

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5670196号  
(P5670196)

(45) 発行日 平成27年2月18日(2015.2.18)

(24) 登録日 平成26年12月26日(2014.12.26)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/4174	(2006.01)	A 61 K 31/4174
A 61 K 31/4164	(2006.01)	A 61 K 31/4164
A 61 K 31/137	(2006.01)	A 61 K 31/137
A 61 K 31/498	(2006.01)	A 61 K 31/498
A 61 P 17/00	(2006.01)	A 61 P 17/00

請求項の数 11 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-534258 (P2010-534258)
(86) (22) 出願日	平成20年11月17日 (2008.11.17)
(65) 公表番号	特表2011-503209 (P2011-503209A)
(43) 公表日	平成23年1月27日 (2011.1.27)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/083774
(87) 國際公開番号	W02009/065116
(87) 國際公開日	平成21年5月22日 (2009.5.22)
審査請求日	平成23年11月14日 (2011.11.14)
(31) 優先権主張番号	60/988,564
(32) 優先日	平成19年11月16日 (2007.11.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	510135371 バイセプト セラピューティクス、インク .
	アメリカ合衆国、19355 ペンシルバニア州、マルバーン、101 リンデンウッド ドライブ、スイート 130
(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(74) 代理人	100158621 弁理士 佐々木 義行
(74) 代理人	100133503 弁理士 関口 一哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】紫斑を治療する組成物および方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象における紫斑を治療するための医薬組成物であって、アドレナリン受容体作動薬を含み、前記アドレナリン受容体作動薬が、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドバ、およびその組合せから選択される、医薬組成物。

## 【請求項 2】

請求項1記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は前記対象の皮膚への局所的な投与又は前記対象への局部的な投与によって投与されるものである、医薬組成物。

## 【請求項 3】

請求項1記載の医薬組成物において、抗菌剤、駆虫剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン薬、抗痒疹剤、麻酔薬、抗ウイルス剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、酸化防止剤、ビタミンK、ビタミンE、ビタミンC、ビタミンA、植物のスーパーオキシドジスムターゼ誘導体、セスキテルペノラクトン、抗脂漏剤、ふけ防止剤、抗ざ瘡剤、サンスクリーンおよび日光遮断剤、ならびにこれに限定されるものではないが、トレチノイン、レチノール、レチナール、アルファヒドロキシル酸、ベータヒドロキシル酸を含む、皮膚分化、増殖、および色素沈着の少なくとも1つを変更する活性剤、ならびにその組合せから選択される少なくとも1つの他の活性剤の治療的有効量と共に投与される、医薬組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、液剤、ゲル、ローション、クリーム、軟膏、フォーム、乳剤、マイクロエマルジョン、ミルク、セラム、エアゾール、スプレー、分散剤、マイクロカプセル剤、そのベシクルおよび微粒子、石鹼、ならびにクレンジングバーから選択される薬理学的に許容される形で投与されるものである、医薬組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 記載の医薬組成物において、対象における紫斑を外科的手法の前に低減するために使用され、前記 アドレナリン受容体作動薬が治療的有効量となる量の前記医薬組成物が、前記外科的手法の部位に投与される、医薬組成物。

10

## 【請求項 6】

請求項 5 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は前記外科的手法の前記部位への局所的な投与又は前記外科的手法の前記部位への局部的な投与から選択される経路によって投与される、医薬組成物。

## 【請求項 7】

請求項 5 記載の医薬組成物において、抗菌剤、駆虫剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン薬、抗痒疹剤、麻酔薬、抗ウイルス剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、酸化防止剤、ビタミン K、ビタミン E、ビタミン C、ビタミン A、植物のスーパーオキシドジスムターゼ誘導体、セスキテルペンラクトン、抗脂漏剤、ふけ防止剤、抗ざ瘡剤、サンスクリーンおよび日光遮断剤、ならびにこれに限定されるものではないが、トレチノイン、レチノール、レチナール、アルファヒドロキシル酸、ベータヒドロキシル酸を含む、皮膚分化、増殖、および色素沈着の少なくとも 1 つを変更する活性剤、ならびにその組合せから選択される少なくとも 1 つの他の活性剤の治療的有効量と共に投与される、医薬組成物。

20

## 【請求項 8】

請求項 5 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、液剤、ゲル、ローション、クリーム、軟膏、フォーム、乳剤、マイクロエマルジョン、ミルク、セラム、エアゾール、スプレー、分散剤、マイクロカプセル剤、そのベシクルおよび微粒子、石鹼、ならびにクレンジングバーから選択される薬理学的に許容される形で投与されるものである、医薬組成物。

## 【請求項 9】

30

請求項 5 記載の医薬組成物において、前記外科的手法はレーザ治療である、医薬組成物。

## 【請求項 10】

請求項 5 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、前記外科的手法の前、前記外科的手法の間、前記外科的手法の後、及びその組み合わせから選択される時に投与されるものである、医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、治療的有効量の アドレナリン受容体作動薬を含む、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2007年11月16日付けで出願された米国仮出願第 60/988,564 号に対する優先権を主張する。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0002】

【特許文献 1】 米国特許出願第 2002/0103162 号

【特許文献 2】 米国特許出願第 2007/0225217 号

【特許文献 3】 米国特許出願第 2005/0281772 号

50

- 【特許文献 4】 米国特許出願第 2007 / 0225631 号  
 【特許文献 5】 米国特許出願第 2005 / 0020600 号  
 【特許文献 6】 米国特許出願第 2005 / 0271596 号  
 【特許文献 7】 米国特許第 6,335,023 号  
 【特許文献 8】 米国特許第 6,824,786 号  
 【特許文献 9】 米国特許出願第 2005 / 0165079 号  
 【特許文献 10】 米国特許出願第 2004 / 0242588 号  
 【特許文献 11】 米国特許出願第 2006 / 0264515 号  
 【特許文献 12】 米国特許出願第 2007 / 0048234 号  
 【特許文献 13】 米国特許出願第 2005 / 0256204 号  
 【特許文献 14】 米国特許出願第 2005 / 0222101 号  
 【特許文献 15】 米国特許出願第 2004 / 0220259 号  
 【特許文献 16】 米国特許出願第 2006 / 0171974 号  
 【特許文献 17】 米国特許出願第 2005 / 0276830 号  
 【特許文献 18】 米国特許第 4,853,216 号  
 【特許文献 19】 米国特許出願第 2007 / 0082070 号  
 【特許文献 20】 米国特許出願第 2003 / 0108496 号
- 【非特許文献】
- 【0003】
- 【非特許文献 1】 Cohen, Chapter 65: Rash - petechiae and purpura, In Textbook of Pediatric emergency Medicine 5th Edition. Fleisher et al. Eds., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006 20
- 【非特許文献 2】 Shepro et al. (Thromb. Res. 1984, 35, 421-30)
- 【非特許文献 3】 George et al. (Ann. Intern. Med. 1998; 129: 886-890)
- 【非特許文献 4】 Blajchman et al. J. Clin. Invest. 1979, 63, 1026-1035 30
- 【非特許文献 5】 Bamford et al. "Rosacea: Current Thoughts on Origin" 2001, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 20 (3): 199-206
- 【非特許文献 6】 Crawford et al "Rosacea: I. Etiology, Pathogenesis, and Subtype Classification" 2004, J. Am. Acad. Dermatol., 51 (3): 324-41
- 【非特許文献 7】 Cunliffe et al. "Clonidine and Facial Flushing in Rosacea" 1977, British Med. J., 105 40
- 【非特許文献 8】 Sams "Untoward Response with Topical Fluorouracil" 1968, Arch. Dermatol. 97 (1): 14-22
- 【非特許文献 9】 Collagenex Corporation / IMS Demand Study as presented at The Fourth Annual Healthcare Conference, November 27-28, 2007, New York, NY
- 【非特許文献 10】 van Zuuren et al. "Systematic Review of Rosacea Treatments" 2007, J. Am., 50

Acad. Dermatol. 56: 107-115

【非特許文献11】 Powell "Clinical Practice: Rosacea" 2005, N. Engl. J. Med. 352(8): 793-803

【非特許文献12】 Fisher "Adverse Effects of Topical Corticosteroid Use" 1995, West. J. Med. 162: 123-126

【非特許文献13】 PELLE et al., Rosacea: II. Therapy, Oct. 2004, J. Am. Acad. Dermatol. 51(4): 499-512

【非特許文献14】 WILKIN et al., Standard Classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea, 2002, J. Am. Acad. Dermatol. 46(4): 584-587

【非特許文献15】 PLEWIG et al., Acne and Rosacea, 2nd Rev. Ed., Springer-Verlag, Berlin, pp. 433-475

【非特許文献16】 WILKIN, Why is Flushing Limited to a Mostly Facial Cutaneous Distribution?, Aug. 1988, J. Am. Acad. Dermatol. 2(1): 309-313

【非特許文献17】 WILKIN, Oral Thermal-Induced Flushing in Erythematotelangiectatic Rosacea, 1981, J. Invest. Dermatol. 76(1): 15-18

【非特許文献18】 PARODI et al., Flushing in Rosacea: An Experimental Approach, 1980, Archives of Dermatol. Res., Springer-Verlag, 269: 269-273

【非特許文献19】 AHLQUIST, A Study of the Adrenotropic Receptors, June 1948, Adrenotropic Receptors 153: 586-600

【非特許文献20】 KIRSTEIN et al., Autonomic Nervous System Pharmacogenomics: A Progress Report, 2004, Pharmacol. Rev. 56(1): 31-52

【非特許文献21】 PIASCIK et al., αI-Adrenergic Receptors: New Insights and Directions, 2001, J. Pharmacol. and Exper. Therap. 298(2): 403-410

【非特許文献22】 CALZADA et al., Alpha-Adrenoceptor Subtypes, 2001, Pharmacol. Res. 44(3): 195-207

【非特許文献23】 GUIMARAES et al., Vascular Adrenoceptors: An Update, 2001, Am. Soc. Pharmacol. and Exper. Therapeutics, Pharmacol. Rev. 53(2): 319-356

【非特許文献24】 HIEBLE, Subclassification and Nomenclature of - and - Adrenoceptors, 50

2007, Curro Topics in Medicinal Chern. 7 : 129-134

【非特許文献25】 JARAJAPU et al., Functional Characterization of  $\alpha$ -Adrenoceptor Subtypes in Human Subcutaneous Resistance Arteries, 2001, J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics 299(2):729-734

【非特許文献26】 LEECH et al., Different  $\alpha$ -adrenoceptor Subtypes Mediate Constriction of Arterioles and Venules, 1996, Am. Phys. Soc., pp. H710-H722 10

【非特許文献27】 CHALOTHORN et al., Differences in the Cellular Localization and Agonist-Mediated Internalization Properties of the  $\alpha$ -Adrenoceptor Subtypes, 2002, Molec. Pharmacol. 61(5):1008-1016

【非特許文献28】 BISHOP, Recent Advances in the Discovery of  $\alpha$ -Adrenoceptor Agonists, 2007, Curro Topics Med. Chern. 7:135-145 20

【非特許文献29】 CRASSOUS et al., Interest of  $\alpha$ -Adrenergic Agonists and Antagonists in Clinical Practice: Background, Facts and Perspectives, 2007, Curr. Topics Med. Chern. 7:187-194

【非特許文献30】 GENTILI et al., Agonists and Antagonists Targeting the Different  $\alpha$ -Adrenoceptor Subtypes, 2007, Curro Topics Med. Chern. 7:163-186 30

【非特許文献31】 SPEAKE et al., 2-(Anilinomethyl)imidazolines as  $\alpha$ -Adrenergic Receptor Agonists:  $\alpha_1$  Subtype Selective 2'-Heteroaryl Compounds, 2003, Bioorganic & Med. Chern. Letters 13: 1183-1186

【非特許文献32】 PIGINI et al., Structure-Activity Relationship at  $\alpha$ -Adrenergic Receptors Within a Series of Imidazoline Analogs of Cirazoline, 2000, Bioorganic & Med. Chern. 8:883-888 40

【非特許文献33】 CROSS et al., Transdermal Penetration of Vasoconstrictors - Present Understanding and Assessment of the Human Epidermal Flux and Retention of Free Bases and Ion-Pairs, Feb. 2003, Pharma. Res. 20(2):270-274

【非特許文献34】 JENNI, Information Connection: Tips on Treating Acne, [www.mindconnection.com/library/health/acnecare.htm](http://www.mindconnection.com/library/health/acnecare.htm)

【非特許文献35】 SCRUGGS et al., The Teardrop 50

Sign: A Rare Dermatological Reaction to Brimonidine, 2000, Br. J. Ophthalmol 84: 667, Printed July 17, 2007

【非特許文献36】 RONA'S Skin Remedies, Beauty and Style, beauty.village.com!skinbody/facecare/0,,89s,00.html

【非特許文献37】 PETER LAMA'S Beauty Solutions, Tips for Beautiful Face and Body Skin, Beauty Magazine, www.lamasbeauty.com/beauty/solutions/tips\_face\_skin.htm, Printed July 17, 2007

【非特許文献38】 Health Boards, www.healthboards.com/boards/showthread.php?t=5725&highlight=visine+zits, Printed July 17, 2007

【非特許文献39】 BRATSLA VSKY, DERMAdoctor, Skin care Articles: Your Prescription for Beautiful Skin, www.dermadoctor.com/pages/newsletter221.asp

【非特許文献40】 ACNE.ORG, www.acne.org/messages/board/index.php?showtopic=34267, Printed July 17, 2007

【非特許文献41】 ACNETEAM.COM, www.acneteam.com/home-remedies-to-heal-acne-quick.html, Printed July 17, 2007

【非特許文献42】 Tetrahydrozoline Hydrochloride, www.sigmapltd.com/catalog/search/ProductsDetail/SIGMA/T4264, Printed July 17, 2007

【非特許文献43】 SHANLER et al., Successful Treatment of the Erythema and Flushing of Rosacea Using a Topically Applied Selective α1-Adrenergic Receptor Agonist, Oxymetazoline, 2007, Arch Dermatol. 143(11): 1369-1371

【非特許文献44】 LEAL, Miscellaneous e-mail communication (date unverified)

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0004】

本発明の実施形態は、皮膚中への血管外遊走の治療のための、および特に皮膚点状出血、紫斑、または斑状出血として現れる続発症のための、アドレナリン作動薬の使用を対象とする。アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。アドレナリン作動薬は、局所投与用の組成物などの、アドレナリン作動薬の治療的有効量を含む組成物において、その必要がある患者に投与され得る。

本発明のさらなる実施形態は、紫斑が治療される前記対象に、アドレナリン作動薬の治療的有効量を投与する工程を含む、対象の紫斑の治療を対象とする。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリ

ン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、アドレナリン作動薬の治療的有効量を含む組成物において、その必要がある患者に投与され得る。ある実施形態において、該組成物は、局所的投与または局部的投与に好適であり得る。

本発明のさらなる実施形態は、外科的手法を受ける対象における紫斑の抑制であって、

アドレナリン作動薬の治療的有効量を前記対象に、外科的手法の前、間、または後に投与する工程を含み、外科的手法の後に発生した紫斑の程度または量を抑制または低減する、紫斑の抑制を対象とする。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的  
<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> /  
<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、アドレナリン作動薬の治療的有効量を含む組成物において、患者に投与され得る。ある実施形態において、該組成物は、局所的投与または局部的投与に好適であり得る。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0005】

本組成物および方法を説明する前に、記載された特定のプロセス、組成物、または方法論は変化し得るため、本発明はそれらに限定されないことが理解されるべきである。説明で使用する用語が特定の解釈または実施形態を説明する目的のためだけであり、添付請求項のみによって制限されるであろう本発明の範囲を制限することを意図しないことも理解されるべきである。別途定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術および科学用語は、当業者によって普通に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載したのと同様または同等の任意の方法および物質を本発明の実施形態の実施または試験で使用することができるが、好ましい方法、装置、および材料をここで説明する。本明細書に記載するすべての刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書のいかなる内容も、本発明に、先行発明によるこのような開示に先行する権利が与えられていないことを認めるものとして解釈されるべきではない。

##### 【0006】

光学異性体 - - ジアステレオマー - - 幾何異性体 - - 互変異性体。本明細書に記載する化合物は、不斉中心を含有し得て、それゆえエナンチオマーとして存在し得る。本発明による化合物が2若しくはそれ以上の不斉中心を有する場合、それらはさらにジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、このような考えられる立体異性体すべてを、実質的に純粋な分離エナンチオマー、そのラセミ混合物としてはもちろんのこと、ジアステレオマーの混合物としても含む。式は、ある位置に確定した立体配置なしで示す。本発明は、このような式のすべての立体異性体およびその薬学的に許容される塩を含む。エナンチオマーのジアステレオマー対は、たとえば好適な溶媒からの分別結晶によって分離されがあり、このように得られたエナンチオマーの対は、慣習的な手段によって、たとえば分割剤としての光学活性酸若しくは塩基の使用により、またはキラルHPLCカラムで、個々の立体異性体に分離され得る。さらに、一般式の化合物のエナンチオマーまたはジアステレオマーは、公知の構造の光学的に純粋な出発物質または試薬を使用する立体特異的合成によって得られ得る。

##### 【0007】

本明細書で使用するように、および添付請求項において、単数形「a」、「a n」、および「t h e」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の言及を含むことにも注意する必要がある。それゆえ、たとえば、「細胞」への言及は、1若しくはそれ以上の細胞または当業者に公知のその同等物への言及などである。

##### 【0008】

本明細書で使用するように、「約」という用語は、それが共に使用されている数の数値のプラスまたはマイナス10%を意味する。したがって、約50%は、45% ~ 55%の範囲内を意味する。

##### 【0009】

10

20

30

40

50

「投与すること」は、治療薬と併せて使用されるときに、治療薬を標的組織の中若しくは上に直接投与すること、または治療薬を患者に投与して、それにより治療薬が標的化されている組織にプラスの影響を及ぼすことを意味する。それゆえ本明細書で使用するよう 10 に、「投与すること」という用語は、<sub>1</sub>若しくは<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬またはその組成物と併せて使用するときに、これに限定されるものではないが、<sub>1</sub>若しくは<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬またはその組成物を標的組織の中または上に提供すること；または<sub>1</sub>若しくは<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬またはその組成物をたとえば静脈内注射によって患者に全身的に提供して、それにより治療薬が標的組織に到達することを含むことができる。<sub>1</sub>若しくは<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬またはその組成物を投与することは、紫斑部位の中若しくは周囲への直接注射などの局部的投与、局所的投与によって、または他の公知の技法と組合せたいずれかの方法によって達成され得る。

## 【0010】

「改良する」という用語は、本発明が提供、適用または投与される組織の外観、形状、特徴および／または物理的属性を、本発明が変化させることを伝えるために使用される。形状の変化は、単独または組合せた次のもの：皮膚の外観向上；皮膚への血管外遊走の低減；皮膚点状出血、紫斑、または斑状出血の低減；色素沈着の低減；および紫斑性／出血性皮膚病変の回復促進のいずれかによって示され得る。

## 【0011】

「阻害すること」という用語は、症状の発症を予防する、症状を軽減する、または疾患、状態若しくは障害を排除するための本発明の化合物の投与を含む。

20

## 【0012】

「患者」および「対象」という用語は、互換的であり、本発明の化合物によって治療され得る任意の生物を意味すると解釈され得る。そのようなものとして、該用語は、これに限定されるものではないが、任意の動物、哺乳動物、靈長類、またはヒト、および好ましくはヒトを含み得る。

## 【0013】

「薬学組成物」という用語は、少なくとも1つの活性成分を含む組成物を意味するものとし、それにより組成物は、哺乳動物（たとえば、制限なく、ヒト）における所定の有効な結果のための研究に適している。当業者は、活性成分が当業者の要求に基づいた所望の有効な結果を有するか否かを判定するのに適切な技法を理解または認識するであろう。

30

## 【0014】

「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が製剤の他の成分と適合性でなければならず、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

## 【0015】

「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合う塩を示すものである。薬学的に許容される塩は、当分野で周知である。たとえばB e r g e ら ( 1 9 7 7 ) J . P h a r m . S c i e n c e s , V o l 6 . 1 ~ 1 9 は、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。

## 【0016】

本発明の目的のために、「塩」は本明細書で使用するように、任意の酸添加塩、好ましくは、これに限定されるものではないが、たとえば臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩などのハロゲン化酸塩を含む薬学的に許容される酸添加塩；たとえば硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩およびリン酸塩などの無機酸塩；たとえばスルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはp - トルエンスルホン酸塩）、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、粘液酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、ショウ酸塩およびマレイン酸塩などの有機酸塩；ならびにアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などのアミノ酸塩を含む。酸添加塩は、ジヒドロハロゲン化酸塩、ジ硫酸塩、ジリン酸塩、またはジ有機酸塩などの、モノまたはジ酸添

40

50

加塩であり得る。

【0017】

別途指摘しない限り、「皮膚」という用語は、真皮および表皮より成り、皮下組織の上に位置する、体の外皮または被層を意味する。

【0018】

本明細書で使用するように、「治療薬」という用語は、患者の望ましくない状態または疾患を治療、対処、緩和、予防または改良するために利用される薬剤を意味する。一部では、本発明の実施形態は、紫斑の治療または血管外遊走の低減を対象とする。

【0019】

組成物の「治療的有効量」または「有効量」は、所望の効果を達成するために、すなわち紫斑を低減、遮断、または回復するために計算された所定の量である。本方法により検討される活性は、必要に応じて、医学的治療および／または予防治療の両方を含む。本明細書で使用するように、「治療的有効量」は、特定の方法で規定されるような次のもののは1若しくはそれ以上を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、個人またはヒトにおける生物または医薬応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を指す：(1)疾患を予防すること；たとえば、疾患、状態、または症状にかかりやすいが、疾患の病態または総体的症状をまだ経験または提示していない個人において、疾患、状態または症状を予防すること、(2)疾患を抑制すること；たとえば疾患、状態または症状の病態または総体的症状を経験または呈示している個人において、疾患、状態または症状を抑制すること(すなわち病態および／または総体的症状のさらなる発症を停止させること)、ならびに(3)疾患を緩和すること；たとえば疾患、状態または症状の病態または総体的症状を経験または呈示している個人において、疾患、状態または症状を緩和すること(すなわち、病態および／または総体的症状の重症度を低下させること)。治療的および／または予防的効果を得るために本発明に従って投与される化合物の具体的な用量は、もちろん、たとえば投与された化合物、投与経路、および治療されている症状を含む、症例を取り巻く特定の状況に応じて決定されるであろう。化合物は広範な投薬範囲にわたって有効であり、たとえば、投薬量は通常、約0.0025%～約5%の範囲で、さらに通例は約0.005%～2%の範囲で、さらに通例は約0.05%～約1%の範囲で、およびさらに通例は約0.1重量%～約0.5重量%の範囲で含まれる。しかし、投与される有効量は、治療される状態、投与される化合物の選択、および選択された投与経路を含む関連状況に照らして医師によって決定され、したがって上の投薬量の範囲は、本発明の範囲を制限することを決して意図するものでないことが理解されるであろう。本発明の化合物の治療的有効量は通例、生理学的に耐用性の賦形剤組成物中で化合物が投与されるときに、効果的な全身濃度または組織における局部的濃度を達成するのに十分であるような量である。

【0020】

「治療する」、「治療された」、または「治療すること」という用語は本明細書で使用するように、治療的処置および予防または防止対策の両方を指し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害、または疾患を防止若しくは減速(軽減)すること、または有益な若しくは所望の臨床結果を得ることである。本発明の目的のために、有益なまたは所望の臨床結果は、これに限定されるものではないが、症状の軽減；状態、障害または疾患の程度の減弱；状態、障害または疾患の状況の安定化(すなわち悪化させないこと)；状態、障害または疾患の発症の遅延または進行の減速；状態、障害または疾患状況の緩和；ならびに状態、障害または疾患の、検出可能若しくは検出不可能に関わらない対応(部分若しくは完全に関わらず)、または向上若しくは改良を含む。治療は、過剰レベルの副作用を伴わずに、臨床的に有意な応答を誘発することを含む。

【0021】

概して、「組織」という用語は、特定の機能を遂行するために一体化されている同様に特殊化された細胞の任意の集合体を指す。

【0022】

10

20

30

40

50

本明細書で使用するように、「アドレナリン作動薬」は、アドレナリン作動薬、そのプロドラッグ、同族体または薬学的に許容される塩を指し、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、および-メチルドパから選択され得る。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

### 【0023】

本発明の実施形態は、皮膚中への血管外遊走の治療のための、および特に皮膚点状出血、紫斑、または斑状出血として現れる続発症のための、アドレナリン作動薬、またはその薬学的に許容される塩の使用を対象とする。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。好ましくは、アドレナリン作動薬は、好ましくはその必要がある患者への局所的または局部的投与のために、組成物において患者に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリンから選択され得る。

得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、および-メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。  
10

#### 【0024】

本発明の実施形態は、これらの出血性病変の美容的外観を治療および改善するための、薬学的に許容される担体中の選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得るアドレナリン作動薬から成る組成物の使用を対象とする。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメトミジン、および-メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的  
20

<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。  
30

#### 【0025】

本明細書で使用するように、「紫斑」は、サイズまたは原因とは関係なく、血管外遊走による皮膚への血液の任意の蓄積を指す。本明細書で使用するように、「紫斑」は、「点  
40

状出血」(針先状スポット)、「斑状出血」(より大きい斑状(扁平)パッチ)および「紫斑」(より大きいスポット)と一般に呼ばれる病状を指す。

#### 【0026】

紫斑は一般に、血管スペースから周囲の皮膚または粘膜組織への血液の出血である。この出血は、皮膚の真皮に血液の塊を生じ、この塊は最初に暗紫/赤色の変色に見えるが、分解して再吸収されるときに色が変わる。

#### 【0027】

特に、紫斑は、扁平(斑状または触知不能)または隆起状(触知可能または丘疹)であるとして特徴付けることができる。斑状紫斑サブタイプの定義は: 直径4ミリメートル(10 mm)未満の小型紫斑として定義される点状出血、直径が4 mmを超えて1 cm(センチメートル)未満として定義される紫斑、および直径1 cmを超えるとして定義される斑状出血を含む。サイズ分けは絶対的ではないが、有用な経験則であり、いずれか1つの特定の状態での臨床的紫斑のサイズに範囲があることが多い。

#### 【0028】

挫傷は、打撲または斑状出血とも呼ばれ、毛細血管が損傷されて、血液が周囲組織に浸出する、生体組織に対する傷害である。挫傷形成は通常、鈍的衝撃によって引き起こされ、その可能性およびその重症度は、皮膚の菲薄化および弾性の消失により年齢と共に上昇する。

#### 【0029】

理論に縛られたくないが、我々は、これらの化合物が血管アドレナリン受容体におけるその作用による局部的な血管収縮およびより深部の血管への血液の再流入を引き起こすという事実のために、これらの化合物の使用によって、皮膚における血液(および長期間の暗褐色の原因である、ヘモデシン)の蓄積が減少される場合があり、これらの状態の外観上の改良をもたらされると考えている。

#### 【0030】

解剖学的部位および機能上の考慮事項に基づいて当初は または サブタイプ受容体のどちらかとして分類されたが、近年、およびより新たな分子遺伝学的技法によって、カテコールアミンに対する血管応答に介在する2つのアドレナリン受容体(アドレナリン受容体)の単純なモデルが取って代わった。血管収縮、子宮および尿道収縮などの「興奮性」機能に主に関与する「一般的な」受容体ならびに血管拡張、気管支拡張、子宮および尿道弛緩(心臓に対しては著しく変力性であるが)などの「抑制性」機能に主に関与する「一般的な」受容体の概念は、さらに改善されており、特定の受容体のサブタイプ、局在化、および機能が解明されている。現在のモデルは、少なくとも6つの受容体サブタイプ(<sub>1A</sub>(<sub>1a</sub>/<sub>c</sub>)、<sub>1B</sub>、<sub>1D</sub>、<sub>2A</sub>(<sub>2A</sub>/<sub>D</sub>)、<sub>2B</sub>、<sub>2C</sub>)および少なくとも3つの受容体サブタイプ(<sub>1</sub>、<sub>2</sub>、<sub>3</sub>)から成る構造的に関連した受容体の複合ファミリーのモデルであり、<sub>1L</sub>および<sub>4</sub>などのさらなる高次構造変形は、機能的アドレナリン受容体高次構造の総数を少なくとも11にする。

#### 【0031】

これらのアドレナリン受容体は、タンパク質のGタンパク質共役受容体(GPCR)スーパーファミリーのすべてのメンバーであり、古典的な7-膜貫通タンパク質第2メッセンジャー系を通じてその効果を調節する。しかし、その最終的な局部的および全身的効果は、上記のように血管収縮から血管拡張にまで及ぶ血管作動特性を含めて無数であり、局部的な受容体サブタイプ濃度、全身での相対受容体サブタイプ分布、リガンド結合特徴および他の因子(たとえば局部温度、低酸素)によって支配される多種多様の細胞内機構を通じて引き起こされる。各種の血管組織および種での的確なインビトロ、インビトロおよびエクスビトロ研究によって、末梢血管平滑筋は主に<sub>1A</sub>および<sub>1D</sub>受容体サブタイプに介するが、異なる血管領域では多少変わることが明らかになる。<sub>2</sub>受容体の研究によって、<sub>2A</sub>/<sub>D</sub>および<sub>2B</sub>効果も特に動脈側に対して重要であり、<sub>2A</sub>/<sub>D</sub>および<sub>2C</sub>効果が細静脈側に対して重要であるが、利用した実験モデルに基づく変化が十分に報告されていることが示唆されている。しかし、これらの受容体を選択的に刺激または

10

20

30

40

50

抑制することに対する、実際の生理学的および臨床的応答を予測するのは困難である。

【0032】

その血管収縮特性だけによってその効果を調節することが当初考えられたが、近年、血管収縮薬のいくつかが著しい抗炎症特性も示すことが証明されている。上気道感染症では、オキシメタゾリンおよびキシロメタゾリンが好中球の貪食および酸化的破壊を抑制して、微生物死滅の低下、炎症誘発性サイトカイン産生の低下、および炎症の低減を生じることが示されている。オキシメタゾリンが、アラキドン酸カスケードに対して著しい効果を有し、5-リポキシゲナーゼ活性を強く抑制して、それゆえ高炎症誘発性ロイコトリエンB<sub>4</sub>の合成を低減させることも、近年示されている。炎症および/または感染性皮膚状態での炎症および酸化的ストレス依存反応の阻害薬としての、オキシメタゾリン、またはこのクラスの他の薬剤の潜在的な臨床的役割は、興味深いがさらに調査が必要である。

【0033】

本発明のさらなる実施形態は、アドレナリン受容体作動薬をその必要がある患者に投与することによって、紫斑および皮内出血を特徴とする他の皮膚状態（たとえば点状出血、紫斑、斑状出血）を治療するための方法および組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せの治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドバ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジビペフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドバから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジビペフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

【0034】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、アドレナリン受容体作動薬をその必要がある患者に投与する工程を含む、皮内出血および皮内の血液蓄積の再吸収による皮膚の変色を特徴とする皮膚の他の状態を治療するための方法および組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、

アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、

<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

### 【0035】

本発明の別の実施形態は、アドレナリン受容体作動薬をその必要がある患者に投与する工程を含む、挫傷形成の改善のための方法および組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールア

10

20

30

40

50

ミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドバから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。  
10

#### 【0036】

本発明の他の実施形態は、アドレナリン受容体作動薬をその必要がある患者に投与する工程を含む、これに限定されるものではないが、紫斑（または「挫傷形成」）、皮膚しわ、黄土色皮膚変色、目の下のクマ、挫傷形成、レーザ投与によって引き起こされた挫傷形成、および色素沈着過剰を含む内因性（慢性）および外因性（たとえば日光暴露、喫煙など）皮膚老化の皮膚症状を治療するための方法および組成物である。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドバ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、ア  
20  
30  
40  
50

プラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および - メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、 - メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

### 【0037】

本発明のさらなる実施形態は、レーザ治療の前または直後にアドレナリン受容体作動薬をその必要がある患者に投与する工程を含む、レーザによって引き起こされる挫傷形成を低減するための方法および組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、 - メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、 - メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および - メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、 - メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

### 【0038】

本発明のさらなる実施形態は、このようなレーザまたは非レーザ光源を<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、またはその組合せと組合せて、その必

10

20

30

40

50

要がある患者に対してこのようなレーザの使用の前、間または後に使用して、紫斑を回復させるための方法および組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドパ、エビネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エビネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

#### 【0039】

本発明のさらなる実施形態は、皮膚および / または皮膚脈管構造に対する物理的外傷を含む、外科的手法によって引き起こされた紫斑状態の治療のための方法および組成物を提供する。本明細書で使用するように、外科的手法という用語は、皮膚、皮膚および皮下脈管組織および周囲組織によって、血液を周囲組織に浸出させるであろう損傷を持続させるかもしれない、生体組織に対する損傷を引き起こし得る任意の介入を指す。このような介入は、これに限定されるものではないが、針刺し（たとえば瀉血または輸液のため）、治療剤の注射（たとえばワクチンまたは硬化療法、軟組織増強、刃物による手術（たとえば「切開」または「切除」手術）、「低侵襲」手法（たとえば腹腔鏡、関節鏡手法、脂肪吸引）、レーザ、熱、超短パルス光（IPL）、他の電磁放射ベース治療、高周波、化学、電気手術および超音波手法を含む。このような実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量は、紫斑の形成（程度、期間、量、サイズ）が抑制または低減されるように、前記外科的手法の前、間および / または後に患者に投与される。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub> / <sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形

10

20

30

40

50

態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジビベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバールテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドパから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジビベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバールテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。  
30

## 【0040】

本発明のさらなる実施形態は、たとえば外部鈍力外傷、内部鈍力外傷（たとえば脂肪吸引外傷または外科的穿掘性外傷）、「鋭い」外傷（たとえば皮膚切開、皮膚穿刺、針刺し）、裂傷、皮膚擦傷、化学熱傷、熱傷、および電気熱傷などの、皮膚および/または皮膚脈管構造に対する物理的外傷を含む、外科的手法によって引き起こされる紫斑を予防するための方法および組成物を提供する。このような実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量は、紫斑の形成（程度、期間、量、サイズ）が予防されるように、前記外科手法の前、間および/または後に患者に投与される。ある実施形態において、アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬の治療的有効量が投与される。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、患者に局所的または局部的に投与される。本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドパ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジビベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エ

10

20

30

40

50

ピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドバから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン(デオキシエピネフリン)、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール(L-ノルエピネフリン)、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。  
10

#### 【0041】

本発明のさらなる実施形態は、紫斑および皮内出血を特徴とする他の皮膚状態を低減および/または予防するための、ならびに上述の疾患状況を治療または防止するために前記化合物を哺乳動物、特にヒトに投与するための化粧用、医薬用または皮膚用組成物中に少なくとも1つの<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬および/または少なくとも1つの<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬を単独でまたは組合せて含む組成物を提供する。  
20

#### 【0042】

本発明のさらなる実施形態は、紫斑および皮内出血を特徴とする他の皮膚状態を低減および/または予防するための化粧用、医薬用または皮膚用組成物中にアドレナリン受容体作動薬を含む組成物を提供する。ある実施形態において、アドレナリン受容体作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。いくつかの実施形態において、組成物は紫斑を治療するのに有効であることが公知の他の薬剤をさらに含み得る。  
30

#### 【0043】

本発明の実施形態は、アドレナリン受容体作動薬を含む組成物の治療的有効量の、好ましくは局所的または局部的投与を含む、紫斑および皮内出血を特徴とする他の皮膚状態をこののような治療が必要な患者において治療する方法に関する。ある実施形態において、

アドレナリン作動薬は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せから選択され得る。  
40

#### 【0044】

本発明の実施形態において、アドレナリン作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、アミデフリン、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、-メチルドバ、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、ブソイドエフェドリン、メフェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、  
50

エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、チザニジン、およびその組合せから選択され得る。

## 【0045】

選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、オキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、フェニレフリン、キシロメタゾリン、メトキサミン、メタラミノール、ミドドリン、デスグリミドドリン、シラゾリン、およびアミデフリンから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはオキシメタゾリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、およびフェニレフリンヒドロクロライドである。

10

## 【0046】

選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、ブリモニジン、クロニジン、グアンファシン、グアナベンズ、アプラクロニジン、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン、および-メチルドバから選択され得る。さらなる実施形態において、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、好ましくはブリモニジンである。

## 【0047】

非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ジピベフリン、プソイドエフェドリン、およびメフェンテルミンから選択され得る。

## 【0048】

20

<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤は、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキサドリン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、エフェドリン、エピニン（デオキシエピネフリン）、エチルノルエピネフリン、レバルテレノール（L-ノルエピネフリン）、ロフェキシジン、メタンフェタミン、-メチルノルエピネフリン、メチルフェニデート、ミバゼロール、モクソニジン、ノルエピネフリン、ノルフェニレフリン、ペモリン、およびチザニジンから選択され得る。

## 【0049】

好ましくは、組成物は、薬学的に許容される媒体中で製剤された、少なくとも1つの選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、および<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤を含む。たとえば、ゲル、クリーム、ローションまたは液剤は、ゲル、クリーム、ローションまたは液剤を罹患範囲またはその周囲に塗布することによって投与され得る。

30

## 【0050】

他の実施形態は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、および<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤の組合せの治療的有効量の組合せも含み得る。各薬剤の治療的有効量は、単独の活性剤として使用するときよりも、他のアドレナリン受容体作動薬と組合せて使用したときに、著しく減少され得る。

## 【0051】

好ましい実施形態は、治療有効性を向上させるためにならびに/または活性剤の全身吸収および任意の潜在的な望ましくない全身効果を低減するために、必要に応じて、皮膚浸透の促進薬または皮膚浸透の阻害薬若しくは調節薬も含み得る。

40

## 【0052】

本発明のさらなる実施形態は、1若しくはそれ以上の<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬を単独でまたは（単独のまたは他の皮膚愁訴、状態および病気を予防および/または治療するための活性剤と組合せた）1若しくはそれ以上の<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬と組合せて、他の皮膚愁訴、状態および病気を予防および/または治療するための活性剤と共に投与することによって、このような状態を治療する方法を提供する。これらの薬剤の例は：（i）メトロニダゾール、沈降硫黄、スルファセタミドナトリウム、またはアゼライン酸などの抗酒さ剤；（ii）リン酸クリンダマイシン、エリスロマイシン、またはテトラ

50

サイクリンファミリーからの抗生物質などの抗菌剤（抗生物質）；（i i i）ダプソンなどの抗ミコバクテリア剤；（i v）レチノイド、または過酸化ベンゾイルなどの抗ざ瘡剤；（v）メトロニダゾール、ペルメトリン、クロタミトン、またはピレスロイドなどの駆虫剤；（v i）ミコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、またはその塩などのイミダゾールファミリーの化合物、アンホテリシンBなどのポリエン化合物、テルビナフィンなどのアリルアミンファミリーの化合物などの抗真菌剤；（v i i）ヒドロコルチゾントリアムシノロン、フルオシノニド、吉草酸ベタメタゾン、若しくはブロピオン酸クロベタゾールなどのステロイド系抗炎症剤、またはイブプロフェンおよびその塩、ナブロキセンおよびその塩、若しくはアセトアミノフェンなどの非ステロイド系抗炎症剤；（v i i i）リドカイン、ブリロカイン、テトラカイン、塩酸塩およびその誘導体などの麻酔剤、（i x）テナルジン、トリメプラジン、またはプラモキシンなどの抗痒疹剤；（x）アシクロビルなどの抗ウイルス剤；（x i）グリコール酸またはサリチル酸などの-および-ヒドロキシ酸、または尿素などの角質溶解剤；（x i i）ビタミンE（アルファトコフェロール）およびその誘導体、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンA（レチノール）およびその誘導体、ビタミンK、スーパーオキシドジスムターゼおよび植物の、特にセスキテルペンラクトンなどのアルニカ属の誘導体などの抗フリー・ラジカル剤（酸化防止剤）；（x i i i）亜鉛ピリチオンおよび硫化セレンなどの抗脂漏剤；（x i v）シプロヘプタジンまたはヒドロキシジンなどの抗ヒスタミン薬；（x v）塩酸ドキセピンなどの3環系抗うつ薬ならびに（x v i）その組合せを含む。

## 【0053】

たとえば、いくつかの態様において、本発明は、選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せならびに薬学的に許容される担体若しくは希釈剤を含む薬学組成物、または上で定義したような化合物を含む薬学組成物の有効量を対象とする。

## 【0054】

組成物は、経口的に、眼科的に、静脈内に、筋肉内に、動脈内に、髄内に、髄腔内に、脳室内に、経皮的に、皮下的に、腹腔内に、膀胱内に、鼻内に、継続的に、局所的に、舌下に、または直腸に、好ましくは局所的または局部的に投与されるように製剤され得る。

## 【0055】

本発明の実施形態は、アドレナリン受容体作動薬、好ましくは選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、非選択的<sub>1</sub>/<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬、<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬活性を有する薬剤、およびその組合せを含む組成物を含む。好ましくは、組成物は局所的または局部的に投与され得る。本発明の化合物は、化合物が活性である任意の経路によって、慣習的な方法で投与することができる。投与は、全身的、局所的、または経口的であり得る。たとえば、投与は、これに限定されるものではないが、非経口的、皮下的、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、経口、頬側、若しくは眼経路、または膣内、膀胱内、吸入、デポー注射、または植込みによることが可能である。それゆえ、（単独または他の医薬品との組合せのどちらかでの）本発明の化合物の投与方式は、これに限定されるものではないが、舌下、注射（皮下または筋肉内注射された短期作用、デポー、植込みおよびペレット形を含む）による、または膣クリーム、坐剤、ペッサリー、膣リング、直腸坐剤、子宮内器具、ならびにパッチおよびクリームなどの経皮形の使用によることが可能である。

## 【0056】

当業者は、投薬形およびその必要がある患者に前記投薬形が投与されるタイミングを理解および認識するであろう。用量および治療期間は変化することがあり、皮膚組織の改善の監視および測定に基づいた当業者による評価に基づき得る。この評価は、赤みの減少などの外観上の身体的徴候、または他の生理学的徴候若しくはマーカーに基づいて行われ得る。用量は、治療される状態または疾患、治療されている状態または疾患の程度によっても、ならびにさらに患者の年齢および体重によっても変化し得る。

10

20

30

40

50

## 【0057】

投与の詳細な方式は、適応症によって変わるであろう。投与の具体的な経路および投薬計画の選択は、最適な臨床応答を得るために臨床医に公知である方法に従って、臨床医によって調整または增量され得る。投与される化合物の量は、治療的に有効である量であり得る。投与される投薬量は、治療される対象の特徴、たとえば治療される特定の動物またはヒト対象、年齢、体重、健康状態、存在する場合には同時治療の種類、および治療の頻度によって変わることがあり、当業者（たとえば臨床医）が容易に決定することができる。

## 【0058】

本発明の組成物の投与の好ましい経路は、局所的または局部的であり得る。

10

## 【0059】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に好適な賦形剤と混合された活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、たとえばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムである；分散化剤または湿潤剤は、天然型ホスファチジド、たとえばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、たとえばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、たとえばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁剤は、1若しくはそれ以上の保存料、たとえばエチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾアート、1若しくはそれ以上の着色料、1若しくはそれ以上の着香料、およびスクロースまたはサッカリンなどの1若しくはそれ以上の甘味料も含有し得る。

20

## 【0060】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油、たとえばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油、または流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることによって製剤され得る。油性懸濁剤は、増粘剤、たとえばミツロウ、固体パラフィン、またはアセチルアルコールを含有し得る。上述したような甘味料、および着香料は、口当たりの良い経口調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存され得る。

30

## 【0061】

水の添加による水性懸濁剤の調製に好適な分散性粉剤または顆粒剤は、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1若しくはそれ以上の保存料と混合された活性成分を提供する。好適な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、すでに上述したものによって例示されている。さらなる賦形剤、たとえば甘味料、着香料、および着色料も存在し得る。

## 【0062】

本発明の薬学組成物は、水中油型乳剤の形でもあり得る。油相は、たとえばオリーブ油若しくはラッカセイ油、または鉱油、たとえば流動パラフィン、またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然ゴム、たとえばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然型ホスファチド、たとえばダイズ、レシチン、ならびに脂肪酸および無水ヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル、たとえばモノオレイン酸ソルビタン、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。乳剤は、甘味料および着香料も含有し得る。

40

## 【0063】

本発明の化合物および好適な担体を含む薬学的製剤は、本発明のポリマーまたはコポリマーの有効量を含む、これに限定されるものではないが、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ペレット剤、丸剤、粉剤、および顆粒剤を含む多数の固体投薬形；これに限定されるものではないが、液剤、粉剤、流体乳剤、流体懸濁剤、半固体、軟膏、ペースト、クリーム、

50

ゲルおよびジェリー、およびフォームを含む局所的投薬形；ならびにこれに限定されるものではないが、液剤、懸濁剤、乳剤、および乾燥粉剤でもあり得る。このような製剤に活性成分を、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝液、湿润剤、保湿剤、可溶化剤、保存料などと共に含有できることも、当分野で公知である。投与の手段および方法は当分野で公知であり、当業者は各種の薬理学の参考文献を参考のために参照できる。たとえば、Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979)；およびGoodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980)を参照できる。10

#### 【0064】

本発明の化合物は、注射による、たとえばボーラス注射または持続注入による非経口投与のために製剤できる。化合物は、約15分～約24時間の期間にわたって連続注入によつて投与できる。注射用製剤は、添加された保存料と共に、単位投薬形で、たとえばアンプルで、または複数回用量容器で提供できる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤などの形を取ることができ、懸濁化剤、安定剤および／または分散化剤などの製剤用薬剤を含有できる。

#### 【0065】

経口投与の場合、化合物は、これらの化合物を当分野で周知の薬学的に許容される担体と組合せることによってただちに製剤できる。本明細書で使用するように、「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の種類の非毒性不活性固体、半固体液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料、製剤用助剤、または単に食塩水などの滅菌水性媒体を意味する。薬学的に許容される担体として作用できる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖、コーンスタークおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、セルロースならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末トラガカント；麦芽、ゼラチン、タルク；ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水、等張性食塩水、リングル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液はもちろんのこと、薬学的製剤で使用される他の非毒性適合性物質でもある。このような担体によつて、本発明の化合物は、治療される患者による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁剤などとして製剤できる。経口使用のための薬学調製物は、固体賦形剤を添加することと、得られた混合物を選択的に粉碎することと、錠剤または糖衣錠の核を得るために、所望ならば好適な助剤を添加した後に顆粒の混合物を処理することとによって得ることができる。好適な賦形剤は、これに限定されるものではないが、これに限定されるものではないが、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトールを含む糖などの充填剤；これに限定されるものではないが、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン(PVP)を含むセルロース調製物を含む。所望ならば、これに限定されるものではないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加できる。30

#### 【0066】

糖衣錠の核は、好適なコーティングを備えることができる。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、40

10

20

30

40

50

および／または二酸化チタン、ラッカ－溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を選択的に含有し得る濃縮糖溶液を使用できる。識別のために、または活性成分の用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加できる。

【0067】

経口的に使用できる薬学調製物は、これに限定されるものではないが、ゼラチンから成るプッシュフィット型カプセル剤はもちろんのこと、ゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤より成る軟密封型カプセル剤も含む。プッシュフィット型カプセル剤は、たとえばラクトースなどの充填剤、たとえばデンプンなどの結合剤、および／またはたとえばタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに選択的に安定剤と混合された活性成分を含有できる。軟カプセル剤では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁させることができる。加えて、安定剤を添加できる。経口投与用の製剤はすべて、このような投与に好適な投薬量であるべきである。

【0068】

経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセル剤としても、または活性成分が水または油媒体、たとえばラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとしても提供され得る。

【0069】

シロップ剤またはエリキシル剤は、甘味料、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて製剤され得る。このような製剤は、粘滑剤、保存料ならびに着香および着色料も含有し得る。

【0070】

頬側または舌下投与の場合、組成物は、任意の慣例方法で製剤された錠剤、フラッシュメルト剤または口内錠の形を取ることができる。

【0071】

吸入による投与の場合、本発明による使用のための化合物は、好適な推進剤、たとえばジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスの使用によって、加圧パックまたはネプライザからのエアゾールスプレー提供の形で好都合に送達される。加圧エアゾールの場合、投薬単位は、計量された量を送達するための弁を設けることによって決定できる。吸入器または注入器で使用するためのたとえばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末ベースとの粉末ミックスを含有して製剤することができる。

【0072】

本発明の化合物は、たとえばココアバターまたは他のグリセリドなどの慣例的な坐剤ベースを含有する坐剤または留置浣腸剤などの直腸組成物としても製剤できる。

【0073】

上述の製剤に加えて、本発明の化合物は、デポー調製物としても製剤できる。このような長期作用製剤は、（たとえば皮下または筋肉内への）植込みによって、または筋肉内注射によって投与できる。

【0074】

デポー注射は、約1～約6ヶ月またはそれ以上の間隔で投与できる。それゆえ、たとえば、化合物は、好適なポリマー物質若しくは疎水性物質（たとえば許容される油中の乳剤として）、またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体として、たとえば難溶性塩として製剤することができる。

【0075】

経皮投与では、本発明の化合物は、たとえば硬膏に利用できるか、または結果として生体に供給される経皮治療系によって利用できる。

10

20

30

40

50

## 【0076】

化合物の薬学組成物および治療組成物は、好適な固体またはゲル相担体または賦形剤も含むことができる。このような担体または賦形剤の例は、これに限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種の糖、デンブン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびたとえばポリエチレングリコールなどのポリマーを含む。

## 【0077】

本発明は、そのある好ましい実施形態に関してかなり詳細に説明されてきたが、他の実施形態も可能である。したがって、添付請求項の精神および範囲は、本明細書に含まれる説明および好ましい実施形態に限定されるべきではない。

## 【0078】

10

本発明の各種の実施形態の作製および使用は詳細に後述するが、本発明が多種多様の具体的な状況で実現できる多くの利用可能な発明概念を提供することは、認識されるべきである。本明細書で述べる特定の実施形態は、本発明を作製および使用する特定の方法の単なる例示であり、本発明の範囲を制限するものではない。例示的な実施形態の各種の修飾または組合せは、本発明の他の実施形態と同様に、説明を参照したときに当業者に明らかになるであろう。

## 【実施例1】

## 【0079】

20

紫斑回復に対する局所的に適用された<sub>1</sub>および<sub>2</sub>アドレナリン作動薬の効果を評価するために、紫斑性斑／パッチを志願者の体幹に実験的に形成した。7部位に印を付け、紫斑を発生させることができ公知であるパルス・ダイ・レーザ(585nm)およびレーザ光パラメータを利用して、紫斑性斑／パッチを各部位に誘発させることに成功した。レーザエネルギーを送達した直後に、市販の<sub>1</sub>および／または<sub>2</sub>アドレナリン作動薬調製物の局所的適用を開始した。調製物は、6～8時間ごとに(3～4回／日)、皮膚に適用して、レーザ治療部位およびすぐ周囲の皮膚に軽くすり込んだ。適用した液剤は包帯を用いずに、空気乾燥させた。その部位を臨床的および写真によって追跡した。評価した化合物は次の通りであった：

部位1：塩酸オキシメタゾリン(0.05%)：塩酸オキシメタゾリン0.05%液剤(塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸2ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウムを含有する、(Afrin(登録商標)Original 12 Hour Nasal Spray(Schering-Plough Healthcare Products))。

30

## 【0080】

部位2：塩酸ナファゾリン(0.03%)：塩酸ナファゾリン0.03%液剤(塩酸ナファゾリン0.03%、グリセリン0.5%、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、エデト酸2ナトリウム、精製水、ホウ酸ナトリウムを含有するClear Eyes(登録商標)Maximum Redness Relief(Prestige Brands Inc.))。

40

## 【0081】

部位3：塩酸テトラヒドロゾリン(0.05%)：塩酸テトラヒドロゾリン0.05%液剤(塩酸テトラヒドロゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、エデト酸2ナトリウム、精製水、ホウ酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含有するVisine(登録商標)Original(Pfizer Consumer Healthcare))。

## 【0082】

部位4：塩酸フェニレフリン(1.0%)：塩酸フェニレフリン1.0%液剤(塩酸フェニレフリン1.0%、無水クエン酸、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水を含有するNeo-Synephrine(登録商標)Extra Strength Spray(Bayer Healthcare))。

50

## 【0083】

部位5：酒石酸ブリモニジン(0.2%)：酒石酸ブリモニジン0.02%、クエン酸、ポリビニルアルコール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水、塩化ベンザルコニウム(0.005%)を含有する酒石酸ブリモニジン0.2%液剤(Bausch&Lomb Inc.)。

## 【0084】

部位6：塩酸オキシメタゾリン0.05%および酒石酸ブリモニジン0.2%：塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸2ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウムを含有する塩酸オキシメタゾリン0.05%液剤(Afrin(登録商標)Original 12 Hour Nasal Spray(Scheringer-Ploough Healthcare Products))を最初に適用して、次に酒石酸ブリモニジン0.02%、クエン酸、ポリビニルアルコール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水、塩化ベンザルコニウム(0.005%)を含有する酒石酸ブリモニジン0.2%液剤(Bausch&Lomb Inc.)の適用を続けた。

## 【0085】

部位7：レーザ光送達後の治療なし。(「対照」)

紫斑形成の1、3、4、6、11および13日後に、部位を臨床的および写真によって追跡した。作動薬調製物の少なくとも1つによって治療した部位それぞれにおいて、紫斑の回復は非治療対照部位よりも迅速であった。この効果は、部位2(ナファゾリン0.03%)、部位4(フェニレフリン1.0%)、部位1(オキシメタゾリン0.05%)、および部位6(塩酸オキシメタゾリン0.05%+酒石酸ブリモニジン0.2%)で最も顕著であった。局部的または全身的副作用は見られず、特に、反跳紅斑または浮腫は認められなかった。

## 【0086】

これらの試験は、個別にまたは組合せて使用される選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬および選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬が、紫斑を誘発できる/するであろう手法の後に治療部位またはその周囲に局所的に適用されたときに、紫斑性斑/パッチのサイズおよび出現を低減させ、その回復を促進する有効な治療であることを示している。

## 【実施例2】

## 【0087】

正常な、化学線によって損傷されていない皮膚でのレーザ誘発紫斑の予防に対する、局所的に適用された<sub>1</sub>および<sub>2</sub>アドレナリン作動薬の効果を評価するために、志願者の体幹の7部位に印を付け、市販の<sub>1</sub>および/または<sub>2</sub>作動薬調製物の局所的適用によって治療した。(7つのうち)6つの印を付けた部位を、試験調製物の少なくとも1つの局所的適用によって前処置した。調製物は、レーザエネルギー送達の3時間前および1時間前に、皮膚に適用して、レーザ治療部位およびすぐ周囲の皮膚に軽くすり込んだ。適用した液剤は包帯を用いずに、空気乾燥させた。紫斑を発生させることが公知であるパルス・ダイ・レーザ(585nm)およびレーザ光パラメータを利用して、紫斑性斑/パッチを各部位に誘発させることに成功した。レーザエネルギーを送達した直後に、各スポットのみにワセリンゼリーを3~4回/日、局所的に投与し、いずれの試験化合物もさらに適用しなかった。紫斑形成の1、3、4、6、11および13日後に、部位を臨床的および写真によって追跡した。評価した化合物は次の通りであった：

部位8：塩酸オキシメタゾリン(0.05%)：塩酸オキシメタゾリン0.05%液剤(塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸2ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウムを含有する、(Afrin(登録商標)Original 12 Hour Nasal Spray(Scheringer-Ploough Healthcare Products))。

## 【0088】

10

20

30

40

50

部位9：塩酸ナファゾリン（0.03%）：塩酸ナファゾリン0.03%液剤（塩酸ナファゾリン0.03%、グリセリン0.5%、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、エデト酸2ナトリウム、精製水、ホウ酸ナトリウムを含有するClear Eyes（登録商標）Maximum Redness Relief（Prestige Brands Inc.））。

【0089】

部位10：塩酸テトラヒドロゾリン（0.05%）：塩酸テトラヒドロゾリン0.05%液剤（塩酸テトラヒドロゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、エデト酸2ナトリウム、精製水、ホウ酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含有するVisine（登録商標）Original（Pfizer Consumer Healthcare））。

【0090】

部位11：塩酸フェニレフリン（1.0%）：塩酸フェニレフリン1.0%液剤（塩酸フェニレフリン1.0%、無水クエン酸、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水を含有するNeo-Synephrine（登録商標）Extra Strength Spray（Bayer Healthcare））。

【0091】

部位12：酒石酸ブリモニジン（0.2%）：酒石酸ブリモニジン0.02%、クエン酸、ポリビニルアルコール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水、塩化ベンザルコニウム（0.005%）を含有する酒石酸ブリモニジン0.2%液剤（Bausch & Lomb Inc.）。

【0092】

部位13：塩酸オキシメタゾリン0.05%および酒石酸ブリモニジン0.2%：塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸2ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウムを含有する塩酸オキシメタゾリン0.05%液剤（Afrin（登録商標）Original 12 Hour Nasal Spray（Schering-Plough Healthcare Products））を最初に適用して、次に酒石酸ブリモニジン0.02%、クエン酸、ポリビニルアルコール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水、塩化ベンザルコニウム（0.005%）を含有する酒石酸ブリモニジン0.2%液剤（Bausch & Lomb Inc.）の適用を続けた。

【0093】

部位14：レーザ光送達後の治療なし。（「対照」）

レーザエネルギーの送達前に 作動薬調製物の少なくとも1つによって治療した部位それぞれにおいて、形成された紫斑性斑／パッチは、非前処置部位よりも小さかった。紫斑の回復の時間経過も短縮された。この効果は、塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩酸ナファゾリン0.03%、塩酸テトラヒドロゾリン0.05%、および塩酸フェニレフリン1.0%によって前処置した部位でより顕著であり、あまり顕著でないが、酒石酸ブリモニジン0.2%のみによって前処置した部位、および塩酸オキシメタゾリン0.05%+酒石酸ブリモニジン0.2%によって前処置した部位で見られた）。局部的または全身的副作用は見られず、特に、反跳紅斑または浮腫は認められなかった。

【0094】

これらの試験は、個別にまたは組合せて使用される選択的<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬および選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬が、紫斑を誘発できる／するであろう手法の前に局所的に適用されたときに、紫斑性斑／パッチのサイズおよび出現を低減させ、その回復を促進するのに有効な治療であることを示している。

【実施例3】

【0095】

日光紫斑（「化学線紫斑」、「ペイトマン紫斑」）の治療および予防のための、局所的に適用された<sub>2</sub>アドレナリン作動薬の使用：日光紫斑の予防および治療に対する、局所

10

20

30

40

50

的に適用された<sub>1</sub>および<sub>2</sub>アドレナリン作動薬の効果を評価するために、前腕の日光紫斑と診断された78歳男性志願者を、局所的に適用された<sub>2</sub>アドレナリン作動薬含有液によって治療した。試験部位は、手首から肘までの右伸筋前腕を含んでいた。写真を撮影して、志願者の手首から肘までの右背側前腕の日光紫斑の基準スコアを治療開始前の91日の期間にわたって6回測定した。各紫斑性パッチの面積を概算するために、測定2回を行った。測定値は0cm<sup>2</sup>~9.98cm<sup>2</sup>の範囲に及び、6個の測定値の平均は3.67cm<sup>2</sup>であった。(表1を参照されたい)

酒石酸ブリモニジン0.02%、クエン酸、ポリビニルアルコール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水、および塩化ベンザルコニウム(0.005%)を含有する酒石酸ブリモニジン0.2%液剤(Bausch&Lomb Inc.)を、患者が右背側前腕に1日2回(朝および晩)適用した。液剤は、綿球を用いて手首から肘まで右伸筋前腕全体の皮膚に適用した。部位を臨床的および写真によって追跡した。

#### 【0096】

開始7日後に、患者が評価のために再訪した。右背側前腕の紫斑の総面積を測定すると、1.48cm<sup>2</sup>(平均基準と比較して60%の縮小)に等しかった。患者は引き続き、右背側前腕へブリモニジン0.2%液剤を1日2回(朝および晩)適用した。

#### 【0097】

開始14日後に、患者が評価のために再訪した。右背側前腕の紫斑の総面積を測定すると、0.35cm<sup>2</sup>(平均基準と比較して90%の縮小)に等しかった。患者は引き続き、右背側前腕へブリモニジン0.2%液剤を1日2回(朝および晩)適用した。

#### 【0098】

開始24日後に、患者が評価のために再訪した。右背側前腕の紫斑の総面積を測定すると、5.72cm<sup>2</sup>(平均基準と比較して34%の増大)に等しかった。患者は、最近ガーデニングを行っており、ガーデニング作業後には、局所的薬物治療を継続したにもかかわらず、紫斑の著しい増大を認めたことを報告した。患者は引き続き、右背側前腕へブリモニジン0.2%液剤を1日2回(朝および晩)適用した。

#### 【0099】

開始36日後に、患者が評価のために再訪した。右背側前腕の紫斑の総面積を測定すると、2.52cm<sup>2</sup>(平均基準と比較して31%の縮小)に等しかった。

#### 【0100】

#### 【表1】

表1:

日	紫斑面積(cm <sup>2</sup> )	効果	注記
0	3.67	-	基準
7	1.48	基準から60%↓	
14	0.35	基準から90%↓	
24	5.72	基準から34%↑	ガーデニング後に認められた紫斑での↑
36	2.52	基準から31%↓	

#### 【0101】

この試験は、選択的<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬の0.2%酒石酸ブリモニジンが、日光(「化学線」または「老年性」または「ベイトマン」)紫斑に罹患した部位に1日2回、局所的に適用されたときに、紫斑性斑/パッチのサイズおよび出現を低減させることを示している。治療される領域に対する著しい介在外傷(たとえばガーデニングによる腕に対する外傷)が紫斑をなお誘発し得るが、それが回復を促進して、化学線によって損傷した、またはそうでなければ萎縮/損傷した皮膚および皮膚血管における紫斑の出現を低減するのに効果的な治療であることが示されている。

#### 【実施例4】

#### 【0102】

日光紫斑の治療および予防のための、局所的に適用された<sub>1</sub>アドレナリン作動薬の使

10

20

30

40

50

用：日光紫斑の予防および治療に対する <sub>1</sub> アドレナリン作動薬の効果を評価するために、前腕の日光紫斑と診断された患者志願者 2 名を、局所的に適用された選択的 <sub>1</sub> アドレナリン作動薬含有液によって治療した。

#### 【0103】

対象 1 は、その前腕に長期にわたる日光紫斑の病歴がある 78 歳男性である。試験部位は、手首から肘までの左背側（伸筋）前腕を含んでいた。治療前写真を撮影して、手首から肘までの左伸筋前腕の日光紫斑の基準測定値を測定した。各紫斑性パッチの面積を概算するために、測定 2 回を行った。紫斑の総面積は、 $8.94 \text{ cm}^2$  であった。（表 2 を参照されたい）

塩酸オキシメタゾリン 0.05% 液剤（塩酸オキシメタゾリン 0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸 2 ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸 2 水素ナトリウム（0.005%）を含有する（Afrin（登録商標）Original 12 Hour Nasal Spray（Schering-Plough Healthcare Products））を、患者が左背側前腕に 1 日 2 回（朝および晩）適用した。液剤は、綿球を用いて手首から肘まで伸筋前腕全体の皮膚に適用した。部位を臨床的および写真によって追跡した。

#### 【0104】

17 日後、患者が評価のために再訪した。左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $9.95 \text{ cm}^2$ （基準と比較して 11% の増大）に等しかった。患者は引き続き、左背側前腕へオキシメタゾリン液剤 0.05% を 1 日 2 回（朝および晩）適用した。

#### 【0105】

開始 29 日後に、患者が評価のために再訪した。左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $5.73 \text{ cm}^2$ （基準と比較して 36% の縮小）に等しかった。患者は引き続き、左背側前腕へオキシメタゾリン液剤 0.05% を 1 日 2 回（朝および晩）適用した。

#### 【0106】

開始 44 日後に、患者が評価のために再訪した。左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $5.6 \text{ cm}^2$ （基準と比較して 37% の縮小）に等しかった。患者は引き続き、左背側前腕へオキシメタゾリン液剤 0.05% を 1 日 2 回（朝および晩）適用した。

#### 【0107】

開始 81 日後に、患者が評価のために再訪した。左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $1.44 \text{ cm}^2$ （基準と比較して 84% の縮小）に等しかった。患者は引き続き、左背側前腕へオキシメタゾリン液剤 0.05% を 1 日 2 回（朝および晩）適用した。

#### 【0108】

開始 91 日後に、患者が評価のために再訪した。左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $0.42 \text{ cm}^2$ （基準と比較して 95% の縮小）に等しかった。患者は、試験 91 日目にオキシメタゾリン含有液剤の適用を中止した。

#### 【0109】

オキシメタゾリン中止の 7 日後に、左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $1.96 \text{ cm}^2$  に等しかった。（薬物治療中止時点（第 91 日の測定値）から 366% の増大）。

#### 【0110】

オキシメタゾリン中止の 14 日後に、左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $0.46 \text{ cm}^2$  に等しかった。（薬物治療中止時点（第 91 日の測定値）から 10% の増大）。

#### 【0111】

オキシメタゾリン中止の 24 日後に、左伸筋前腕の紫斑の総面積を測定すると、 $2.22 \text{ cm}^2$  に等しかった。（薬物治療中止時点（第 91 日の測定値）から 428% の増大）。

#### 【0112】

## 【表2】

表2:

日	紫斑面積 (cm <sup>2</sup> )	効果	注記
0	8.94	-	基準
17	9.95	基準から 11%↑	
29	5.73	基準から 36%↓	
44	5.6	基準から 37%↓	
81	1.44	基準から 84%↓	
91	0.42	基準から 95%↓	薬物治療中止日 91 日
98	1.96	基準から 366%↑	薬物治療中止 7 日後
112	0.46	基準から 10%↑	薬物治療中止 14 日 後
122	2.22	基準から 428%↑	薬物治療中止 24 日 後

## 【0113】

患者は、薬物治療を使用している間に新たな紫斑性斑／パッチがより少ないと感じ、紫斑が生じたときにより迅速に回復するように感じたことを明らかにした。患者は治療中に局所的でも、または全身的でも副作用を有さなかった。

## 【0114】

対象2は、前腕に外見を悪化させる日光紫斑の長期病歴がある87歳女性であり、その女性は日光紫斑の出現の改善（紫斑の低減）を望んでいた。試験部位は、手首から肘までの左背側（伸筋）前腕を含んでいた。治療前写真を撮影して、手首から肘までの左伸筋前腕の日光紫斑の基準測定値を測定した。各紫斑性パッチの面積を概算するために、測定2回を行った。紫斑の総面積は、1.72cm<sup>2</sup>であった。（表3を参照されたい）

塩酸オキシメタゾリン0.05%液剤（塩酸オキシメタゾリン0.05%、塩化ベンザルコニウム液、エデト酸2ナトリウム、ポリエチレングリコール、ポビドン、プロピレングリコール、精製水、リン酸水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウム（0.005%）を含有する（Afrin（登録商標）Original 12 Hour Nasal Spray（Schering-Plough Healthcare Products））を、患者が左背側前腕に1日1回（朝）適用した。液剤は、綿球を用いて手首から肘まで伸筋前腕全体の皮膚に適用した。部位を臨床的および写真によって追跡した。

## 【0115】

7日後、患者を再評価した。左背側前腕の紫斑の総面積は、0cm<sup>2</sup>と測定された（基準と比較して100%の縮小）。患者は引き続き、左伸筋前腕へオキシメタゾリン液剤0.05%を1日1回（朝）適用した。

## 【0116】

開始31日後に、患者を再評価した。左背側前腕の紫斑の総面積は、0cm<sup>2</sup>と測定された（基準と比較して100%の縮小）。患者は引き続き、左伸筋前腕へオキシメタゾリン液剤0.05%を1日1回（朝）適用した。

## 【0117】

開始36日後に、患者を再評価した。左伸筋前腕の紫斑の総面積は、0.36cm<sup>2</sup>と測定された（基準と比較して79%の縮小）。

## 【0118】

10

20

30

40

## 【表3】

表3

日	紫斑面積 (c m <sup>2</sup> )	効果	注記
0	1.72	-	基準
7	0.00	基準から100%↓	
31	0.00	基準から100%↓	
36	0.36	基準から79%↓	

## 【0119】

10

患者は、薬物治療を使用している間に新たな紫斑性パッチがより少ないと感じ、患者の見たところでは生じた紫斑は生じたときにより迅速に回復するよう思われたことを明らかにした。患者は治療中に局所的でも、または全身的でも副作用を有さなかった。

## 【0120】

これらの試験は、選択的<sup>1</sup>アドレナリン受容体作動薬塩酸オキシメタゾリンが、日光紫斑に罹患した部位に1日1回または2回、局所的に適用されたときに、紫斑性斑／パッチのサイズおよび出現を劇的に低減して、それらを消滅させ得ることを示している。治療される領域に対する継続的な外傷（たとえばガーデニングによる腕に対する外傷）が紫斑をなお誘発し得るが、この治療が回復を促進して、化学線によって損傷した、またはそうでなければ萎縮／損傷した皮膚および皮膚血管における紫斑の出現を低減するのに有効な治療であることが示されている。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/50	(2006.01)	A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16

(72)発明者 シャンラー、スチュアート ディー.

アメリカ合衆国、10970 ニューヨーク州、パモナ、53 アンダーヒル ドライブ

(72)発明者 オンド、アンドリュー

アメリカ合衆国、88011 ニューメキシコ州、ラス クルーセス、4580 クリップル  
クリーク

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 THROMBOSIS RESEARCH, 1984年, Vol.35, p.421-430  
J.Clin.Invest., 1979年, Vol.63, p.1026-1035

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 K	3 1 / 4 1 7 4
A 6 1 K	9 / 0 6
A 6 1 K	9 / 0 8
A 6 1 K	9 / 1 0 7
A 6 1 K	9 / 1 2
A 6 1 K	9 / 1 6
A 6 1 K	9 / 5 0
A 6 1 K	3 1 / 1 3 7
A 6 1 K	3 1 / 4 1 6 4
A 6 1 K	3 1 / 4 9 8
A 6 1 P	1 7 / 0 0
A 6 1 P	4 3 / 0 0