用纳入本文的美国专利 3,278,447 中有描述。可用于实施本发明的市售可得的稳定二氧化氯是俄克拉荷马州诺曼市 BC 国际公司(. BioCide International, Inc., Norman, Okla) 以 Purogene™ 或 Purite™ 为商标出售的稳定二氧化氯专利产品。其它合适的稳定二氧化氯产品包括:RL 化学公司(Rio Linda Chemical Company) 以 DuraKlor 为商标出售的和国际二氧化物公司(International Dioxide, Inc) 以 Antheium Dioxide 为商标出售的。

[0124] 合适的抗氧化剂包括但不限于:抗坏血酸及其酯类、亚硫酸氢钠、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、生育酚和螯合剂如 EDTA 和柠檬酸。

[0125] 合适的保湿剂包括但不限于:甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。

[0126] 用于本发明的合适的缓冲剂包括但不限于：醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、乳酸缓冲液和硼酸盐缓冲液。

[0127] 合适的增溶剂包括但不限于：氯化季铵、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇酯。

[0128] 合适的透皮剂包括但不限于：乙醇、异丙醇、聚乙二醇辛基苯基醚、油酸、聚乙二醇 400、丙二醇、N- 癸基甲基亚砷、脂肪酸酯类(如肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、单油酸甘油酯和单油酸丙二醇酯)；和 N- 甲基吡咯烷酮。

[0129] 在优选的实施方式中，本发明实施方式的可局部施用组合物还包含二氧化钛(TiO_2)，较佳地含量足以遮掩试剂中溴莫尼定或其它有色组分的红色，又不会刺激皮肤。 TiO_2 可以引起轻微刺激，使眼睛变红，因此应该避免眼睛与含有 TiO_2 的局部施用制剂接触。

[0130] 本发明实施方式的可局部施用组合物可以包含药物或其药学上可接受的盐，如 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂，和任选包含一种或多种其它药学上的活性成分，包括但不限于：煤焦油、葱三酚(地葱酚)、类固醇如去羟米松(Topicort)、氟轻松、维生素 D 类似物(如卡泊三醇)、类视色素、摩洛哥坚果油、补骨脂素、甲氨蝶呤、环孢霉素、类维生素 A 或维生素 A 的其它合成形式，**Amevive®**、**Enbrel®**、**Humira®**和**Remicade®**。

[0131] 本发明实施方式的可局部施用组合物还可包含局部麻醉剂和镇痛药，如樟脑、薄荷醇、利多卡因和二丁卡因；抗真菌剂，如环吡酮、氯二甲苯酚、甘油醋酸酯、硫康唑、制霉菌素、十一碳烯酸、托萘酯、霉康唑、三苯甲咪唑、奥昔康唑(Oxiconazole)、灰黄霉素、益康唑、酮康唑和二性霉素 B；抗生素和抗感染剂，如莫匹罗星、红霉素、克林霉素、庆大霉素、多粘菌素、杆菌肽和磺胺嘧啶银盐；以及防腐剂，如碘、聚乙烯吡咯酮-碘、苯扎溴铵、苯甲酸、氯己定、硝基糠腈、过氧化苯甲酰、过氧化氢、六氯酚、苯酚、间苯二酚和西吡氯铵。

[0132] 参考以下非限制性实施例可以更好地理解本发明，本领域技术人员不难明白实施例仅说明本发明，其在随后的权利要求中有更充分的描述。

[0133] 实施例 1

[0134] 凝胶制剂

[0135] 使用本领域已知的方法制备示范的凝胶制剂，例如通过混合下列指定浓度的成分：

[0136]

成分	重量百分比
酒石酸溴莫尼定	0.18%
卡波姆 934P	1.25%
对羟基苯甲酸甲酯	0.3%
苯氧基乙醇	0.4%
甘油	5.5%
10% 二氧化钛	0.625%

丙二醇	5.5%
10%NaOH 溶液	6.5%
去离子水	适量
总计	100%

[0137] 实施例 2

[0138] 为治疗人类对象的银屑病,使用**Alphagan®**-P (0.15% 酒石酸溴莫尼定)作为试验溶液进行发现性实验。

[0139] 对象是一位 52 岁的女性,在双肘、横跨背部和部分腿部有严重的银屑病。在最初 30 天内,不用任何银屑病药物对其进行治疗,并且接受的皮肤处理只限于肥皂和水。然后,她接受 10 天的治疗,使用**Alphagan®**-P (0.15% 酒石酸溴莫尼定),在左肘部约 3 英寸到 6 英寸见方的银屑病皮肤区域涂布 1ml 的**Alphagan®**-P,每天两次。使用非吸收性的棉签完成涂布,该方式完全润湿银屑病区域,然后风干。作为对照,她的右肘继续只接受肥皂和水的处理。整个 40 天的方案重复两次。

[0140] 在用**Alphagan®**-P 治疗的银屑病区域观察到 2 种所需效应:(1)围绕银屑病斑块的发红显著下降,和(2)尽管斑块尺寸没有显著缩小,瘙痒的感觉完全消失。治疗停止后,发红和瘙痒复发。反复测试后,上述结果重复出现。

[0141] 本实验结果表明,将 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂,如溴莫尼定互补施用于受银屑病影响的皮肤上能有效改善银屑病的症状,比如,导致发红减少和瘙痒消除。

[0142] 不希望受理论的束缚,但据信 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂,如溴莫尼定,可以减少血液向受银屑病影响的区域流动,减缓受影响皮肤区域中皮肤的迅速生长,因此能治疗或预防银屑病或其相关症状。

[0143] 本领域技术人员应意识到,可对上述实施方式作出改变而不脱离其广泛的发明思想。因此,应理解,本发明不限于披露的具体实施方式,而是要涵盖随附权利要求限定的本发明构思和范围内的改进方式。