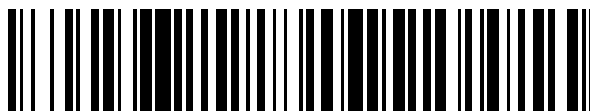


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 120**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 14170999 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2818184**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar la púrpura**

30 Prioridad:

16.11.2007 US 988564 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

15.04.2019

73 Titular/es:

**ACLARIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
640 Lee Road, Suite 200
Wayne, PA 19087, US**

72 Inventor/es:

**SHANLER, STUART D. y
ONDO, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 709 120 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar la púrpura

A. Antecedentes

1. Campo de la invención: No es aplicable

5 **2. Descripción de la técnica relacionada:** No se aplica

B. Breve compendio de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz contra un receptor adrenérgico alfa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la púrpura según la reivindicación 1. Las realizaciones descritas en la presente memoria se dirigen al uso de un agonista adrenérgico α para el tratamiento de la extravasación vascular en la piel y en particular para las secuelas que se manifiestan como petequias, púrpura o equimosis cutánea. El agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. El agonista adrenérgico α se puede administrar a un paciente que lo necesite en una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista adrenérgico α , tal como una composición para administración tópica.

Realizaciones adicionales se dirigen al tratamiento de la púrpura en un sujeto que puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista adrenérgico α a dicho sujeto, en donde se trata la púrpura. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede administrar a un paciente que lo necesite en una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista adrenérgico α . En algunas realizaciones, la composición puede ser adecuada para administración tópica o administración local.

Realizaciones adicionales de la presente invención se dirigen a la inhibición de la púrpura en un sujeto que se somete a un procedimiento quirúrgico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista adrenérgico α a dicho sujeto antes de, durante o después del procedimiento quirúrgico, en donde se inhibe o disminuye la extensión o cantidad de la púrpura generada después del procedimiento quirúrgico. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede administrar a un paciente en una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista adrenérgico α . En algunas realizaciones, la composición puede ser adecuada para administración tópica o administración local.

35 **C. Descripción de los dibujos:** No se aplica

D. Descripción detallada

La terminología usada en la descripción es solo con el fin de describir las versiones o realizaciones particulares, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención, que estará limitada solo por las reivindicaciones adjuntas. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que entiende habitualmente el experto en la técnica. Aunque se puede usar cualquier métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de realizaciones de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Nada en la presente memoria debe considerarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de la invención previa.

Isómeros ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir además como diastereoisómeros. La presente invención incluye todos dichos posibles estereoisómeros como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, sus mezclas racémicas, así como mezclas de diastereoisómeros. Las fórmulas se muestran sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de dichas fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las parejas de enantiómeros diastereoisoméricas se pueden separar, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, y la pareja de enantiómeros así obtenida se puede separar en los estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereoisómero de un compuesto de la fórmula general se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales o reactivos de partida

ópticamente puros de configuración conocida.

Debe indicarse también que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen la referencia plural salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una "célula" es una referencia a una o más células y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etc.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor numérico del número con el que se está usando. Por lo tanto, aproximadamente 50% significa en el intervalo de 45%-55%.

"Administrar" cuando se usa junto con un producto terapéutico significa administrar un producto terapéutico directamente en o sobre un tejido objetivo o administrar un producto terapéutico a un paciente, de modo que el producto terapéutico tenga un impacto positivo en el tejido al que se dirige. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, el término "administrar", cuando se usa junto con un agonista de receptor adrenérgico α_1 o α_2 o sus composiciones, puede incluir, pero no se limita a proporcionar un agonista de receptor adrenérgico α_1 o α_2 o su composición en o sobre el tejido objetivo; o proporcionar un agonista de receptor adrenérgico α_1 o α_2 o su composición sistémicamente a un paciente, p. ej., por inyección intravenosa de modo que el producto terapéutico llegue al tejido objetivo. Administrar un agonista de receptor adrenérgico α_1 o α_2 o su composición se puede llevar a cabo por administración local, tal como inyección directamente en o alrededor del sitio de la púrpura, administración tópica, o por cualquier método en combinación con otras técnicas conocidas.

El término "mejora" se usa para comunicar que la presente invención cambia bien el aspecto, forma, características y/o atributos físicos del tejido al que se le está proporcionando, aplicando o administrando. El cambio en la forma se puede demostrar por cualquiera de los siguientes, solos o en combinación: aspecto de la piel mejorado; disminución de la extravasación vascular en la piel; disminución de Petequias, púrpura o equimosis cutánea; disminución de la pigmentación; y aceleración de la resolución de las lesiones de la piel purpúricas/hemorragicas.

El término "inhibir" incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas, aliviar los síntomas o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

El término "paciente" y "sujeto" son intercambiables y se puede considerar que significan cualquier organismo vivo que se pueda tratar con los compuestos de la presente invención. Como tal, los términos pueden incluir, pero no se limitan a cualquier animal, mamífero, primate o ser humano, y preferiblemente ser humano.

La expresión "composición farmacéutica" significará una composición que comprende al menos un principio activo, de modo que la composición se puede llevar a la investigación para un resultado eficaz específico en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un principio activo tiene un resultado eficaz deseado basado en las necesidades del experto.

Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que indica las sales que, basado en el buen criterio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. (1977) *J. Pharm. Sciences*, Vol 6. 1-19, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle.

Para los fines de esta invención, una "sal" como se usa en la presente memoria es cualquier sal de adición de ácido, preferiblemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a sales de ácido halogénico tales como, por ejemplo, sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; una sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, sales de ácido sulfónico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico), acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y una sal de aminoácido tal como sal de ácido aspártico o glutámico. La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono o diácido, tal como una sal de ácido di-hidrohlogénico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico.

Salvo que se indique otra cosa, el término "piel" significa el tegumento externo o cubierta del cuerpo, que consiste en la dermis y la epidermis y que descansa sobre el tejido subcutáneo.

Como se usa en la presente memoria, el término "terapéutico" significa un agente usado para tratar, combatir, mejorar, prevenir o aliviar una afección o enfermedad no deseada de un paciente. En parte, las realizaciones de la presente invención se dirigen al tratamiento de la púrpura o la disminución de la extravasación vascular.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición es una cantidad predeterminada calculada para lograr el efecto deseado, es decir, disminuir, bloquear o invertir la púrpura. La actividad contemplada

por los presentes métodos incluye tanto tratamiento médico terapéutico como/o profiláctico, según sea adecuado. Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye uno o más de los siguientes, como se especifica en la metodología particular: (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, reducir la gravedad de la patología y/o sintomatología). La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección que se trata. Los compuestos son eficaces a lo largo de un intervalo de dosis amplio y, por ejemplo, las dosis normalmente estarán dentro del intervalo de aproximadamente 0,0025% a aproximadamente 5%, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2%, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1%, y más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% en peso. Sin embargo, se entenderá que la cantidad eficaz administrada la determinará el médico a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen la afección que se va a tratar, la elección del compuesto que se va a administrar, y la elección de la vía de administración, y por lo tanto no se pretende que los intervalos de dosis anteriores limiten el alcance de la invención de ninguna forma. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención típicamente es una cantidad tal que cuando se administra en una composición con excipiente fisiológicamente tolerable, es suficiente para lograr una concentración sistémica o concentración local eficaz en el tejido.

Los términos "trata", "tratado" o "tratar" como se usan en la presente memoria se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) una afección, trastorno o enfermedad fisiológica indeseable, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseables. Para los fines de la invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limita a aliviar los síntomas; disminuir la extensión de la afección, trastorno o enfermedad; estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la afección, trastorno o enfermedad; retrasar el inicio o ralentizar el avance de la afección, trastorno o enfermedad; mejorar el estado de la afección, trastorno o enfermedad; y remitir (sea de forma parcial o total), sea detectable o indetectable, o potenciar o mejorar la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye producir una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios.

Hablando en general, el término "tejido" se refiere a cualquier agregación de células especializadas de forma similar que están unidas en la realización de una función particular.

Como se usa en la presente memoria, "agonista adrenérgico α " se refiere a un agonista adrenérgico α , un profármaco, congénere o su sal farmacéuticamente aceptable y se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. Un agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metamfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. El agonista del receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metamfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Las realizaciones de la presente invención se dirigen al uso de un agonista adrenérgico α , o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la extravasación vascular en la piel y en particular para las secuelas que se manifiestan como petequias, púrpura o equimosis cutánea. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y una de sus combinaciones. Preferiblemente el agonista adrenérgico α se administra a un paciente en una composición, preferiblemente para administración tópica o local a un paciente que lo necesite. En

realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Realizaciones de la presente invención se dirigen hacia el uso de una composición compuesta de un agonista adrenérgico α , el cual se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y una de sus combinaciones, en un vehículo farmacéuticamente aceptable con el fin de tratar y mejorar el aspecto cosmético de estas lesiones hemorrágicas. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Como se usa en la presente memoria, el término "púrpura" se refiere a cualquier acumulación de sangre en la piel debida a extravasación vascular, independientemente del tamaño o causa. Como se usa en la presente memoria, "púrpura" se refiere a afecciones médicas denominadas normalmente "petequias" (manchas puntiformes), "equimosis" (parches maculares más grandes (planos)) y "púrpura" (manchas más grandes).

La púrpura, en general, es hemorragia de sangre fuera de los espacios vasculares y en los tejidos de alrededor de la piel o membranas mucosas. Esta hemorragia produce una recolección de sangre en la dermis de la piel que inicialmente es visible como decoloración púrpura/rojo oscuro que cambia de color cuando se descompone y es reabsorbida.

En particular, la púrpura se puede caracterizar como plana (macular o no palpable) o elevada (palpable o papular). La definición de subtipos purpúricos maculares incluye: petequias - definidas como púrpura pequeña (menos de 4 milímetros (mm) de diámetro), púrpura - definida como mayores de 4 mm y menores de 1 cm (centímetro) de diámetro y equimosis - definida como mayor de 1 cm de diámetro. Las divisiones por tamaños no son absolutas pero son reglas generales útiles, y a menudo hay un intervalo en el tamaño de las púrpuras clínicas en cualquier afección específica.

Un cardenal, llamado también una contusión o equimosis, es una lesión del tejido biológico en el que los capilares son dañados, permitiendo que la sangre penetre en el tejido de alrededor. El cardenal normalmente es causado por un impacto contundente y su probabilidad y gravedad aumentan a medida que se envejece debido al adelgazamiento y pérdida de elasticidad de la piel.

Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que en virtud del hecho de que estos compuestos producen vasoconstricción local y una derivación de la sangre de vuelta a vasos más profundos debido a su actividad en los

receptores adrenérgicos α vasculares, su uso puede disminuir la acumulación de sangre (y hemosiderina, que es responsable de un color marrón oscuro de larga duración) en la piel, lo que resulta en una mejora cosmética en estas afecciones.

Clasificados inicialmente como receptores de subtipo α o β basado en la localización anatómica y consideraciones funcionales, en años recientes y con las técnicas de genética molecular más nuevas, se ha sustituido el modelo sencillo de dos receptores adrenérgicos (receptores adrenérgicos) que median la respuesta vascular a las catecolaminas. El concepto de receptores α "genéricos", responsables principalmente de las funciones "excitatorias" tales como la vasoconstricción, contracción uterina y uretral y receptores β "genéricos", responsables principalmente de las funciones "inhibidoras" tales como la vasodilatación, broncodilatación, relajación uterina y uretral (aunque en especial inotrópicos para el corazón) se ha refinado más y se han elucidado subtipos, localizaciones y funciones de receptores específicos. El modelo actual es el de una familia compleja de receptores estructuralmente relacionados que consiste en al menos seis subtipos de receptores α (α_{1A} ($\alpha_{1a/c}$), α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} ($\alpha_{2A/D}$), α_{2B} , α_{2C}) y al menos tres subtipos de receptores β (β_1 , β_2 , β_3), con variantes conformacionales adicionales tales como α_{1L} y β_4 que llevan el número total de conformaciones de receptores adrenérgicos funcionales a al menos 11.

Estos receptores adrenérgicos son todos miembros de la superfamilia de proteínas de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y modulan sus efectos por un sistema de segundo mensajero de 7 proteínas transmembranales. Sin embargo, sus efectos locales y sistémicos finales son un gran número, como se ha indicado antes, que incluyen propiedades vasoactivas que van desde la vasoconstricción a la vasodilatación y ocurren por una amplia variedad de mecanismos intracelulares, que están gobernados por la concentración de subtipos de receptores locales, distribución relativa de subtipos de receptores por todo el cuerpo, características de unión al ligando y otros factores (p. ej., temperatura local, hipoxia). Elegantes estudios *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* en una variedad de tejidos y especies vasculares ponen de manifiesto que la contracción de músculo liso vascular periférico es mediada principalmente por subtipos de receptores α_{1A} y α_{1D} , aunque esto varía algo en diferentes regiones vasculares. Los estudios del receptor α_2 sugieren que los efectos de $\alpha_{2A/D}$ y α_{2B} también son importantes, en particular en el lado arterial, y que los efectos de $\alpha_{2A/D}$ y α_{2C} son importantes en el lado venular, aunque también se han descrito variaciones basadas en el modelo experimental usado. Sin embargo, las respuestas fisiológicas y clínicas reales a la estimulación o inhibición de estos receptores de forma selectiva son difíciles de predecir.

Aunque inicialmente se consideró que modulaban sus efectos puramente por sus propiedades vasoconstrictoras, en años recientes se ha demostrado que varios de los vasoconstrictores α también presentan propiedades antiinflamatorias significativas. En infecciones del tracto respiratorio superior, la oximetazolina y xilometazolina han mostrado inhibir la fagocitosis neutrófila y el estallido oxidativo, dando como resultado una disminución de la muerte microbiana, menor generación de citoquinas proinflamatorias y menor inflamación. Recientemente también se ha mostrado que la oximetazolina también tiene efectos significativos en la cascada del ácido araquidónico, inhibiendo fuertemente la actividad de la 5-lipooxigenasa y disminuyendo así la síntesis del leucotrieno B_4 altamente proinflamatorio. Una potencial función clínica para la oximetazolina, u otros agentes de esta clase, como inhibidores de la inflamación y reacciones dependientes del estrés oxidativo en las afecciones de piel inflamatorias y/o infecciosas es interesante, pero todavía no se ha investigado.

Se describen además en la presente memoria métodos y composiciones para tratar la púrpura y otras afecciones de la piel caracterizadas por hemorragias cutáneas intradérmicas (p. ej., petequias, púrpura, equimosis) administrando un agonista de receptor adrenérgico α a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina,

metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

También se describen en la presente memoria métodos y composiciones para tratar otras afecciones de la piel caracterizadas por hemorragia intradérmica y decoloración de la piel debido a la resorción de la acumulación de sangre intracutánea, que comprenden administrar un agonista de receptor adrenérgico α a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Otra realización de la presente invención proporciona métodos y composiciones para mejorar moratones que comprende administrar un agonista de receptor adrenérgico α a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Otras realizaciones de la presente invención son métodos y composiciones para tratar manifestaciones cutáneas del envejecimiento intrínseco (cronológico) y extrínseco (p. ej., causado por exposición al sol, tabaco, etc.) de la piel que incluyen, pero no se limitan a púrpura (o "moratones"), arrugas en la piel, decoloración de la piel a color amarillo pálido, círculos oscuros bajo los ojos, moratones, moratones causados por la administración de láser e hiperpigmentación que comprende administrar un agonista de receptor adrenérgico α a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina,

xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

La realización adicional de la presente invención proporciona métodos y composiciones para disminuir moratones causados por láser mediante la administración de un agonista de receptor adrenérgico α a un paciente que lo necesite antes de o pronto después del tratamiento con láser. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan métodos y composiciones para resolver la púrpura usando dicha fuente de luz láser o no láser en combinación con un agonista de receptor adrenérgico α_1 , un agonista de receptor adrenérgico α_2 o una de sus combinaciones, a un paciente que lo necesite antes de, durante o después del uso de dicho láser. En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede

seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan métodos y composiciones para el tratamiento de afecciones de púrpura causadas por un procedimiento quirúrgico que implica traumatismo físico a la piel y/o la vasculatura cutánea. Como se usa en la presente memoria, la expresión procedimiento quirúrgico se refiere a cualquier intervención que pueda dar como resultado una lesión en el tejido biológico en el que la piel, vasculatura cutánea y subcutánea y los tejidos circundantes podrían mantener una lesión que permitiría que la sangre se filtre al tejido circundante. Dichas intervenciones incluyen, pero no se limitan a pinchazos con agujas (p. ej., para flebotomía o infusión), inyección de agentes terapéuticos (p. ej., vacunas o escleroterapia, inyección de neurotoxinas o rellenos para aumento de tejidos blandos, cirugía de acero frío) (p. ej., cirugía "incisional" o "excisional"), procedimientos "mínimamente invasivos" (p. ej., procedimientos laparoscópicos, artroscópicos, liposucción), láser, térmica, luz pulsada intensa (IPL), otros procedimientos basados en radiación electromagnética, radiofrecuencia, procedimientos químicos, electroquirúrgicos y ultrasónicos. En dichas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α , a un paciente antes, durante y/o después de dicho procedimiento quirúrgico, de modo que se inhibe o disminuye la formación de púrpura (extensión, duración, cantidad, tamaño). En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.

Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan métodos y composiciones para prevenir la púrpura causada por un procedimiento quirúrgico que implica traumatismo físico a la piel y/o vasculatura cutánea, tal como, por ejemplo, traumatismo por fuerza contundente externa, traumatismo por fuerza contundente interna (p. ej., traumatismo por liposucción o traumatismo por debilitamiento quirúrgico), traumatismo "agudo" (p. ej., incisión en la piel, punción en la piel, pinchazo de aguja), laceración, dermoabrasión, quemadura química, quemadura térmica y quemadura eléctrica. En dichas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α , a un paciente antes, durante y/o después de dicho procedimiento quirúrgico, de modo que se previene la formación de púrpura (extensión, duración, cantidad, tamaño). En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se administra por vía tópica o local al paciente. En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones. El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreto de fenilefrina. El agonista de receptor

- adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina. El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina. Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.
- Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan composiciones que comprenden al menos un agonista de receptor adrenérgico α_1 y/o al menos un agonista de receptor adrenérgico α_2 , solo o en combinación, en una composición cosmética, farmacéutica o dermatológica para disminuir y/o prevenir la púrpura y otras afecciones de la piel caracterizadas por hemorragias cutáneas intradérmicas y administrar dichas composiciones a un mamífero, en particular un ser humano, con el fin de tratar o prevenir los estados patológicos indicados antes.
- Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan composiciones que comprenden un agonista de receptor adrenérgico α en una composición cosmética, farmacéutica o dermatológica para disminuir y/o prevenir la púrpura y otras afecciones de la piel caracterizadas por hemorragias cutáneas intradérmicas. En algunas realizaciones, el agonista de receptor adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. En algunas realizaciones, la composición puede comprender además otros agentes que se sabe que son eficaces en el tratamiento de la púrpura.
- Realizaciones de la presente invención se dirigen a métodos para tratar la púrpura y otras afecciones de la piel caracterizadas por hemorragias cutáneas intradérmicas en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprenden la administración, preferiblemente tópica o local, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico α . En algunas realizaciones, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones.
- En realizaciones de la presente invención, el agonista adrenérgico α se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.
- El agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se puede seleccionar de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina y amidefrina. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_1 es preferiblemente oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina e hidrocloreuro de fenilefrina.
- El agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se puede seleccionar de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina y α -metildopa. En realizaciones adicionales, el agonista de receptor adrenérgico α_2 es preferiblemente brimonidina.
- El agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se puede seleccionar de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina y mefentermina.
- Los agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se pueden seleccionar de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina (deoxiepinefrina), etilnorepinefrina, levarterenol (L-Norepinefrina), lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina y tizanidina.
- Preferiblemente, la composición comprende al menos un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, y agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 formulados en un medio farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un gel, crema, loción o solución que se pueden administrar extendiendo el gel, crema, loción o solución sobre o alrededor de la zona afectada.
- Otras realizaciones también pueden incluir combinaciones de cantidades terapéuticamente eficaces de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, y agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 . La cantidad terapéuticamente eficaz de cada agente se puede disminuir significativamente cuando se usa en combinación con otro agonista de receptor adrenérgico α respecto a cuando se usa como el único agente activo.

Realizaciones preferidas también pueden incluir potenciadores de la penetración cutánea o inhibidores o reguladores de la penetración cutánea según sea necesario para aumentar la eficacia terapéutica y/o disminuir la absorción sistémica y cualesquiera potenciales efectos sistémicos indeseables del/de los agentes activos.

Realizaciones adicionales de la presente invención proporcionan métodos para tratar dichas afecciones mediante la administración de uno o más agonistas de receptores adrenérgicos α_1 solos o en combinación con uno o más y agonistas de receptores adrenérgicos α_2 (solos o en combinación) con agentes activos para prevenir y/o tratar otras dolencias, afecciones y males de la piel. Los ejemplos de estos agentes incluyen: (i) agentes anti-rosácea tales como metronidazol, azufre precipitado, sulfacetamida de sodio o ácido azelaico; (ii) agentes antibacterianos (antibióticos) tales como fosfato de clindamicina, eritromicina o antibióticos de la familia de las tetraciclinas; (iii) agentes antimicobacterianos tales como dapsona; (iv) agentes antiacné tales como retinoides o peróxido de benzoilo; (v) agentes antiparasitarios tales como metronidazol, permetrina, crotamitona o piretroides; (vi) agentes antifúngicos tales como compuestos de la familia de imidazoles tales como miconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, o sus sales, compuestos de polieno tales como amfotericina B, compuesto de la familia de alilaminas tal como terbinafina; (vii) agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona triamcinolona, fluocinonida, valerato de betametasona o propionato de clobetasol, o agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno y sus sales, naproxeno y sus sales o acetaminofeno; (viii) agentes anestésicos tales como lidocaína, prilocaína, tetracaína, hidrocloruro y sus derivados; (ix) agentes antipruriginosos tales como tenaldina, trimeprazina o pramoxina; (x) agentes antivirales tales como aciclovir; (xi) agentes queratolíticos tales como alfa- y beta-hidroxiácidos tales como ácido glicólico o ácido salicílico o urea; (xii) agentes antirradicales libres (antioxidantes) tales como vitamina E (alfa tocoferol) y sus derivados, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (retinol) y sus derivados, vitamina K, superóxido dismutasa y derivados de plantas, en particular del género Árnica, tales como lactonas sesquiterpénicas (xiii) agentes antiseborreicos tales como zinc piritiona y sulfuro de selenio; (xiv) antihistaminas tales como ciproheptadina o hidroxizina; (xv) antidepresivos tricíclicos tales como hidrocloruro de doxepina y (xvi) sus combinaciones.

Por ejemplo, en algunos aspectos, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido antes.

Las composiciones se pueden formular para administrar por vía oral, oftálmica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intravesicular, intranasal, eteal, tópica, sublingual o rectal, preferiblemente tópica o local.

Realizaciones de la invención incluyen composiciones que comprenden un agonista de receptor adrenérgico α , preferiblemente un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, agentes con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones. Preferiblemente las composiciones se pueden administrar por vía tópica o local. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de la forma convencional por cualquier vía por la que sean activos. La administración puede ser sistémica, tópica u oral. Por ejemplo, la administración puede ser, pero no se limita a las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal u ocular, o vía intravaginal, intravesicular, por inhalación, por inyecciones de depósito o por implantes. Por lo tanto, los modos de administración para los compuestos de la presente invención (sea solos o en combinación con otros productos farmacéuticos) pueden ser, pero no se limitan a sublingual, inyectable (que incluye formas de acción rápida, depósito, implante y pellet inyectadas por vía subcutánea o intramuscular), o mediante el uso de cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales, supositorios rectales, dispositivos intrauterinos, y formas transdérmicas tales como parches y cremas.

Un experto en la técnica entenderá y valorará las dosis y cronograma de dichas dosis que se administra a un paciente que lo necesita. Las dosis y duración del tratamiento pueden variar, y se pueden basar en la valoración de un experto en la técnica basado en la vigilancia y medición de las mejoras en los tejidos de la piel. Esta valoración se puede hacer basándose en señales físicas externas de mejora, tales como menor enrojecimiento u otras señales o marcadores fisiológicos. Las dosis también pueden depender de la afección o enfermedad que se está tratando, el grado de la afección o enfermedad que se está tratando y además de la edad y peso del paciente.

Los modos de administración específicos dependerán de la indicación. La selección de la ruta específica de administración y el régimen de dosis las puede ajustar o valorar el médico de acuerdo con métodos conocidos para el médico con el fin de obtener la respuesta clínica óptima. La cantidad de compuesto que se va a administrar puede ser la cantidad que es terapéuticamente eficaz. La dosis que se va a administrar puede depender de las características del sujeto que se está tratando, p. ej., el sujeto animal o humano particular tratado, la edad, peso, salud, tipos de tratamientos simultáneos, si los hay, y la frecuencia de los tratamientos, y los puede determinar fácilmente un experto en la técnica (p. ej., el médico).

Una vía de administración preferida de las composiciones de la presente invención puede ser tópica o local.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, 5 estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como el monooleato de sorbitol polioxietilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por 10 ejemplo monooleato de sorbitán polietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como 15 parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol acetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por la adición de agua, 20 proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. 25 La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de 30 sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo adecuado también pueden ser cualquier número de formas farmacéuticas sólidas que incluyen, pero no se limitan a 35 comprimidos, cápsulas, sellos, pellets, píldoras, polvos y gránulos; formas farmacéuticas tópicas que incluyen, pero no se limitan a soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, pomadas, pastas, cremas, geles y jaleas y espumas; y formas farmacéuticas parenterales que incluyen, pero no se limitan a soluciones, suspensiones, emulsiones y polvo seco; que comprende una cantidad eficaz de un polímero o copolímero de la presente invención. También se sabe en la técnica que los principios activos pueden estar contenidos en dichas formulaciones con diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, 40 vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, conservantes y similares, farmacéuticamente aceptables. Los medios y métodos para la administración son conocidos en la técnica y un experto puede consultar varias referencias farmacológicas para orientación. Por ejemplo, se pueden consultar *Modern Pharmaceuticals*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y *Goodman & Gilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6ª edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980).

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección, p. ej., 45 por inyección de bolo o infusión continua. Los compuestos se pueden administrar por infusión continua a lo largo de un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o 50 dispersantes.

Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando estos compuestos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Como se usa en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una carga sólida, semisólida, líquida inerte, no tóxica, 55 diluyente, material de encapsulación, agentes auxiliares de formulación de cualquier tipo, o simplemente un medio acuoso estéril, tal como solución salina. Algunos ejemplos de estos materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de 60 sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol, polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes de

- tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes,
- 5 suspensiones fluidas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a
- 10 cargas tales como azúcares, que incluyen, pero no se limitan a lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, pero no limitadas a almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como, pero no limitados a polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato sódico.
- Los núcleos de grageas se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden
- 15 usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir materias colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.
- 20 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen, pero no se limitan a cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas hechas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con carga tal como, p. ej., lactosa, aglutinantes tales como, p. ej., almidones, y/o lubricantes tales como, p. ej., talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden
- 25 disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.
- Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como
- 30 cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.
- 35 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, productos de fundido rápido o pastillas formulados en cualquier manera convencional.
- Para la administración por inhalación, los compuestos para usar según la presente invención se suministran de forma conveniente en forma de una presentación de pulverización de aerosol de envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano,
- 40 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, p. ej., de gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como
- 45 supositorios o enemas de retención, que contienen, p. ej., bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos de la presente invención también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular.
- 50 Las inyecciones de depósito se pueden administrar en intervalos de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses o más prolongados. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados bastante solubles, por ejemplo, como una sal bastante soluble.
- En la administración transdérmica, los compuestos de la presente invención se pueden aplicar, por ejemplo, como
- 55 una escayola o se pueden aplicar por sistemas terapéuticos transdérmicos que posteriormente se suministran al organismo.
- Las composiciones farmacéuticas y terapéuticas de los compuestos también pueden comprender vehículos o

excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como, p. ej., polietilenglicoles.

5 Aunque la presente invención se ha descrito con considerable detalle con referencia a algunas de sus realizaciones preferidas, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción y versiones preferidas contenidas dentro de esta memoria descriptiva.

10 Aunque la realización y uso de diferentes realizaciones de la presente invención se describen con detalle más adelante, debe apreciarse que la presente invención proporciona muchos conceptos de la invención aplicables que se pueden realizar en una amplia variedad de contextos específicos. Las realizaciones específicas descritas en la presente memoria son simplemente ilustrativas de formas específicas para hacer y usar la invención y no limitan el alcance de la invención. Diferentes modificaciones y combinaciones de las realizaciones ilustrativas, así como otras realizaciones de la invención, serán evidentes para expertos en la técnica tras la referencia a la descripción.

Ejemplo 1

15 Con el fin de evaluar el efecto de agonistas adrenérgicos α_1 y α_2 aplicados por vía tópica en la resolución de la púrpura, se crearon de forma experimental máculas/parches purpúricos en el tronco de un voluntario. Se marcaron siete sitios, y usando un láser de colorante pulsado (585 nm) y parámetros de luz láser que se sabe que son purpurogénicos, se indujeron con éxito máculas/parches purpúricos en cada sitio. Inmediatamente después de suministrar la energía láser, empezó la aplicación tópica de preparaciones de agonistas adrenérgicos α_1 y/o α_2 disponibles en el mercado. Las preparaciones se aplicaron en la piel y se frotaron suavemente en la piel sobre e inmediatamente alrededor de los sitios de tratamiento con láser cada 6-8 horas (3-4 veces/día). La solución aplicada se dejó secar al aire sin ningún vendaje. Se hizo el seguimiento de la zona clínica y fotográficamente. Los compuestos evaluados eran:

25 Sitio 1: Hidrocloruro de oximetazolina (0,05%): Una solución de hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Spray Nasal (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloruro de oximetazolina al 0,05%, solución de cloruro de benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico.

Sitio 2: Hidrocloruro de nafazolina (0,03%): Una solución de hidrocloruro de nafazolina al 0,03% (Clear Eyes® Maximum Redness Relief (Prestige Brands Inc.) que contiene: hidrocloruro de nafazolina al 0,03%, glicerina al 0,5%, cloruro de benzalconio, ácido bórico, edetato disódico, agua purificada, borato sódico).

30 Sitio 3: Hidrocloruro de tetrahidrozolina (0,05%): Una solución de hidrocloruro de tetrahidrozolina al 0,05% (Visine® Original (Pfizer Consumer Healthcare) que contiene: hidrocloruro de tetrahidrozolina al 0,05%, cloruro de benzalconio, ácido bórico, edetato de disodio, agua purificada, borato sódico, cloruro sódico).

35 Sitio 4: Hidrocloruro de fenilefrina (1,0%): Una solución de hidrocloruro de fenilefrina al 1,0% Neo-Syneprine® Extra Strength Spray (Bayer HealthCare) que contiene: hidrocloruro de fenilefrina al 1,0%, ácido cítrico anhidro, cloruro de benzalconio, cloruro sódico, citrato sódico, agua).

Sitio 5: Tartrato de brimonidina (0,2%): Una solución de tartrato de brimonidina al 0,2% (Bausch & Lomb Inc.) que contiene: tartrato de brimonidina al 0,02%, ácido cítrico, poli(alcohol vinílico), cloruro sódico, citrato sódico, agua purificada, cloruro de benzalconio (0,005%).

40 Sitio 6: Hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% y tartrato de brimonidina al 0,2%: Se aplicó primero la solución de hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloruro de oximetazolina al 0,05%, cloruro de benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, seguido después de la aplicación de la solución de tartrato de brimonidina al 0,2% (Bausch & Lomb Inc.) que contiene: tartrato de brimonidina al 0,02%, ácido cítrico, poli(alcohol vinílico), cloruro sódico, citrato sódico, agua purificada, cloruro de benzalconio (0,005%).

Sitio 7: Sin tratamiento después del suministro de luz láser. ("Control")

50 Se hizo el seguimiento de los sitios clínica y fotográficamente 1, 3, 4, 6, 11 y 13 días después de crear la púrpura. En cada uno de los sitios tratados con al menos una de las preparaciones de agonista α , la resolución de la púrpura era más rápida que en el sitio de control no tratado. Este efecto era más pronunciado en el sitio 2 (nafazolina al 0,03%), sitio 4 (fenilefrina al 1,0%), sitio 1 (oximetazolina al 0,05%) y sitio 6 (hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% + tartrato de brimonidina al 0,2%). No se notaron efectos secundarios locales o sistémicos, y en particular no se observó eritema o edema de rebote.

55 Estos ensayos demuestran que agonistas de receptores adrenérgicos α_1 selectivos y agonistas de receptores adrenérgicos α_2 selectivos, usados por separado o en combinación, cuando se aplican por vía tópica en y alrededor del sitio de tratamiento después de un procedimiento que puede inducir/inducirá púrpura, reducirá el tamaño y

aspecto de las máculas/parches purpúricos y es un tratamiento eficaz para acelerar su resolución.

Ejemplo 2

Con el fin de evaluar el efecto de los agonistas adrenérgicos α_1 y α_2 aplicados por vía tópica en la prevención de la púrpura inducida por láser en piel normal sin daño actínico, se marcaron siete sitios en el tronco de un voluntario y se trataron con la aplicación tópica de una preparación de agonistas α_1 y/o α_2 disponible en el mercado. Seis (de los siete) sitios marcados se pretrataron con la aplicación tópica de al menos una de las preparaciones de ensayo. Las preparaciones se aplicaron a la piel y se frotaron suavemente en la piel sobre e inmediatamente alrededor de los sitios de tratamiento con láser 3 horas antes y 1 hora antes del suministro de la energía láser. La solución aplicada se dejó secar al aire sin ningún vendaje. Usando un láser de colorante pulsado (585 nm) y parámetros de luz láser que se sabe que son purpúrogénicos, se indujeron con éxito máculas/parches purpúricos en cada sitio. Después del suministro de la energía láser, cada mancha recibió solo vaselina tópica 3-4 veces/día y sin aplicación adicional de ningún compuesto de ensayo. Se hizo el seguimiento de los sitios clínica y fotográficamente 1, 3, 4, 6, 11 y 13 días después de crear la púrpura. Los compuestos evaluados eran:

Sitio 8: Hidrocloruro de oximetazolina (0,05%): Una solución de hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloruro de oximetazolina al 0,05%, solución de cloruro de benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico.

Sitio 9: Hidrocloruro de nafazolina (0,03%): Una solución de hidrocloruro de nafazolina al 0,03% (Clear Eyes® Maximum Redness Relief (Prestige Brands Inc.) que contiene: hidrocloruro de nafazolina al 0,03%, glicerina al 0,5%, cloruro de benzalconio, ácido bórico, edetato de disodio, agua purificada, borato sódico).

Sitio 10: Hidrocloruro de tetrahidrozolina (0,05%): Una solución de hidrocloruro de tetrahidrozolina al 0,05% (Visine® Original (Pfizer Consumer Healthcare) que contiene: hidrocloruro de tetrahidrozolina al 0,05%, cloruro de benzalconio, ácido bórico, edetato de disodio, agua purificada, borato sódico, cloruro sódico).

Sitio 11: Hidrocloruro de fenilefrina (1,0%): Una solución de hidrocloruro de fenilefrina al 1,0% (Neo-Synephrine® Extra Strength Spray (Bayer HealthCare) que contiene: hidrocloruro de fenilefrina al 1,0%, ácido cítrico anhidro, cloruro de benzalconio, cloruro sódico, citrato sódico, agua).

Sitio 12: Tartrato de brimonidina (0,2%): Una solución de tartrato de brimonidina al 0,2% (Bausch & Lomb Inc.) que contiene: tartrato de brimonidina al 0,02%, ácido cítrico, poli(alcohol vinílico), cloruro sódico, citrato sódico, agua purificada, cloruro de benzalconio (0,005%).

Sitio 13: Hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% y tartrato de brimonidina al 0,2%: Se aplicó primero la solución de hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloruro de oximetazolina al 0,05%, solución de cloruro de benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, seguido después de la aplicación de la solución de tartrato de brimonidina al 0,2% (Bausch & Lomb Inc.) que contiene: tartrato de brimonidina al 0,02%, ácido cítrico, poli(alcohol vinílico), cloruro sódico, citrato sódico, agua purificada, cloruro de benzalconio (0,005%).

Sitio 14: Sin tratamiento después del suministro de láser. ("Control")

En cada uno de los sitios tratados con al menos una de las preparaciones de agonista α antes del suministro de la energía láser, la mácula/parche purpúrico era más pequeño que en el sitio no tratado previamente. La evolución temporal de la resolución de la púrpura también se acortó. Este efecto era más pronunciado en los sitios tratados previamente con hidrocloruro de oximetazolina al 0,05%, hidrocloruro de nafazolina al 0,03%, hidrocloruro de tetrahidrozolina al 0,05%, e hidrocloruro de fenilefrina al 1,0%, y se observó, aunque menos pronunciado, en el sitio tratado previamente con tartrato de brimonidina al 0,2% solo, y el sitio tratado previamente con hidrocloruro de oximetazolina al 0,05% + tartrato de brimonidina al 0,2%). No se observaron efectos secundarios locales o sistémicos, y en particular, no se observó eritema o edema de rebote.

Estos ensayos demuestran que agonistas de receptores adrenérgicos α_1 selectivos y agonistas de receptores adrenérgicos α_2 selectivos, usados por separado o en combinación, cuando se aplican por vía tópica antes de un procedimiento que puede inducir/inducirá púrpura, reducirá el tamaño y aspecto de las máculas/parches purpúricos y es un tratamiento eficaz para acelerar su resolución.

Ejemplo 3

El uso de un agonista adrenérgico α_2 aplicado por vía tópica para el tratamiento y prevención de la púrpura solar ("púrpura actínica", "púrpura de Bateman"): Con el fin de evaluar el efecto de los agonistas adrenérgicos α_1 y α_2 aplicados por vía tópica en la prevención y tratamiento de la púrpura solar, un voluntario varón de 78 años con un diagnóstico de púrpura solar de los antebrazos se trató con una solución que contenía agonista adrenérgico α_2 aplicada por vía tópica. La zona de ensayo comprendía la cara de extensión del antebrazo derecho desde la muñeca

hasta el codo. Se tomaron fotos y se midieron puntuaciones de valores iniciales para la púrpura solar en el dorso de su antebrazo derecho desde la muñeca al codo, 6 veces a lo largo de un periodo de 91 días antes de iniciar el tratamiento. Se hicieron dos mediciones para aproximar el área de cada parche purpúrico. Las mediciones estaban en el intervalo de 0 cm² a 9,98 cm² y la media a lo largo de 6 mediciones era 3,67 cm². (Véase la tabla 1).

- 5 El paciente se aplicó una solución de tartrato de brimonidina al 0,2% (Bausch & Lomb Inc.) que contenía: tartrato de brimonidina al 0,02%, ácido cítrico, poli(alcohol vinílico), cloruro sódico, citrato sódico, agua purificada y cloruro de benzalconio (0,005%) en el dorso del antebrazo derecho dos veces al día (por la mañana y por la tarde). La solución se aplicó con una bola de algodón sobre la piel de la cara de extensión del antebrazo derecho entero desde la muñeca al codo. Se hizo el seguimiento de los sitios clínica y fotográficamente.
- 10 Siete días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en el dorso del antebrazo derecho y era igual a 1,48 cm² (una disminución de 60% en comparación con el valor inicial medio). El paciente continuó aplicando solución de brimonidina al 0,2% en el dorso del antebrazo derecho dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 15 Catorce días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en el dorso del antebrazo derecho y era igual a 0,35 cm² (una disminución de 90% en comparación con el valor inicial medio). El paciente continuó aplicando solución de brimonidina al 0,2% en el dorso del antebrazo derecho dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 20 Veinte días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en el dorso del antebrazo derecho y era igual a 5,72 cm² (un aumento de 34% en comparación con el valor inicial medio). El paciente refirió que recientemente había estado trabajando en el jardín y había notado un aumento significativo de la púrpura después de esta actividad a pesar de continuar con la medicación tópica. El paciente continuó aplicando solución de brimonidina al 0,2% en el dorso del antebrazo derecho dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 25 Treinta y seis días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en el dorso del antebrazo derecho y era igual a 2,52 cm² (una disminución de 31% en comparación con el valor inicial medio).

Tabla 1:

Día	Área de la púrpura (cm ²)	Efecto	Notas
0	3,67	-	Valor inicial
7	1,48	↓ 60% desde el valor inicial	
14	0,35	↓ 90% desde el valor inicial	
24	5,72	↑ 34% desde el valor inicial	↑ en la púrpura observada después de trabajar en el jardín
36	2,52	↓ 31% desde el valor inicial	

- 30 Este ensayo demuestra que el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo tartrato de brimonidina al 0,2% cuando se aplica por vía tópica dos veces al día en zonas afectadas por púrpura solar ("actínica" o "senil" o de "Bateman") reduce el tamaño y aspecto de las máculas/parches purpúricos. Aunque el traumatismo intermedio significativo en la región que se está tratado (p. ej., traumatismo en los brazos por el trabajo en el jardín) puede inducir púrpura todavía, se muestra que es un tratamiento eficaz para acelerar la resolución y disminuir el aspecto de la púrpura en piel y vasos cutáneos con daño actínico o atrófica/dañada de otra forma.

Ejemplo 4

- 35 El uso de un agonista adrenérgico α_1 aplicado por vía tópica para el tratamiento y prevención de la púrpura solar: Con el fin de evaluar el efecto de agonistas adrenérgicos α_1 aplicados por vía tópica en la prevención y tratamiento de la púrpura solar, dos pacientes voluntarios con diagnóstico de púrpura solar de los antebrazos se trataron con una solución que contenía agonista adrenérgico α_1 selectivo aplicada por vía tópica.
- 40 El sujeto 1 es un hombre de 78 años con antecedentes desde hace tiempo de púrpura solar en los antebrazos. La zona de ensayo comprendía el dorso (cara de extensión) del antebrazo izquierdo desde la muñeca hasta el codo. Se tomaron fotos antes del tratamiento y se hicieron las mediciones de valores iniciales de la púrpura solar en la cara de extensión del antebrazo izquierdo desde la muñeca hasta el codo. Se hicieron dos mediciones para aproximar el área de cada parche purpúrico. El área total de la púrpura era 8,94 cm². (Véase la tabla 2).
- 45 El paciente se aplicó una solución de hidrocloreto de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloreto de oximetazolina al 0,05%, solución de cloruro de

benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico (0,005%)) en el dorso del antebrazo izquierdo dos veces al día (por la mañana y por la tarde). La solución se aplicó con una bola de algodón a la piel de la cara de extensión del antebrazo entero desde la muñeca al codo. Se hizo el seguimiento de los sitios clínica y fotográficamente.

- 5 Diecisiete días más tarde, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 9,95 cm² (un aumento de 11% en comparación con el valor inicial). El paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en el dorso del antebrazo izquierdo dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 10 Veinte días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 5,73 cm² (una disminución de 36% en comparación con el valor inicial). El paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en el dorso del antebrazo izquierdo dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 15 Cuarenta y cuatro días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 5,6 cm² (una disminución de 37% en comparación con el valor inicial). El paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en el dorso del antebrazo izquierdo dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- 20 Ochenta y un días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 1,44 cm² (una disminución de 84% en comparación con el valor inicial). El paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en el dorso del antebrazo izquierdo dos veces al día (por la mañana y por la tarde).
- Noventa y un días después del inicio, el paciente volvió para la evaluación. Se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 0,42 cm² (una disminución de 95% en comparación con el valor inicial). El paciente suspendió la aplicación de la solución que contenía oximetazolina el día 91 del estudio.
- 25 Siete días después de suspender la oximetazolina, se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 1,96 cm² (un aumento de 366% desde el punto de suspensión de la medicación (medición del día 91)).
- Catorce días después de suspender la oximetazolina, se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 0,46 cm² (un aumento de 10% desde el punto de suspensión de la medicación (medición del día 91)).
- 30 Veinticuatro días después de suspender la oximetazolina, se midió el área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo y era igual a 2,22 cm² (un aumento de 428% desde el punto de suspensión de la medicación (medición del día 91)).

Tabla 2:

Día	Área de la púrpura (cm ²)	Efecto	Notas
0	8,94	-	Valor inicial
17	9,95	↑ 11% desde el valor inicial	
29	5,73	↓ 36% desde el valor inicial	
44	5,6	↓ 37% desde el valor inicial	
81	1,44	↓ 84% desde el valor inicial	
91	0,42	↓ 95% desde el valor inicial	Medicación interrumpida el día 91
98	1,96	↑ 366% desde el valor inicial	7 Días sin medicación
112	0,46	↑ 10% desde el valor inicial	14 Días sin medicación
122	2,22	↑ 428% desde el valor inicial	24 Días sin medicación

- 35 El paciente expuso que notaba que había menos máculas/parches purpúricos nuevos mientras estaba usando la medicación, y notaba que cuando se producía la púrpura parecía que se resolvía más rápidamente. El paciente no tuvo efectos secundarios, locales o sistémicos, durante el tratamiento.

- 40 El sujeto 2 es una mujer de 87 años con antecedentes prolongados de púrpura solar que preocupa cosméticamente en los antebrazos que quería mejorar la apariencia solar (disminuir la púrpura). La zona de ensayo comprendía el dorso (cara de extensión) del antebrazo izquierdo desde la muñeca al codo. Se tomaron fotos y se hicieron

mediciones de valores iniciales antes del tratamiento de la púrpura solar en la cara de extensión del antebrazo izquierdo desde la muñeca al codo. Se hicieron dos mediciones para aproximar el área de cada parche purpúrico. El área total de la púrpura era 1,72 cm². (Véase la tabla 3).

5 La paciente se aplicó una solución de hidrocloreuro de oximetazolina al 0,05% (Afrin® Original 12 Hour Nasal Spray (Schering-Plough Healthcare Products) que contiene: hidrocloreuro de oximetazolina al 0,05%, solución de cloruro de benzalconio, edetato de disodio, polietilenglicol, povidona, propilenglicol, agua purificada, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico (0,005%)) en el dorso del antebrazo izquierdo una vez al día (por la mañana). La solución se aplicó con una bola de algodón a la piel de la cara de extensión del antebrazo entero desde la muñeca al codo. Se hizo el seguimiento de los sitios clínica y fotográficamente.

10 7 días más tarde, se volvió a evaluar a la paciente. El área total de la púrpura en el dorso del antebrazo izquierdo medía 0 cm² (una disminución de 100% en comparación con el valor inicial). La paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en la cara de extensión del antebrazo izquierdo una vez al día (por la mañana).

15 31 días después del inicio, se volvió a evaluar a la paciente. El área total de la púrpura en el dorso del antebrazo izquierdo medía 0 cm² (una disminución de 100% en comparación con el valor inicial). La paciente continuó aplicando solución de oximetazolina al 0,05% en la cara de extensión del antebrazo izquierdo una vez al día (por la mañana).

36 días después del inicio, se volvió a evaluar a la paciente. El área total de la púrpura en la cara de extensión del antebrazo izquierdo medía 0,36 cm² (una disminución de 79% en comparación con el valor inicial).

Tabla 3

Día	Área de la púrpura (cm ²)	Efecto	Notas
0	1,72	-	Valor inicial
7	0,00	↓ 100% desde el valor inicial	
31	0,00	↓ 100% desde el valor inicial	
36	0,36	↓ 79% desde el valor inicial	

20 La paciente expuso que notaba que había menos parches purpúricos nuevos mientras estaba usando la medicación, y según su consideración la púrpura que se producía parecía que se resolvía más rápidamente. La paciente no tuvo efectos secundarios, locales o sistémicos, durante el tratamiento.

25 Estos ensayos demuestran que el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo hidrocloreuro de oximetazolina, cuando se aplicaba por vía tópica una o dos veces al día en las zonas afectadas por la púrpura solar, reduce notablemente el tamaño y aspecto de las máculas/parches purpúricos y los puede eliminar. Aunque continuar el traumatismo en la región que se está tratando (p. ej., traumatismo en los brazos por el trabajo en el jardín) puede inducir todavía púrpura, se muestra que este tratamiento es un tratamiento eficaz para acelerar la resolución y disminuir el aspecto de la púrpura en piel y vasos cutáneos con daño actínico o atróficos/dañados de otra forma.

30 La presente solicitud es una solicitud divisional basada en la solicitud europea anterior N° 08850846.0, que a su vez deriva de la solicitud PCT n° PCT/2008/083774. Las siguientes cláusulas numeradas, que corresponden a las reivindicaciones de esa solicitud PCT anterior como se presentaron, forman parte de la presente descripción.

1. Un método para tratar la púrpura en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α .

35 2. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se aplica por vía tópica en la piel del sujeto.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se suministra localmente al sujeto.

40 4. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se selecciona de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, un agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones.

45 5. El método de la reivindicación 1 en donde el agonista adrenérgico α se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina,

fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

5 6. El método de la reivindicación 4, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina y sus combinaciones.

7. El método de la reivindicación 4, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, hidrocloreuro de fenilefrina y sus combinaciones.

10 8. El método de la reivindicación 4, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se selecciona de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa y sus combinaciones.

9. El método de la reivindicación 4, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo es brimonidina.

10. El método de la reivindicación 4, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se selecciona de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina y sus combinaciones.

15 11. El método de la reivindicación 4, en donde el agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se selecciona de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

20 12. El método de la reivindicación 1, que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente activo seleccionado de agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistaminas, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes antirradicales libres, antioxidantes, vitamina K, vitamina E, vitamina C, vitamina A, derivados de superóxido dismutasa de plantas, lactonas sesquiterpénicas, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, agentes protectores solares y bloqueadores solares, y agentes activos que modifican
25 al menos uno de la diferenciación, proliferación y pigmentación cutánea, incluyendo, pero no limitados a tretinoína, retinol, retinal, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos y sus combinaciones.

30 13. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista de receptor adrenérgico α se administra en una forma farmacológicamente aceptable seleccionada de soluciones, geles, lociones cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas, jabones y barras limpiadoras.

14. Un método para disminuir la púrpura en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α .

15. El método de la reivindicación 14, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se aplica por vía tópica en la piel del sujeto.

35 16. El método de la reivindicación 14, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se suministra localmente al sujeto.

40 17. El método de la reivindicación 14, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se selecciona de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, un agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones.

45 18. El método de la reivindicación 14, en donde el agonista adrenérgico α se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

50 19. El método de la reivindicación 17, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina y sus combinaciones.

20. El método de la reivindicación 17, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, hidrocloreuro de fenilefrina y sus combinaciones.

21. El método de la reivindicación 17, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se selecciona de

brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa y sus combinaciones.

22. El método de la reivindicación 17, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo es brimonidina.

5 23. El método de la reivindicación 17, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se selecciona de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina y sus combinaciones.

10 24. El método de la reivindicación 17, en donde el agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se selecciona de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

15 25. El método de la reivindicación 14, que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente activo seleccionado de agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistaminas, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes antirradicales libres, antioxidantes, vitamina K, vitamina E, vitamina C, vitamina A, derivados de superóxido dismutasa de plantas, lactonas sesquiterpénicas, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, agentes protectores solares y bloqueadores solares, y agentes activos que modifican al menos uno de la diferenciación, proliferación y pigmentación cutánea, incluyendo, pero no limitados a tretinoína, retinol, retinal, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos y sus combinaciones.

20 26. El método de la reivindicación 14, en donde dicho agonista de receptor adrenérgico α se administra en una forma farmacológicamente aceptable seleccionada de soluciones, geles, lociones cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas, jabones y barras limpiadoras.

25 27. Un método para disminuir la púrpura en un sujeto antes de un procedimiento quirúrgico que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α en el sitio de dicho procedimiento quirúrgico.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se aplica por vía tópica en dicho sitio de dicho procedimiento quirúrgico.

29. El método de la reivindicación 27, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se suministra localmente en el sitio de dicho procedimiento quirúrgico.

30 30. El método de la reivindicación 27, en donde el agonista de receptor adrenérgico α se selecciona de un agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo, un agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 y sus combinaciones.

35 31. El método de la reivindicación 27, en donde el agonista adrenérgico α se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

32. El método de la reivindicación 30, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina y sus combinaciones.

45 33. El método de la reivindicación 30, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina hidrócloride y sus combinaciones.

34. El método de la reivindicación 30, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo se selecciona de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, α -metildopa y sus combinaciones.

35. El método de la reivindicación 30, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_2 selectivo es brimonidina.

50 36. El método de la reivindicación 30, en donde el agonista de receptor adrenérgico α_1/α_2 no selectivo se selecciona de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina y sus combinaciones.

37. El método de la reivindicación 30, en donde el agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico α_2 se

selecciona de fenilpropanolamina, propilhexadrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, α -metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.

- 5 38. El método de la reivindicación 27, que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente activo seleccionado de agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistaminas, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes antirradicales libres, antioxidantes, vitamina K, vitamina E, vitamina C, vitamina A, derivados de superóxido dismutasa de plantas, lactonas sesquiterpénicas, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, agentes antiacné, agentes protectores solares y bloqueadores del sol, y agentes activos que modifican al menos uno de la diferenciación, proliferación y pigmentación cutánea, incluyendo, pero no limitados a tretinoína, retinol, retinal, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos y sus combinaciones.
- 10 39. El método de la reivindicación 27, en donde dicho agonista de receptor adrenérgico α se administra en una forma farmacológicamente aceptable seleccionada de soluciones, geles, lociones cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas, jabones y barras limpiadoras.
- 15 40. El método de la reivindicación 27, en donde dicho procedimiento quirúrgico es un tratamiento con láser.
41. El método de la reivindicación 27, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α se administra antes de dicho procedimiento quirúrgico.
- 20 42. El método de la reivindicación 27, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α se administra durante dicho procedimiento quirúrgico.
43. El método de la reivindicación 27, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico α se administra después de dicho procedimiento quirúrgico.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor adrenérgico alfa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la púrpura en un sujeto, en donde la púrpura se selecciona de púrpura solar, púrpura actínica, púrpura senil, púrpura de Bateman, púrpura inducida por láser, púrpura causada por traumatismo físico, púrpura causada por traumatismo en la piel, vasculatura cutánea y/o tejidos circundantes, púrpura causada por un procedimiento médico, púrpura causada por un procedimiento quirúrgico, y sus combinaciones.
2. El agonista para usar según la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa es para administrar por administración tópica en la piel del sujeto o por administración local al sujeto.
3. El agonista para usar según la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa se selecciona de un agonista de receptor adrenérgico alfa 1 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico alfa 2 selectivo, un agonista de receptor adrenérgico alfa 1/alfa 2 no selectivo, un agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico alfa 2 y sus combinaciones.
4. El agonista para usar según la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina, brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, alfa-metildopa, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, alfa-metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.
5. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 1 selectivo se selecciona de oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina, fenilefrina, hidrocloreto de fenilefrina, xilometazolina, metoxamina, metaraminol, midodrina, desglímidodrina, cirazolina, amidefrina y sus combinaciones.
6. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 1 selectivo es oximetazolina.
7. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 1 selectivo es hidrocloreto de oximetazolina.
8. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 2 selectivo se selecciona de brimonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, apraclonidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, alfa-metildopa y sus combinaciones.
9. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 2 selectivo es brimonidina.
10. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa 1/alfa 2 no selectivo se selecciona de epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dipivefrina, pseudoefedrina, mefentermina y sus combinaciones.
11. El agonista para usar según la reivindicación 3, en donde el agente con actividad de agonista de receptor adrenérgico alfa 2 se selecciona de fenilpropanolamina, propilhexedrina, anfetamina, dextroanfetamina, efedrina, epinina, etilnorepinefrina, levarterenol, lofexidina, metanfetamina, alfa-metilnorepinefrina, metilfenidato, mivazerol, moxonidina, norepinefrina, norfenilefrina, pemolina, tizanidina y sus combinaciones.
12. El agonista para usar según la reivindicación 1, para administrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente activo seleccionado de agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, antihistaminas, agentes antipruriginosos, anestésicos, agentes antivíricos, agentes queratolíticos, agentes antirradicales libres, antioxidantes, vitamina K, vitamina E, vitamina C, vitamina A, derivados de superóxido dismutasa de plantas, lactonas sesquiterpénicas, agentes antiseborreicos, agentes anticasca, agentes antiacné, agentes protectores solares y bloqueadores solares, agentes activos que modifican al menos uno de la diferenciación, proliferación y pigmentación cutánea, incluyendo, pero no limitados a tretinoína, retinol, retinal, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos y sus combinaciones.
13. El agonista para usar según la reivindicación 1, en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa se administra en una forma farmacológicamente aceptable seleccionada de soluciones, geles, lociones cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas, jabones y barras limpiadoras.
14. El agonista para usar según la reivindicación 1, en donde la púrpura es púrpura causada por un procedimiento quirúrgico, y en donde el agonista de receptor adrenérgico alfa se administra antes del procedimiento quirúrgico, durante el procedimiento quirúrgico, después del procedimiento quirúrgico, o sus combinaciones.

15. El agonista para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, formulado como una composición en un vehículo farmacéuticamente aceptable.