República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020013789-8 A2

(22) Data do Depósito: 07/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 17/02/2021

(54) Título: MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS INFLAMATÓRIAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/65; A61P 17/02; A61P 17/04; A61P 17/10; A61P 17/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 07/01/2018 IN 201741023993.

(71) Depositante(es): DR. REDDY'S LABORATORIES LTD..

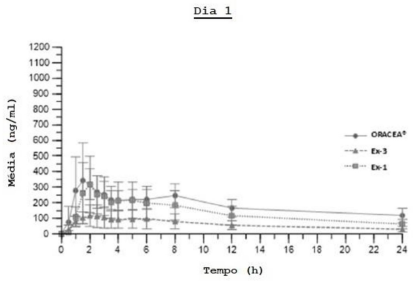
(72) Inventor(es): SWATI KULKARNI; BIJAY KUMAR PADHI; SHAVAS ALIKUNJU; RAJEEV SINGH RAGHUVANSHI; SRINIVAS RAMCHANDRA SIDGIDDI; ANIRUDH GAUTAM.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019000144 de 07/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/135166 de 11/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 06/07/2020

(57) Resumo: O presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração fornece uma concentração plasmática ou no líquido intersticial eficaz de minociclina para o tratamento da afecção cutânea inflamatória.



MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS INFLAMATÓRIAS

Pedidos relacionados

[001] Esse pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Indiana Nº IN 201741023993, depositado em 7 de janeiro 2018, cuja revelação plena é incorporada nesse relatório descritivo por essa referência.

Campo técnico

[002] O presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração fornece uma concentração plasmática ou no fluido intersticial eficaz de minociclina para o tratamento da referida afecção cutânea inflamatória.

Fundamentos

[003] Afecções cutâneas inflamatórias são aquelas condições da pele nas quais células inflamatórias (por exemplo, neutrófilos polimorfonucleares e linfócitos) infiltram a pele sem etiologia evidente ou conhecida. Os sintomas de afecções cutâneas inflamatórias geralmente incluem eritema (vermelhidão), edema (inchação), dor, prurido, temperatura de superfície aumentada e perda de função.

[004] A rosácea é um distúrbio inflamatório da pele desse tipo, que é caracterizada por lesões inflamatórias da pele que podem lembrar pápulas e pústulas da acne vulgar (lesões “acneformes”). Ela é um distúrbio da vasculatura cutânea superficial que resulta em eritema, rubor acentuado e telangiectasia e ocorre predominantemente em adultos de

meia-idade e praticamente nunca é observada em adolescentes ou adultos jovens. No geral, a rosácea é um tipo de inflamação que surge como uma erupção, similar a outras erupções/borbulhas que causam uma área de pele vermelha, sensível e inflamada. Essas erupções são causadas por irritação, alergias, infecções, doenças subjacentes e defeitos estruturais da pele, incluindo poros bloqueados ou funcionamento inadequado de glândulas oleosas. Com o tempo, as pessoas que possuem rosácea freqüentemente observam vermelhidão permanente no centro da face. Os sintomas relacionados à rosácea incluem pápulas, pústulas, cravos, espinhas ou mília, nódulos e cistos.

[005] Há, na verdade, quatro tipos diferentes de rosácea, embora algumas pessoas tenham sintomas de mais de um tipo de cada vez. Os quatro tipos de rosácea são:

1. Rosácea eritemato-telangiectásica: vermelhidão, rubor, vasos sangüíneos visíveis.

2. Rosácea pápulo-pustular: vermelhidão, inchação e borbulhas do tipo acne.

3. Rosácea fimatosa: A pele se espessa e possui uma textura irregular, vermelhidão e vários sintomas de outros subtipos, e

4. Rosácea ocular: olho vermelho e irritado, as pálpebras podem estar inchadas, e a pessoa pode ter o que parece um terçol.

[006] Há vários subtipos de rosácea incluindo, por exemplo, sem limitação, pioderma facial (também conhecido como rosácea fulminante), rosácea conglobata ou rosácea fimatosa.

[007] Dessa forma, um distúrbio relacionado à rosácea é

qualquer distúrbio que possa ocorrer em paralelo com rosácea ou pode ser um fator contribuinte para a borbulha da rosácea ou ser semelhante à rosácea. A dermatite perioral é uma erupção facial pápulo-pustular, eritematosa, que se assemelha à rosácea e/ou acne, mas tipicamente começa em torno do nariz.

[008] A rosácea é um distúrbio inflamatório crônico caracterizado por rubor facial, telangiectasias, eritema, pápulas, pústulas e, em casos severos, rinofima. A rosácea pode estar associada a níveis elevados de catelicidinas ou a níveis elevados de uma enzima tríptica do estrato córneo (SCTE). Rosácea inclui qualquer um dos tipos ou subtipos conhecidos classificados na técnica.

[009] Acne é outro distúrbio inflamatório da pele desse tipo, que é caracterizada por vários tipos de lesões. As lesões associadas à acne são normalmente categorizadas como não inflamatórias ou inflamatórias. O espectro de lesões da acne varia de comedões não inflamatórios abertos ou fechados; lesões inflamatórias leves de acne com comedões e poucas pápulas e pústulas; lesões inflamatórias moderadas de acne com comedões; várias pápulas e pústulas, e poucos nódulos; ou lesões inflamatórias severas de acne com comedões, várias pápulas e pústulas, múltiplos nódulos, e cicatrização.

[010] Há várias opções de tratamento disponíveis para afecções cutâneas inflamatórias como, por exemplo, rosácea. Ela é tratada com diversos produtos tópicos e/ou terapias, incluindo antibióticos tópicos e orais, sulfacetamida sódica e metronidazol.

[011] O ácido azeláico tópico é uma alternativa aos antibióticos tópicos para tratar manchas leves-a-moderadas.

No entanto, algumas pessoas acham que ele pode causar efeitos colaterais como, por exemplo, queimação, formigamento, coceira, descamação e pele seca.

[012] Quando os antibióticos são ineficazes ou mal tolerados, isotretinoína oral pode ser eficaz; no entanto, ela possui vários efeitos colaterais que não são adequados para qualquer um. O creme de ivermectina é usado ocasionalmente para pessoas com rosácea. Ele funciona matando o ácaro *Demodex folliculorum* e também funciona para reduzir um pouco da inflamação na pele. O gel de brimonidina é usado para tratar vermelhidão facial. Ele causa vasoconstricção de curto prazo, mas não possui efeitos sobre a telangiectasia. Certas medicações como, por exemplo, clonidina (um agonista do receptor alfa-2), podem reduzir a dilatação vascular (ampliação dos vasos sangüíneos) que resulta em rubor. Agentes antiinflamatórios não-esteroidais orais como, por exemplo, diclofenaco, podem reduzir o desconforto e a vermelhidão da pele afetada. Há relatos de que inibidores de calcineurina como, por exemplo, pomada de tacrolimus e creme de pimecrolimus, ajudam alguns indivíduos com rosácea. Além de medicações, a telangiectasia persistente mostrou melhoras com tratamentos cirúrgicos como, por exemplo, laser vascular ou tratamento luminoso pulsado intenso. A rosácea pápulo-pustular também pode melhorar com tratamento com laser ou radiofreqüência. Outros tratamentos como, por exemplo, cautério, diatermia (eletrocirurgia) ou escleroterapia (injeções de solução salina forte), também podem ser úteis. Nutracêuticos que visam rubor, vermelhidão facial e inflamação podem ser benéficos.

[013] Entre as várias opções de tratamento disponíveis, antibióticos orais como, por exemplo, doxiciclina, são preferidos, que reduzem a inflamação significantemente. Eles reduzem a vermelhidão, pápulas, pústulas e sintomas oculares de rosácea. Os antibióticos são normalmente prescritos por 6 a 16 semanas, com a duração dependendo da severidade da rosácea. Freqüentemente são necessários esquemas posológicos adicionais de tempos em tempos, na medida em que os antibióticos não curam o distúrbio. Algumas vezes outros antibióticos orais como, por exemplo, cotrimoxazol ou metronidazol, são prescritos para casos resistentes. Os efeitos antiinflamatórios de antibióticos estão sob investigação e foi demonstrado que inibem a função de metaloproteinases da matriz e, por sua vez, reduzem catelicidinas e inflamação.

[014] Atualmente, nos Estados Unidos, a doxiciclina oral é comercializada sob o nome comercial ORACEA® - cápsulas de 40 mg uma vez ao dia – de Galderma Laboratories, aprovado pelo FDA (“Food and Drug Administration” - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos) em 2006. ORACEA® é indicado para o tratamento apenas de lesões inflamatórias (pápulas e pústulas) de rosácea em adultos. No entanto, ORACEA® possui efeitos colaterais bem conhecidos de irritação e ulceração esofágicas que realmente incomodam os indivíduos.

[015] “MINOCIN®”, que é uma cápsula que compreende 50 mg, 75 mg ou 100 mg de minociclina aprovada para o tratamento de várias infecções devido a cepas suscetíveis.

[016] O uso de minociclina em potências maiores está

associado com eventos adversos relacionados à desregulação vestibular como, por exemplo, vertigens, descoordenação ou tontura. Há um claro na área de tratamento de afecções cutâneas inflamatórias como, por exemplo, rosácea, em termos de safe e formas de dosagem de minociclina comercialmente aprovadas. E não há forma de dosagem de minociclina aprovada disponível para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias como, por exemplo, rosácea.

[017] Há uma necessidade não atendida clara na técnicas para o fornecimento de alternativas para o tratamento para afecções cutâneas inflamatórias, que aumentem as oportunidades para que um número maior de indivíduos obtenha tratamento eficaz. A esse respeito, há necessidade de métodos de fornecimento de uma dose eficaz de minociclina para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias que maximize o efeito terapêutico e que gerencie, ao mesmo tempo, os adverse efeitos.

[018] Em outras palavras, há necessidade do fornecimento de formas de dosagem de minociclina para melhor aceitação para tratar afecções cutâneas inflamatórias, que minimizem a flutuação ou variância entre os níveis plasmáticos ou no fluido intersticial de pico e mínimos de minociclina, com efeitos colaterais reduzidos.

[019] É bem conhecido na técnica que flutuações de pico-para-mínimo da concentração de fármacos afetam criticamente a resposta clínica, tolerabilidade e, em última análise, a seleção de fármacos e formas de dosagem apropriadas necessárias para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias.

[020] Conseqüentemente, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, rosácea, por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina para fornecer concentração de minociclina desejada no plasma e/ou no fluido intersticial para o tratamento da referida afecção cutânea inflamatória.

[021] O presente pedido fornece um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, rosácea, por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina para fornecer um tratamento eficaz para a referida afecção cutânea inflamatória.

[022] O presente pedido fornece um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, acne, por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina para fornecer um tratamento eficaz para a referida afecção cutânea inflamatória.

[023] O presente pedido também fornece um regime de dosagem independente do peso corporal para minociclina em uma forma de dosagem farmacêutica adequada que compreende uma dose reduzida de minociclina, comparada com outras composições de minociclina para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias.

Sumário

[024] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição que

compreende uma dose reduzida de minociclina.

[025] Em um aspecto, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória selecionada, sem limitação, de rosácea, acne, dermatite atópica, foliculite, dermatite perioral, fotodano, ceratose actínica, psoríase, tratamento de feridas crônicas, escaras de decúbito, ceratose pilar, cicatrizes cirúrgicas, cicatrizes de acne, cistos sebáceos, dermatoses inflamatórias, hiperpigmentação pós-inflamatória, xerose, prurido, líquen plano, prurigo nodular, eczema e brotoeja.

[026] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[027] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[028] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido compreende cerca de 10 mg a 40 mg de minociclina.

[029] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[030] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende

uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[031] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[032] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 10 mg a 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma eficácia equivalente ou aumentada, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[033] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 10 mg a 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma eficácia equivalente ou aumentada, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[034] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz ou

ineficaz, e a administração da composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina.

[035] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende:

(a) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e a administração da composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina; ou

(b) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e a administração da composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[036] Em um aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido compreende cerca de 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 30 mg ou cerca de 40 mg de minociclina.

[037] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea reduz a severidade de rosácea, comparada com a severidade de rosácea antes do tratamento, como avaliada com o uso da escala de Avaliação Global do Pesquisador (IGA).

[038] Em outro aspecto das modalidades acima, o referido método resulta em eficácia aumentada, como avaliada pela pontuação da IGA, em pelo menos cerca de 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% ou 75% dos indivíduos, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[039] Em outro aspecto das modalidades acima, o referido

método reduz a pontuação da IGA por pelo menos cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 75% ou cerca de 100%, comparada com a pontuação da IGA após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[040] Em outro aspecto das modalidades acima, o referido método reduz significantemente o número de lesões inflamatórias, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[041] Em outro aspecto das modalidades acima, o referido método reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[042] Em outro aspecto das modalidades acima, o referido método reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 15%, cerca de 30%, cerca de 50% ou cerca de 75%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[043] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}) de minociclina de, no máximo, cerca de 500 ng/ml.

[044] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 0,9 até cerca de 1,3 no plasma.

[045] Em outro aspecto das modalidades acima, a

composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] pelo menos cerca de 30% menor no plasma, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[046] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}) de pelo menos cerca de 10% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[047] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma redução de pelo menos cerca de 10% no coeficiente de variância (CV%) da concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}), comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[048] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma redução de pelo menos cerca de 10% no coeficiente de variância (CV%) da exposição à minociclina (AUC_{0-tSSP}) no plasma, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[049] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}: C_{maxP}) de pelo menos cerca de

30% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[050] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}: C_{maxP}) de pelo menos cerca de 0,9.

[051] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma concentração plasmática média (C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 20% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[052] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[053] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[054] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido que compreende uma dose de minociclina de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP}/D de cerca de 5 ng/ml/mg até cerca de 12 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tSSP}/D de cerca de 60 ng/ml/mg até cerca de 114 ng/ml/mg.

[055] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição do presente pedido que compreende uma dose de minociclina de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) C_{maxIF}/D de cerca de 1,8 ng/ml/mg até cerca de 3 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tIF}/D de cerca de 25 ng/ml/mg até cerca de 40 ng/ml/mg.

[056] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado.

[057] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada uma vez ao dia.

[058] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada duas vezes ao

dia.

[059] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada com ou sem alimento.

[060] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é preparada na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão ou xarope oral.

[061] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea pela administração da composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que o referido método fornece um regime de dosagem independente do peso corporal para minociclina.

[062] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo necessitado. Em uma modalidade, o método envolve a seleção e o fornecimento de minociclina na composição em uma dose equivalente ou em uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina. Em uma modalidade, a composição fornece uma eficácia equivalente ou aumentada, comparada com a composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

Breve descrição dos desenhos

[063] As Figuras 1A e 1B mostram a concentração plasmática média para ORACEA®, Exemplo 1 e Exemplo 3 para o dia 1 e dia 21, respectivamente, quando submetido a um estudo farmacocinético aberto, de 6 coortes.

[064] As Figuras 2A e 2B mostram a concentração média no fluido intersticial para ORACEA®, Exemplo 1 e Exemplo 3 para o dia 1 e dia 21 respectivamente, quando submetido a um estudo farmacocinético aberto, de 6 coortes.

[065] A Figura 3 mostra "sucesso do tratamento" por IGA para o Exemplo 1, Exemplo 3, ORACEA® e placebo, quando submetidos a um estudo controlado multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, de 16 semanas.

[066] A Figura 4 mostra alteração nos números de lesões para pápulas, pústulas e nódulos para o Exemplo 1, Exemplo 3, ORACEA® e placebo, quando submetidos a um estudo controlado multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, de 16 semanas.

[067] A Figura 5 mostra alteração em lesões inflamatórias totais para o Exemplo 1, Exemplo 3, ORACEA® e placebo, quando submetidos a um estudo controlado multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, de 16 semanas.

Descrição de modalidades exemplares

[068] Os detalhes de uma ou mais modalidades da presente invenção são apresentados nesse documento. Modificações às modalidades descritas nesse documento, e a outras modalidades, serão evidentes para aqueles habilitados na técnica após um estudo das informações fornecidas nesse documento. As informações fornecidas nesse documento e, particularmente, os detalhes específicos das modalidades exemplares descritas, são fornecidos primariamente para clareza de compreensão, e nenhuma limitação desnecessária deve ser subentendida a partir delas. Em caso de conflito, o relatório descritivo desse documento, incluindo

definições, prevalecerá.

[069] Definições: Os termos como usados nesse relatório descritivo possuem os seguintes significados:

[070] A presente invenção pode compreender ou consistir basicamente nos componentes da presente invenção, bem como outros ingredientes ou elementos descritos nesse relatório descritivo. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "que compreende" significa os elementos citados, ou seus equivalente em estrutura ou função, mais qualquer outro elemento ou elementos que não são citados. Os termos "que possui", "que inclui" e "composto por" devem ser considerados como em abertos, a menos que o contexto sugira o contrário. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "que consiste basicamente em" significa que a invenção pode incluir ingredientes além daqueles citados na reivindicação, mas somente se os ingredientes adicionais não alteram materialmente as características básicas e inéditas da invenção reivindicada. Como usado nesse relatório descritivo, o termo "que consiste em" significa que a invenção exclui elementos, etapas ou ingredientes adicionais não especificados na reivindicação.

[071] Subentende-se que os termos "um", "uma", "o" e "a", como usados nesse relatório descritivo, englobam o plural, bem como o singular ou, de algum outro modo, mencionado sempre que necessário. Por exemplo, referência a "um excipiente" inclui referência a um ou mais desses excipientes, e referência ao "veículo" inclui referência a um ou mais desses veículos.

[072] Os termos "cerca de", "até", "geralmente" e semelhantes devem ser considerados como que modificam um

termo ou valor, de modo que não seja absoluto. Esses termos serão definidos pelas circunstâncias e pelos termos que eles modificam, como aqueles termos são subentendidos por aqueles habilitados na técnica. Isso inclui, pelo menos, o grau de erro experimental, erro técnico e erro instrumental esperados para certo experimento, técnica ou um instrumento usado para medir um valor.

[073] O termo "cerca de" é usado para fornecer flexibilidade ao ponto final de uma faixa numérica permitindo que certo valor possa estar "um pouco acima" ou "um pouco abaixo" do ponto final. Como ilustração, uma faixa numérica de "cerca de 1 até cerca de 5" deve ser interpretada para incluir não apenas os valores explicitamente citados de cerca de 1 até cerca de 5, mas também incluem valores individuais e subfaixas dentro da faixa indicada. Dessa forma, estão incluídos nessa faixa numérica valores individuais como, por exemplo, 2, 3 e 4, e subfaixas como, por exemplo, de 1-3, de 2-4, e de 3-5 etc., bem como 1, 2, 3, 4 e 5, individualmente. O mesmo princípio se aplica às faixas que citam somente um valor numérico como um mínimo ou um máximo.

[074] Os termos "composição" e "formulação" se referem a uma mistura de dois ou mais compostos, elementos ou moléculas. Esse termo também pode ser usado para se referir a uma mistura de um ou mais agentes ativos com veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, o termo "forma de dosagem" pode incluir uma ou mais formulações ou composições em um formato para administração oral como comprimidos, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão, xarope e semelhantes, ou misturas destes.

[075] Como usados nesse relatório descritivo, os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subseqüentemente descrito ocorre ou não ou existe ou não e que a descrição inclui casos nos quais o referido evento ou circunstância ocorre ou existe, e casos nos quais não ocorre ou existe.

[076] Como usados nesse relatório descritivo, os termos "tratamento" ou "que trata" que inclui "que alivia" estão relacionados à cura ou à cura substancial de uma condição, bem como à melhora de pelo menos um sintoma da condição, e incluem o tratamento profilático e tratamento terapêutico. Como será reconhecido por aqueles habilitados na técnica, o tratamento que é administrado antes da manifestação clínica de uma condição, então o tratamento é profilático (ou seja, ele protege o indivíduo contra o desenvolvimento da condição). Se o tratamento é administrado após manifestação da condição, o tratamento é terapêutico (ou seja, ele visa diminuir, melhorar, controlar, aliviar ou manter a condição existente e/ou efeitos colaterais associados à condição). Os termos estão relacionados ao gerenciamento médico de um indivíduo com a intenção de curar substancialmente, melhorar, estabilizar ou evitar substancialmente uma condição incluindo, sem limitação, tratamento profilático para impedir, evitar, obviar, prevenir, interromper ou suprimir a ocorrência de algo, ou reduzir a severidade da ocorrência de algo, especialmente por ação antecipada. Dessa forma, os termos "tratamento" ou "que trata" incluem, sem limitação: inibição da progressão de uma condição de interesse; interrupção ou prevenção do desenvolvimento de uma condição de interesse; redução da severidade de uma

condição de interesse; melhora ou alívio de sintomas associados a uma condição de interesse; causar uma regressão da condição de interesse ou um ou mais dos sintomas associados à condição de interesse; e prevenção de uma condição de interesse ou do desenvolvimento de uma condição de interesse.

[077] O termo "minociclina", como usado nesse relatório descritivo, visa incluir, sem limitação, minociclina, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e derivados farmaceuticamente aceitáveis, farmacologicamente ativos, de minociclina, incluindo tanto enantiômeros individuais de minociclina (enantiômeros dextrogiros e levogiros) em sua forma substancialmente pura e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, misturas (em qualquer proporção) de enantiômeros de minociclina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e metabólitos ativos de minociclina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O nome químico de minociclina é [4S-(4α,4aα,5aα,12aα)]-4,7-Bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida. A forma no estado sólido de minociclina pode ser usada. Alternativamente, por exemplo, minociclina pode ser amorfa ou cristalina.

[078] O termo "doxiciclina", como usado nesse relatório descritivo, visa incluir, sem limitação, doxiciclina, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e derivados farmaceuticamente aceitáveis, farmacologicamente ativos, de doxiciclina, incluindo tanto enantiômeros individuais de doxiciclina quanto sua forma substancialmente pura e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, misturas (em qualquer proporção) de enantiômeros de doxiciclina e seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, e metabólitos ativos de doxiciclina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O nome químico de doxiciclina é (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aR)-4-(dimetilamino)-1,5,10,11,12a-pentahidroxi-6-metil-3,12-dioxo-4a,5,5a,6-tetrahidro-4H-tetraceno-2-carboxamida. A forma no estado sólido de doxiciclina pode ser usada. Alternativamente, por exemplo, doxiciclina pode ser amorfa ou cristalina.

[079] O termo "composição de doxiciclina", como usado nesse relatório descritivo, inclui uma doxiciclina oral comercializada sob o nome comercial de ORACEA® - cápsulas de 40 mg uma vez ao dia – de Galderma Laboratories, aprovado pelo FDA com NDA N° 050805 e indicado para o tratamento somente de lesões inflamatórias (pápulas e pústulas) de rosácea em adultos. A composição de doxiciclina inclui ORACEA® ou seus equivalentes farmacêuticos ou seus equivalentes terapêuticos ou fármacos aprovados posteriormente que são projetados como AB classificados pelo FDA como por "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (34ª Edição) ou fármacos que obtiveram aprovação de comercialização pelo FDA por meio de "Abbreviated New Drug Application" (ANDA) depositados por estabelecimento de bioequivalência.

[080] O termo "composições de minociclina disponíveis comercialmente", como usado nesse relatório descritivo, inclui minociclina oral comercializada sob o nome comercial SOLODYN® - comprimidos de 45 mg uma vez ao dia – de Medicis Pharmaceutical Corp., aprovado pelo FDA com NDA N° 050808 e indicado para o tratamento somente de lesões inflamatórias de acne vulgar não nodular moderada a severa em pacientes

com 12 anos de idade ou maiores. As composições de minociclina disponíveis comercialmente incluem SOLODYN® ou seus equivalentes farmacêuticos ou seus equivalentes terapêuticos ou fármacos aprovados posteriormente que são projetados como AB classificados pelo FDA como por "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (34ª Edição) ou fármacos que obtiveram aprovação de comercialização pelo FDA por meio de "Abbreviated New Drug Application" (ANDA) depositados por estabelecimento de bioequivalência.

[081] O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis", como usado nesse relatório descritivo, inclui aqueles sais que são, dentro do escopo de um bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e semelhantes, que são bem conhecidos na técnica. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção, ou separadamente por reação da substância farmaceuticamente ativa que possui uma função de base livre com um ácido orgânico ou ácido inorgânico adequado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, qualquer um dos sais ou cocristais de minociclina selecionados de cloridrato, hidrobrometo, sulfato, citrato, fosfato, maleato, formato, acetato, nitrato, mesilato, succinato, benzoato e semelhantes. Os sais podem estar em formas de formas de solvato, hidrato, hemihidratos ou anidras.

[082] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como usado nesse relatório descritivo, se refere a uma quantidade

prescrita de minociclina, que é menor do que 45 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina é cerca de 44 mg, cerca de 43 mg, cerca de 42 mg, cerca de 41 mg, cerca de 40 mg, cerca de 39 mg, cerca de 38 mg, cerca de 37 mg, cerca de 36 mg, cerca de 35 mg, cerca de 34 mg, cerca de 33 mg, cerca de 32 mg, cerca de 31 mg, cerca de 30 mg, cerca de 29 mg, cerca de 28 mg, cerca de 27 mg, cerca de 26 mg, cerca de 25 mg, cerca de 24 mg, cerca de 23 mg, cerca de 22 mg, cerca de 21 mg, cerca de 20 mg, cerca de 19 mg, cerca de 18 mg, cerca de 17 mg, cerca de 16 mg, cerca de 15 mg, cerca de 14 mg, cerca de 13 mg, cerca de 12 mg, cerca de 11 mg ou cerca de 10 mg. Essa quantidade terapeuticamente eficaz fornece uma concentração no plasma e/ou no fluido intersticial suficiente de minociclina para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória. Espera-se que a quantidade de minociclina especificada seja suficientemente baixa para evitar efeitos colaterais sérios. A quantidade eficaz de minociclina e a duração do tratamento serão baseados na idade e condição física do indivíduo que está sendo tratado, da severidade da condição, da natureza da terapia concomitante, e fatores semelhantes dentro do conhecimento e expertise do médico assistente.

[083] O termo “dose reduzida” se refere a uma dose de minociclina, em que a referida dose compreende menos do que 45 mg de minociclina. Em algumas modalidades, a referida dose reduzida de minociclina compreende cerca de 40 mg, cerca de 35 mg, cerca de 30 mg, cerca de 25 mg, cerca de 20 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 10 mg de minociclina. Em algumas modalidades, a dose reduzida de minociclina é cerca de 44 mg, cerca de 43 mg, cerca de 42 mg, cerca de 41 mg, cerca de

40 mg, cerca de 39 mg, cerca de 38 mg, cerca de 37 mg, cerca de 36 mg, cerca de 35 mg, cerca de 34 mg, cerca de 33 mg, cerca de 32 mg, cerca de 31 mg, cerca de 30 mg, cerca de 29 mg, cerca de 28 mg, cerca de 27 mg, cerca de 26 mg, cerca de 25 mg, cerca de 24 mg, cerca de 23 mg, cerca de 22 mg, cerca de 21 mg, cerca de 20 mg, cerca de 19 mg, cerca de 18 mg, cerca de 17 mg, cerca de 16 mg, cerca de 15 mg, cerca de 14 mg, cerca de 13 mg, cerca de 12 mg, cerca de 11 mg ou cerca de 10 mg de minociclina. O termo “dose reduzida” também pode ser usado nesse relatório descritivo para se referir às comparações entre minociclina e doxiciclina. A esse respeito, minociclina que é fornecida em uma dose reduzida quando comparada com doxiciclina é de uma quantidade em mg reduzida. Por exemplo, menos do que 40 mg de minociclina é uma dose reduzida, comparada com 40 mg de doxiciclina. Similarmente, o termo “dose equivalente” pode ser usado para se referir às comparações entre minociclina e doxiciclina. A esse respeito, minociclina que é fornecida em uma dose equivalente quando comparada com doxiciclina é das mesma quantidade em mg. Por exemplo, 40 mg de minociclina é uma dose equivalente a 40 mg de doxiciclina.

[084] O termo “dose subantimicrobiana” se refere a uma quantidade que não possui efeito antimicrobiano significante no corpo mediante administração dessa quantidade.

[085] O termo “afecção cutânea inflamatória”, como usado nesse relatório descritivo, se refere a uma condição que resulta em lesões inflamatórias caracterizada por rosácea, acne, dermatite atópica, foliculite, dermatite perioral, fotodano, ceratose actínica, psoríase, tratamento de feridas crônicas, escaras de decúbito, ceratose pilar, cicatrizes,

incluindo cicatrizes cirúrgicas e de acne, cistos sebáceos, dermatoses inflamatórias, hiperpigmentação pós-inflamatória, xerose, prurido, líquen plano, prurigo nodular, eczema ou brotoeja.

[086] O termo "rosácea", como usado nesse relatório descritivo, inclui uma afecção cutânea que compreende lesões inflamatórias (rosácea pápulo-pustular - pápulas, pústulas e nódulos), instabilidade vascular e/ou ectasia vascular (rosácea eritemato-telangiectásica), edema, espessamento cutâneo e/ou alterações de rinofima (rosácea fimatosa), acne rosácea, ou alterações oculares (rosácea ocular), em que o escopo total de rosácea, incluindo suas causas, sintomas e efeitos, como descritos pelo "National Rosacea Society", que é uma organização 501(c) (3) nos Estados Unidos.

[087] O termo "acne", como usado nesse relatório descritivo, inclui uma afecção cutânea que compreende todos os tipos conhecidos de acne, por exemplo, acne vulgar, acne cística, acne atrófica, acne por brometo, acne por cloro, acne conglobata, acne cosmética, acne detergicans, acne epidêmica, acne estival, acne fulminante, acne por halogênio, acne indurata, acne por iodeto, quelóide por acne, acne mecânica, acne papulosa, acne por pomada, acne pré-menstrual, acne pustulosa, acne escorbútica, acne scrofulosorum, acne urticata, acne varioliforme, acne venenata, acne propiônica, acne escoriada, acne por gram-negativo, acne por esteróide e acne nódulo-cística.

[088] O termo "indivíduo", como usado nesse relatório descritivo, se refere a um indivíduo humano que pode ou não sofrer de uma afecção cutânea inflamatória, que seja o receptor de uma composição farmacêutica oral descrita nesse

relatório descritivo.

[089] O termo “paciente”, como usado nesse relatório descritivo, se refere a um indivíduo humano que sofre de uma afecção cutânea inflamatória, que é receptor de uma composição farmacêutica oral descrita nesse relatório descritivo.

[090] O termo “eficácia” se refere a uma redução ou inibição da severidade de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, rosácea, em que a referida severidade é avaliada por contagem de lesões inflamatórias, incluindo pápulas, pústulas e/ou nódulos, antes do início de tratamento; e contagem de lesões inflamatórias após o tratamento ter sido iniciado; e avaliação de alterações em uma pontuação de Avaliação Global do Pesquisador (IGA) e/ou no número de lesões inflamatórias. Se desejado, a eficácia pode ser quantificada por redução da contagem de lesões inflamatórias desde o nível de base antes de tratamento, por uma melhora desde o nível de base em uma pontuação da IGA, ou tanto por redução da contagem de lesões inflamatórias quanto da pontuação da IGA. Como usado nesse relatório descritivo, o termo “sucesso do tratamento” pode se referir a um achado de eficácia.

[091] O termo “eficácia equivalente” se refere ao tratamento comparativo com o uso de duas composições diferentes, em que a eficácia resultante é substancialmente a mesma. Por exemplo, se o tratamento com duas composições diferentes para o mesmo período de tempo resulta substancialmente na mesma redução no número de lesões, as composições podem ser consideradas como tendo eficácia equivalente ou comparável.

[092] O termo “eficácia aumentada” se refere ao tratamento comparativo com o uso de duas composições diferentes, em que a eficácia resultante de uma composição é maior, comparada com a outra composição. Por exemplo, se o tratamento com uma primeira composição e uma segunda composição pelo mesmo período de tempo resulta em redução maior no número de lesões inflamatórias para a segunda composição, comparada com a primeira composição, diz-se que a segunda composição possui eficácia aumentada, comparada com a primeira composição.

[093] O termo “substancialmente” pode ser usado para modificar um termo ou valor de modo que ele não seja absoluto. O termo será definido pelas circunstâncias e pelos termos que ele modifica, como aqueles termos são subentendidos por aqueles habilitados na técnica. O termo é indicativo de uma aproximação ou de alguma quantidade de desvio, ao invés de perfeito e absoluto. Por exemplo, como será reconhecido por aqueles habilitados na técnica, quando o termo “evita substancialmente” é usado em conexão com um tratamento profilático, ele deve ser subentendido como um termo absoluto que excluiria qualquer sinal de qualquer afecção cutânea em um indivíduo. Ao invés disso, como usado no contexto de tratamento profilático, o termo “evita substancialmente” pode se referir à inibição do desenvolvimento de uma afecção cutânea, por exemplo, em um indivíduo que pode estar predisposto à afecção cutânea, mas ainda não foi diagnosticado como a tendo, limitação da severidade da afecção cutânea desenvolvida, interrupção do desenvolvimento de uma afecção cutânea, e semelhantes.

[094] O termo “uma pontuação da Avaliação Global do

Pesquisador (IGA)", como usado nesse relatório descritivo, é determinado por um profissional médico treinado que avalia a afecção cutânea de um indivíduo utilizando uma avaliação global investigativa da afecção cutânea. Tipicamente, essas avaliações globais atribuem um valor ao grau de rosácea exibido pela pele. Além da avaliação feita pelo profissional médico, as percepções e observações do indivíduo de sua afecção cutânea e as respostas a várias indagações (por exemplo, sensações de formigamento ou queimação) também participam na determinação da pontuação da IGA que é atribuída. Por exemplo, a pontuação da IGA para rosácea (Tabela 1) pode variar de 0 (ausente) a 1 (quase ausente) a 2 (leve) a 3 (moderada) a 4 (severa).

Tabela 1

Grau	Pontuação	Descrição clínica
Ausente	0	Sem lesões inflamatórias presentes
Quase ausente	1	Muito poucas pápulas pequenas, pústulas
Leve	2	Muito poucas pápulas-pústulas
Moderada	3	Várias pápulas, pústulas pequenas ou grandes
Severa	4	Diversas pápulas, pústulas pequenas e/ou grandes

[095] A redução na contagem de lesões inflamatórias é determinada em cada consulta do estudo, *inter alia* por uma contagem absoluta de lesões inflamatórias ou por uma alteração percentual na contagem de lesões inflamatórias. A avaliação de melhora inclui a graduação ou pontuação de severidade de rosácea com base na contagem ou número total

de lesões inflamatórias.

[096] O termo “rosácea moderada a severa” se refere a pelo menos cerca de 10 lesões pápulo-pustulares antes de tratamento. Por exemplo, o indivíduo pode ter uma pontuação da IGA de rosácea de cerca de 3 ou cerca de 4, e pelo menos cerca de 10, 12, 15, 20, 25 ou mais lesões inflamatórias pápulo-pustulares antes de tratamento. Como usado nesse relatório descritivo, um indivíduo que possui “rosácea moderada” possui uma pontuação da IGA de rosácea de cerca de 3. Como usado nesse relatório descritivo, um indivíduo que possui “rosácea severa” possui uma pontuação da IGA de rosácea de cerca de 4.

[097] O termo “fluido intersticial”, como usado nesse relatório descritivo, se refere ao fluido extracelular que está localizado fora dos vasos sangüíneos e nos espaços entre as células do tecido, e não contém sangue e células sangüíneas, mas pode conter componentes sangüíneos não celulares.

[098] O termo “estado de equilíbrio”, como usado nesse relatório descritivo, se refere a um nível de concentração de minociclina no qual não há diferença adicional, ou que possui diferença mínima, entre as concentrações de pico e mínimas de minociclina, no plasma ou fluido intersticial. Dessa forma, no estado de equilíbrio, o nível da concentração plasmática ou no fluido intersticial de minociclina não flutua substancialmente dentro do intervalo de dosagem após doses repetidas da formulação. O estado de equilíbrio é obtido em cerca de 3 semanas ou menos, após dosagem repetida de uma ou duas vezes ao dia da presente composição farmacêutica que compreende minociclina. Em certas situações

o estado de equilíbrio pode ser obtido em cerca de 4 semanas.

[099] O termo "C_{maxP}" se refere à concentração plasmática máxima.

[100] O termo "C_{maxIF}" se refere à concentração máxima no fluido intersticial.

[101] O termo "C_{minP}" se refere à concentração plasmática mínima.

[102] O termo "C_{minIF}" se refere à concentração mínima no fluido intersticial.

[103] O termo "C_{maxSSP}" se refere à concentração plasmática máxima obtida no estado de equilíbrio.

[104] O termo "$C_{maxSSIF}$" se refere à concentração máxima no fluido intersticial obtida no estado de equilíbrio.

[105] O termo "C_{minSSP}" se refere à concentração plasmática mínima obtida no estado de equilíbrio.

[106] O termo "$C_{minSSIF}$" se refere à concentração mínima no fluido intersticial obtida no estado de equilíbrio.

[107] O termo "C_{maxP}/Dose" ou "C_{maxP}/D" se refere à concentração plasmática máxima normalizada para a dose.

[108] O termo "C_{maxIF}/Dose" ou "C_{maxIF}/D" se refere à concentração máxima no fluido intersticial normalizada para a dose.

[109] O termo "C_{maxSSP}/Dose" ou "C_{maxSSP}/D" se refere à concentração plasmática máxima normalizada para a dose obtida no estado de equilíbrio.

[110] O termo "$C_{maxSSIF}$/Dose" ou "$C_{maxSSIF}$/D" se refere à concentração máxima no fluido intersticial normalizada para a dose obtida no estado de equilíbrio.

[111] O termo "C_{avgP}" se refere à concentração média de minociclina no plasma dentro de um intervalo de dosagem de

24 horas exibida por administração da composição. C_{avgP} é calculada como,

$$C_{avgP} = \frac{AUC_{0\text{-}tP} \text{ (AUC ao longo de um intervalo de t = 24 horas no plasma)}}{\text{Intervalo de dosagem (t = 24)}}$$

[112] O termo "C_{avgIF}" se refere à concentração média de minociclina no fluido intersticial dentro de um intervalo de dosagem de 24 horas exibida por administração da composição. C_{avgIF} é calculada como,

$$C_{avgIF} = \frac{AUC_{0\text{-}tIF} \text{ (AUC ao longo de intervalo de t=24 h no fluido intersticial)}}{\text{Intervalo de dosagem (t = 24)}}$$

[113] O termo "C_{avgSSP}" se refere à concentração média de minociclina no plasma dentro de um intervalo de dosagem de 24 horas exibida por administração da composição. C_{avgSS} é calculada como,

$$C_{avgSSP} = \frac{AUC_{0\text{-}tSSP} \text{ (AUC ao longo de intervalo de t = 24 horas no estado de equilíbrio no plasma)}}{\text{Intervalo de dosagem (t = 24)}}$$

[114] O termo "$C_{avgSSIF}$" se refere à concentração média de minociclina no fluido intersticial dentro de um intervalo de dosagem de 24 horas exibida por administração da composição. $C_{avgSSIF}$ é calculada como,

$$C_{avgSSIF} = \frac{AUC_{0\text{-}tSSIF} \text{ (AUC ao longo de intervalo de t = 24 horas no estado de equilíbrio no fluido intersticial))}}{\text{Intervalo de dosagem (t = 24)}}$$

[115] O termo "$AUC_{0\text{-}tP}$" se refere à área sob a curva de concentração plasmática-tempo; ou exposição à minociclina desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto

do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco.

[116] O termo "AUC_{0-tIF}" se refere à área sob a curva de concentração no fluido intersticial-tempo; ou exposição à minociclina desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco.

[117] O termo "AUC_{0-tSSP}" se refere à área sob a curva de concentração plasmática-tempo; ou exposição à minociclina desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco no estado de equilíbrio.

[118] O termo "$AUC_{0-tSSIF}$" se refere à área sob a curva de concentração no fluido intersticial-tempo; ou exposição à minociclina desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco no estado de equilíbrio.

[119] O termo "AUC_{0-tP}/Dose" ou "AUC_{0-tP}/D" se refere à área sob a curva de concentração plasmática-tempo normalizada para a dose desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco.

[120] O termo "AUC_{0-tIF}/Dose" ou "AUC_{0-tP}/D" se refere à área sob a curva de concentração no fluido intersticial-tempo normalizada para a dose desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco.

[121] O termo "AUC_{0-tSSP}/Dose" ou "AUC_{0-tSS}/D" se refere à área sob a curva de concentração plasmática-tempo normalizada para a dose desde o tempo zero até o tempo t, em

que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco no estado de equilíbrio.

[122] O termo "$AUC_{0\text{-}tSSIF}$/Dose" ou "$AUC_{0\text{-}tSS}$/D" se refere à área sob a curva de concentração no fluido intersticial-tempo normalizada para a dose desde o tempo zero até o tempo t, em que "t" é o último ponto do tempo de amostragem com concentração mensurável do fármaco no estado de equilíbrio.

[123] O termo "coeficiente de variação (CV)" se refere à proporção de desvio-padrão para aquele do valor médio obtido a partir de dados clínicos. Ele mostra a extensão de variabilidade em relação ao valor médio da população de estudo. O CV é expresso como uma percentagem (%) e quanto menor o % CV, mais precisos são os dados.

[124] O termo "índice de flutuação (FI_P ou FI_{SSP})" ou "grau de flutuação (DOF_P)" se refere a uma medição da variação no nível plasmático de fármaco mediante administração, ao longo da evolução de um intervalo de dosagem ou no estado de equilíbrio. Quanto mais próximo o índice de flutuação de um, menos variância haverá ao longo da evolução de um período de dosagem. Dessa forma, um "FI_P ou FI_{SSP}" reduzido significa que a diferença nos níveis plasmáticos de pico e mínimos foi reduzida. Ele é expresso como uma proporção da concentração máxima para a concentração mínima após administração de acordo com o intervalo de dosagem recomendado e calculado como,

$$\textbf{Índice de flutuação } (FI_P) = [C_{maxP} - C_{minP}]/C_{avgP}$$

ou

$$\textbf{Índice de flutuação } (FI_{SSP}) = [C_{maxSSP} - C_{minSSP}]/C_{avgSSP}$$

[125] O termo "índice de flutuação (FI_{IF} ou FI_{SSIF})" ou "grau de flutuação (DOF_{IF})" se refere a uma medição da

variação no nível de fármaco no fluido intersticial mediante administração, ao longo da evolução de um intervalo de dosagem ou no estado de equilíbrio. Quanto mais próximo o índice de flutuação de um, menos variância haverá ao longo da evolução de um período de dosagem. Dessa forma, um "FI_{IF} ou FI_{SSIF}" reduzido significa que a diferença nos de pico e mínimos fluido intersticial níveis foi reduzida. Ele é expresso como uma proporção da concentração máxima para a concentração mínima após administração de acordo com o intervalo de dosagem recomendado e calculado como,

$$\textbf{Índice de flutuação } (FI_{IF}) = [C_{maxIF} - C_{minP}]/C_{avgIF}$$

ou

$$\textbf{Índice de flutuação } (FI_{SSIF}) = [C_{maxSSIF} - C_{minSSIF}]/C_{avgSSIF}$$

[126] Compostos orais de tetraciclina são conhecidos para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias como, por exemplo, rosácea. No entanto, suas doses maiores e administração repetida com grau maior de índice de flutuação ou variações entre o nível plasmático de pico e mínimo afetam o regime de tratamento com uma incidência maior de efeitos colaterais. Há muito é necessária uma opção de tratamento com uma dose reduzida, índice de flutuação ou variância menor entre o nível plasmático de pico e mínimo.

[127] A invenção atualmente revelada se baseia, em parte, on nas descobertas surpreendentes reveladas nesse relatório descritivo. Inesperadamente, minociclina exibe resultados do tratamento comparativo em % de redução em contagens de lesões para minociclina (cerca de 40 mg) que são cerca de 100% maiores, comparada com doxiciclina (40 mg) para doses equivalentes. Adicionalmente, o % de redução nas contagens de lesões para minociclina (cerca de 20 mg) em

meia dose é equivalente ou maior do, comparada com doxiciclina (40 mg) em uma dose inteira.

[128] Além disso, como evidenciado por dados comparativos, minociclina possui eficácia aumentada para o tratamento de rosácea, comparada com doxiciclina em uma dose equivalente, e possui eficácia equivalente em meia dose.

[129] Conseqüentemente, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória com uma dose reduzida de minociclina.

[130] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, rosácea, com uma dose reduzida de minociclina.

[131] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, acne, com uma dose reduzida de minociclina.

[132] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória com uma dose reduzida de minociclina para fornecer uma eficácia equivalente ou aumentada, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[133] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma eficácia equivalente ou aumentada, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de

doxiciclina.

[134] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por seleção e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina, a um indivíduo necessitado.

[135] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma rosácea por seleção e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina, a um indivíduo necessitado.

[136] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo, que envolve:

(a) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina; ou

(b) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[137] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um

indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina.

[138] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente de minociclina.

[139] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[140] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina.

[141] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um

indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente de minociclina.

[142] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina.

[143] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende:

(a) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina; ou

(b) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose equivalente ou uma dose reduzida de minociclina.

[144] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção e o fornecimento de minociclina na referida

composição em uma dose equivalente ou reduzida, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[145] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção e o fornecimento de minociclina na referida composição em uma dose equivalente ou reduzida, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[146] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção e o fornecimento de minociclina na referida composição em uma dose equivalente ou reduzida, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina, em que a referida composição fornece eficácia equivalente ou aumentada, comparada com a composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[147] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção e o fornecimento de minociclina na referida composição em uma dose equivalente ou reduzida, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina, em que a referida composição fornece eficácia equivalente ou aumentada, comparada com a composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[148] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende menos do que 45 mg de minociclina.

[149] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina.

[150] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de preparação de uma composição farmacêutica oral que compreende minociclina, em que a referida composição compreende de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina.

[151] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende cerca de 10 mg de minociclina.

[152] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende cerca de 20 mg de minociclina.

[153] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende cerca de 30 mg de minociclina.

[154] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica compreende cerca de 40 mg de minociclina.

[155] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe concentração plasmática suficiente para reduzir a severidade de uma afecção cutânea inflamatória.

[156] Em uma modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe concentração plasmática suficiente para reduzir a severidade de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, rosácea.

[157] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe concentração plasmática suficiente para reduzir a severidade de uma afecção cutânea inflamatória como, por exemplo, acne.

[158] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de uma afecção cutânea inflamatória.

[159] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de rosácea.

[160] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de acne.

[161] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml, cerca de 450 ng/ml, cerca de 440 ng/ml ou cerca de 430 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de uma afecção cutânea inflamatória.

[162] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml, cerca de 450 ng/ml ou cerca de 440 ng/ml ou cerca de 430 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de rosácea.

[163] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que

compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição exibe uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml, cerca de 450 ng/ml, cerca de 440 ng/ml ou cerca de 430 ng/ml de minociclina mediante administração, para reduzir a severidade de acne.

[164] Compostos orais de tetraciclina são conhecidos para o tratamento de afecções cutâneas inflamatórias como, por exemplo, rosácea. No entanto, suas doses maiores e administração repetida com grau maior de índice de flutuação ou variações entre o nível plasmático de pico e mínimo afetam o regime de tratamento com uma incidência maior de efeitos colaterais. Há muito é necessária uma opção de tratamento com índice de flutuação ou variância menor entre o nível plasmático de pico e mínimo.

[165] Conseqüentemente, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória com índice de flutuação menor, que possa levar a uma incidência menor de efeitos colaterais.

[166] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe um índice de flutuação menor (FI_P) [$(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}$] no plasma.

[167] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um

indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe um índice de flutuação substancialmente menor (FI_P) [(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}] no plasma.

[168] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe um índice de flutuação substancialmente menor (FI_P) [(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}] no plasma.

[169] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor no plasma.

[170] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor no plasma.

[171] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um

indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor no plasma.

[172] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor.

[173] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[174] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] menor no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina

oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[175] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] pelo menos cerca de 30% menor no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[176] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por pelo menos 3 semanas ou menos, exibe um índice de flutuação (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] pelo menos cerca de 20%, cerca de 15% ou cerca de 10% menor no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[177] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 0,9 até cerca de 1,3.

[178] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que

compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 0,9 até cerca de 1,3.

[179] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe índice de flutuação de cerca de (FI_{SSP}) 0,9 até cerca de 1,3.

[180] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 1,0.

[181] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 1,0.

[182] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida

administração por cerca de 3 semanas ou menos, exibe índice de flutuação (FI_{SSP}) de cerca de 1,0 por cerca de 3.

[183] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe variação menor na concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}), comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[184] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe variação menor na exposição à minociclina (AUC_{0-tSSP}) no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[185] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe pelo menos cerca de 10% de redução no coeficiente de variância (CV%) da concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}), comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[186] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea

por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe pelo menos cerca de 10%, cerca de 15% ou cerca de 20% de redução no coeficiente de variância (CV%) da concentração plasmática máxima (C_{maxSSP}), comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[187] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe pelo menos cerca de 10% de redução no coeficiente de variância (CV%) da exposição à minociclina (AUC_{0-tSSP}) no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[188] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe pelo menos cerca de 10%, cerca de 15% ou cerca de 20% de redução no coeficiente de variância (CV%) da exposição à minociclina (AUC_{0-tSSP}) no plasma, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[189] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição

farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de minociclina.

[190] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de minociclina.

[191] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de minociclina.

[192] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de minociclina.

[193] Em outra modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de minociclina.

[194] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém a concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de minociclina.

[195] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}: C_{maxP}) de pelo menos cerca de 0,9 até cerca de 1,3.

[196] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}: C_{maxP}) de cerca de 0,9.

[197] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração no fluido intersticial ($C_{maxSSIF}$:C_{maxIF}) de pelo menos cerca de 0,7 até cerca de 1,4.

[198] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração exibe proporção de concentração no fluido intersticial ($C_{maxSSIF}$:C_{maxIF}) de cerca de 1,0 por cerca de 3 semanas ou menos da referida administração.

[199] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) desejada para tratar a referida afecção cutânea inflamatória.

[200] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração plasmática

máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina.

[201] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) desejada para tratar a referida afecção cutânea inflamatória.

[202] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina.

[203] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina.

[204] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta

em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio (C_{maxSSP}) de, no máximo, cerca de 500 ng/ml, cerca de 450 ng/ml, cerca de 400 ng/ml, cerca de 350 ng/ml ou cerca de 300 ng/ml de minociclina.

[205] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina.

[206] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{maxSSIF}$) de, no máximo, cerca de 200 ng/ml, cerca de 180 ng/ml, cerca de 170 ng/ml, cerca de 160 ng/ml ou cerca de 150 ng/ml de minociclina.

[207] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) desejada no dia 1 para tratar a referida afecção cutânea inflamatória.

[208] Em uma modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 450 ng/ml de minociclina no dia 1.

[209] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima (C_{maxP}) de, no máximo, cerca de 450 ng/ml, cerca de 440 ng/ml ou cerca de 430 ng/ml de minociclina no dia 1.

[210] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial (C_{maxIF}) desejada no dia 1 para tratar a referida afecção cutânea inflamatória.

[211] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial (C_{maxIF}) de, no máximo, cerca de 150 ng/ml de minociclina no dia 1.

[212] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial (C_{maxIF}) de, no máximo, cerca de 130 ng/ml, cerca de 120 ng/ml ou cerca de 110 ng/ml de minociclina no dia 1.

[213] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por cerca de 3 semanas ou menos mantém uma concentração plasmática desejada de minociclina para tratar a referida afecção cutânea inflamatória.

[214] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém uma concentração plasmática desejada de minociclina para tratar a referida rosácea.

[215] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos,

mantém uma concentração plasmática desejada de minociclina para tratar a referida acne.

[216] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém uma concentração plasmática constante de, no máximo, cerca de 500 ng/ml para tratar a referida rosácea.

[217] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém uma concentração plasmática constante de, no máximo, cerca de 500 ng/ml para tratar a referida rosácea.

[218] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém uma concentração no fluido intersticial desejada de minociclina para tratar a referida rosácea.

[219] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a

referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, mantém uma concentração no fluido intersticial constante de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina para tratar a referida rosácea.

[220] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe concentração máxima no fluido intersticial ($C_{maxSSIF}$) de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina para tratar a referida rosácea.

[221] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em exposição à minociclina no plasma (AUC_{0-tP}) de, no máximo, cerca de 4.080 ng*h/ml de minociclina no dia 1.

[222] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em exposição à minociclina no fluido intersticial (AUC_{0-tIF}) de, no máximo, cerca de 1.625 ng*h/ml de minociclina no dia 1.

[223] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende

uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em exposição à minociclina no plasma no estado de equilíbrio (AUC_{0-tSSP}) de, no máximo, cerca de 4.550 ng*h/ml de minociclina.

[224] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em exposição à minociclina no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($AUC_{0-tSSIF}$) de, no máximo, cerca de 1.845 ng*h/ml de minociclina.

[225] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em concentração plasmática média (C_{avgP}) de, no máximo, cerca de 215 ng/ml de minociclina no dia 1.

[226] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em concentração média no fluido intersticial (C_{avgIF}) de, no máximo, cerca de 75 ng/ml de minociclina no dia 1.

[227] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende

uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em concentração plasmática média no estado de equilíbrio (C_{avgSSP}) de, no máximo, cerca de 245 ng/ml de minociclina.

[228] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em concentração média no fluido intersticial no estado de equilíbrio ($C_{avgSSIF}$) de, no máximo, cerca de 90 ng/ml de minociclina.

[229] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma (AUC_{0-tIF}/ AUC_{0-tP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[230] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à

minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0-tSSIF}$/ AUC_{0-tSSP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[231] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma (AUC_{0-tIF}/ AUC_{0-tP}) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[232] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0-tSSIF}$/ AUC_{0-tSSP}) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[233] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma (AUC_{0-tIF}/ AUC_{0-tP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de

uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[234] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[235] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tIF}$/ $AUC_{0\text{-}tP}$) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[236] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[237] Em uma modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma (AUC_{0-tIF}/ AUC_{0-tP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[238] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0-tSSIF}$/ AUC_{0-tSSP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[239] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma (AUC_{0-tIF}/ AUC_{0-tP}) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[240] Em um aspecto das modalidades acima, o método de

tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no fluido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50%.

[241] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[242] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[243] Em um aspecto das modalidades acima, o presente

pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[244] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[245] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[246] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por

administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[247] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[248] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[249] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende

cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[250] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40% ou cerca de 50% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

[251] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou (C_{avgIF}/ C_{avgP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[252] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea

por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de concentração média de minociclina no fluido intersticial para o plasma ou ($C_{avgSSIF}$/ C_{avgSSP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40% ou cerca de 45%.

[253] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende dose de minociclina menor, comparada com composições de minociclina disponíveis comercialmente, incluindo composições de minociclina de 50 mg, 75 mg ou 100 mg.

[254] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende dose de minociclina menor, comparada com composições de minociclina disponíveis comercialmente, incluindo composições de minociclina de 50 mg, 75 mg ou 100 mg.

[255] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida

compreende dose de minociclina menor, comparada com composições de minociclina de 50 mg, 75 mg ou 100 mg.

[256] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose subantimicrobiana de minociclina a um indivíduo necessitado.

[257] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose subantimicrobiana de minociclina a um indivíduo necessitado.

[258] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose subantimicrobiana de minociclina a um indivíduo necessitado.

[259] Em um aspecto das modalidades acima, a dose subantimicrobiana de minociclina é menos do que 45 mg. Em outro aspecto, a dose subantimicrobiana é menos do que cerca de 40 mg. Em outro aspecto, a dose subantimicrobiana é menos do que cerca de 30 mg. Em outro aspecto, a dose subantimicrobiana é menos do que cerca de 20 mg.

[260] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina.

[261] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina.

[262] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina.

[263] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado. Em uma modalidade, a dose reduzida compreende menos do que 45 mg de minociclina.

[264] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória compreende administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende cerca de 40 mg; cerca de 35 mg; cerca de 30 mg; cerca de 25 mg; cerca de 20 mg; cerca de 15 mg; ou cerca de 10 mg de minociclina.

[265] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição

farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado. Em uma modalidade, a dose reduzida compreende menos do que 45 mg, menos do que 40 mg, menos do que 35 mg, menos do que 30 mg, menos do que 25 mg, menos do que 20 mg, menos do que 15 mg, ou menos do que 10 mg. Em uma modalidade, a dose reduzida compreende cerca de 40 mg, cerca de 35 mg, cerca de 30 mg, cerca de 25 mg, cerca de 20 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 10 mg de minociclina.

[266] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado. Em uma modalidade, a dose reduzida compreende menos do que 45 mg, menos do que 40 mg, menos do que 35 mg, menos do que 30 mg, menos do que 25 mg, menos do que 20 mg, menos do que 15 mg, ou menos do que 10 mg. Em uma modalidade, a dose reduzida compreende cerca de 40 mg, cerca de 35 mg, cerca de 30 mg, cerca de 25 mg, cerca de 20 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 10 mg de minociclina.

[267] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina.

[268] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida

compreende cerca de 20 mg até cerca de 40 mg de minociclina.

[269] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende cerca de 20 mg de minociclina.

[270] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende cerca de 30 mg de minociclina.

[271] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende cerca de 40 mg de minociclina.

[272] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma eficácia equivalente, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[273] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo

necessitado, em que a referida administração resulta em eficácia aumentada, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[274] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende menos do que 45 mg de minociclina.

[275] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 10 mg ou cerca de 40 mg de minociclina.

[276] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg de minociclina.

[277] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do

indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 30 mg de minociclina.

[278] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 40 mg de minociclina.

[279] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz ou eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende menos do que 45 mg de minociclina.

[280] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 10 mg ou cerca de 40 mg de minociclina.

[281] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente

pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg de minociclina.

[282] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 30 mg de minociclina.

[283] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende a seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende menos do que cerca de 40 mg de minociclina.

[284] Ainda em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende:

(a) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg, cerca de 30 mg ou cerca de 40 mg de minociclina; ou

(b) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de

doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg, cerca de 30 mg, ou menos do que cerca de 40 mg de minociclina.

[285] Ainda em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea em um indivíduo necessitado, que compreende:

(c) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é ineficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg, cerca de 30 mg ou cerca de 40 mg de minociclina; ou

(d) seleção do indivíduo para o qual o tratamento com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina é eficaz, e administração de uma composição farmacêutica oral que compreende cerca de 20 mg, cerca de 30 mg ou cerca de 40 mg de minociclina.

[286] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração plasmática desejada de minociclina para o tratamento da afecção cutânea inflamatória.

[287] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de lesões inflamatórias por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração no fluido intersticial desejada de

minociclina para o tratamento das referidas lesões inflamatórias.

[288] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração plasmática desejada de minociclina para o tratamento da referida rosácea.

[289] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração no fluido intersticial desejada de minociclina para o tratamento da referida rosácea.

[290] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração plasmática desejada de minociclina para o tratamento de a referida acne.

[291] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida fornece concentração no fluido intersticial suficiente de minociclina para o tratamento de a referida acne.

[292] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina para fornecer uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina para o tratamento da referida rosácea.

[293] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida dose reduzida compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina para fornecer uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina para o tratamento da referida rosácea.

[294] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração aos indivíduos resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma no dia 1:

(a) C_{maxP} de cerca de 55 ng/ml até cerca de 450 ng/ml;

(b) AUC_{0-tP} de cerca de 830 ng*h/ml até cerca de 4.080 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgP} de cerca de 30 ng/ml até cerca de 215 ng/ml.

[295] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração aos indivíduos resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial no dia 1:

(a) C_{maxIF} de cerca de 14 ng/ml até cerca de 150 ng/ml;

(b) AUC_{0-tIF} de cerca de 250 ng*h/ml até cerca de 1.625 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgIF} de cerca de 5 ng/ml até cerca de 75 ng/ml.

[296] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração aos indivíduos resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP} de cerca de 70 ng/ml até cerca de 440 ng/ml;

(b) AUC_{0-tSSP} de cerca de 830 ng*h/ml até cerca de 4.550 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgSSP} de cerca de 40 ng/ml até cerca de 245 ng/ml.

[297] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea que compreende a administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração aos indivíduos resulta em pelo menos

um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$ de cerca de 15 ng/ml até cerca de 150 ng/ml;

(b) $AUC_{0-tSSIF}$ de cerca de 375 ng*h/ml até cerca de 1.845 ng*h/ml; ou

(c) $C_{avgSSIF}$ de cerca de 8 ng/ml até cerca de 90 ng/ml.

[298] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma no dia 1:

(a) C_{maxP} de cerca de 110 ng/ml até cerca de 150 ng/ml;

(b) AUC_{0-tP} de cerca de 1210 ng*h/ml até cerca de 1.625 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgP} de cerca de 60 ng/ml até cerca de 85 ng/ml.

[299] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial no dia 1:

(a) C_{maxIF} de cerca de 37 ng/ml até cerca de 60 ng/ml;

(b) AUC_{0-tIF} de cerca de 500 ng*h/ml até cerca de 680 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgIF} de cerca de 22 ng/ml até cerca de 30 ng/ml.

[300] Em outra modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP} de cerca de 140 ng/ml até cerca de 190 ng/ml;

(b) AUC_{0-tSSP} de cerca de 1660 ng*h/ml até cerca de 2245 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgSSP} de cerca de 80 ng/ml até cerca de 110 ng/ml.

[301] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$ de cerca de 52 ng/ml até cerca de 70 ng/ml;

(b) $AUC_{0-tSSIF}$ de cerca de 745 ng*h/ml até cerca de 1010 ng*h/ml; ou

(c) $C_{avgSSIF}$ de cerca de 32 ng/ml até cerca de 43 ng/ml.

[302] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma no dia 1:

(a) C_{maxP} de cerca de 224 ng/ml até cerca de 330 ng/ml;

(b) AUC_{0-tP} de cerca de 2215 ng*h/ml até cerca de 3107 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgP} de cerca de 90 ng/ml até cerca de 120 ng/ml.

[303] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial no dia 1:

(a) C_{maxIF} de cerca de 70 ng/ml até cerca de 95 ng/ml;

(b) AUC_{0-tIF} de cerca de 900 ng*h/ml até cerca de 1215 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgIF} de cerca de 40 ng/ml até cerca de 50 ng/ml.

[304] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP} de cerca de 215 ng/ml até cerca de 290 ng/ml;

(b) AUC_{0-tSSP} de cerca de 2525 ng*h/ml até cerca de 3415 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgSSP} de cerca de 140 ng/ml até cerca de 180 ng/ml.

[305] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos

seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$ de cerca de 80 ng/ml até cerca de 110 ng/ml;

(b) $AUC_{0-tSSIF}$ de cerca de 1025 ng*h/ml até cerca de 1385 ng*h/ml; ou

(c) $C_{avgSSIF}$ de cerca de 50 ng/ml até cerca de 65 ng/ml.

[306] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma no dia 1:

(a) C_{maxP} de cerca de 325 ng/ml até cerca de 440 ng/ml;

(b) AUC_{0-tP} de cerca de 3115 ng*h/ml até cerca de 4.080 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgP} de cerca de 160 ng/ml até cerca de 215 ng/ml.

[307] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial no dia 1:

(a) C_{maxIF} de cerca de 95 ng/ml até cerca de 150 ng/ml;

(b) AUC_{0-tIF} de cerca de 1200 ng*h/ml até cerca de 1.625 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgIF} de cerca de 55 ng/ml até cerca de 75 ng/ml.

[308] Em outra modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP} de cerca de 285 ng/ml até cerca de 410 ng/ml;

(b) $AUC_{0\text{-}tSSP}$ de cerca de 3365 ng*h/ml até cerca de 4.550 ng*h/ml; ou

(c) C_{avgSSP} de cerca de 175 ng/ml até cerca de 245 ng/ml.

[309] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$ de cerca de 105 ng/ml até cerca de 145 ng/ml;

(b) $AUC_{0\text{-}tSSIF}$ de cerca de 1365 ng*h/ml até cerca de 1.845 ng*h/ml; ou

(c) $C_{avgSSIF}$ de cerca de 65 ng/ml até cerca de 90 ng/ml.

[310] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}:C_{maxP}) de pelo menos cerca de 30% menor, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de

doxiciclina.

[311] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}: C_{maxP}) de pelo menos cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45% ou cerca de 50% menor, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[312] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por cerca de 3 semanas ou menos, exibe concentração plasmática média (C_{maxSSP}) de pelo menos cerca de 20% menor, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[313] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração por cerca de 3 semanas ou menos, exibe concentração plasmática média (C_{maxSSP}) de pelo menos cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 35% ou cerca de 40% menor, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[314] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{max}/D de cerca de 5 ng/ml/mg até cerca de 11 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-t}/D de cerca de 60 ng/ml/mg até cerca de 102 ng/ml/mg.

[315] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP}/D de cerca de 5 ng/ml/mg até cerca de 12 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tSSP}/D de cerca de 60 ng/ml/mg até cerca de 114 ng/ml/mg.

[316] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxP}/D de cerca de 5,5 ng/ml/mg até cerca de 7,5 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tP}/D de cerca de 60 ng/ml/mg até cerca de 80 ng/ml/mg.

[317] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP}/D de cerca de 7 ng/ml/mg até cerca de 9,5 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tSSP}/D de cerca de 80 ng/ml/mg até cerca de 112 ng/ml/mg.

[318] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(c) C_{maxP}/D de cerca de 8,3 ng/ml/mg até cerca de 10,8 ng/ml/mg; ou

(d) AUC_{0-tP}/D de cerca de 75 ng/ml/mg até cerca de 100 ng/ml/mg.

[319] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que

compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(c) C_{maxSSP}/D de cerca de 7 ng/ml/mg até cerca de 9,5 ng/ml/mg; ou

(d) AUC_{0-tSSP}/D de cerca de 85 ng/ml/mg até cerca de 112 ng/ml/mg.

[320] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxP}/D de cerca de 8 ng/ml/mg até cerca de 11 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tP}/D de cerca de 75 ng/ml/mg até cerca de 102 ng/ml/mg.

[321] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP}/D de cerca de 7,2 ng/ml/mg até cerca de 9,6 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tSSP}/D de cerca de 84 ng/ml/mg até cerca de 114 ng/ml/mg.

- C_{max}/D - 10-40 mg no fluido intersticial no dia 1 e no estado de equilíbrio

[322] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de minociclina de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) C_{maxIF}/D de cerca de 1,8 ng/ml/mg até cerca de 3 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tIF}/D de cerca de 25 ng/ml/mg até cerca de 40 ng/ml/mg.

[323] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de minociclina de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$/D de cerca de 1,3 ng/ml/mg até cerca de 3,6 ng/ml/mg; ou

(b) $AUC_{0-tSSIF}$/D de cerca de 34 ng/ml/mg até cerca de 46 ng/ml/mg.

[324] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea

por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) C_{maxIF}/D de cerca de 1,8 ng/ml/mg até cerca de 2,4 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tIF}/D de cerca de 25 ng/ml/mg até cerca de 34 ng/ml/mg.

[325] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$/D de cerca de 2,6 ng/ml/mg até cerca de 3,5 ng/ml/mg; ou

(b) $AUC_{0-tSSIF}$/D de cerca de 37 ng/ml/mg até cerca de 50 ng/ml/mg.

[326] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(c) C_{maxIF}/D de cerca de 2,3 ng/ml/mg até cerca de 3,0 ng/ml/mg; ou

(d) AUC_{0-tIF}/D de cerca de 30 ng/ml/mg até cerca de 40 ng/ml/mg.

[327] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(c) $C_{maxSSIF}$/D de cerca de 2,6 ng/ml/mg até cerca de 3,5 ng/ml/mg; ou

(d) $AUC_{0-tSSIF}$/D de cerca de 36 ng/ml/mg até cerca de 44 ng/ml/mg.

[328] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) C_{maxIF}/D de cerca de 2,3 ng/ml/mg até cerca de 3,1 ng/ml/mg; ou

(b) AUC_{0-tIF}/D de cerca de 30 ng/ml/mg até cerca de 40 ng/ml/mg.

[329] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg de minociclina a um indivíduo necessitado, mediante administração oral por cerca de 3

semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de fluido intersticial:

(a) $C_{maxSSIF}$/D de cerca de 2,6 ng/ml/mg até cerca de 3,6 ng/ml/mg; ou

(b) $AUC_{0-tSSIF}$/D de cerca de 34 ng/ml/mg até cerca de 46 ng/ml/mg.

[330] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória ou lesões inflamatórias que resultam de um ou mais de rosácea, acne vulgar, dermatite atópica, foliculite, dermatite perioral, fotodano, ceratose actínica, psoríase, tratamento de feridas crônicas, escaras de decúbito, ceratose pilar, cicatrizes, incluindo cicatrizes cirúrgicas e de acne, cistos sebáceos, dermatoses inflamatórias, hiperpigmentação pós-inflamatória, xerose, prurido, líquen plano, prurigo nodular, eczema ou brotoeja.

[331] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida rosácea é uma rosácea pápulo-pustular, acne rosácea, uma rosácea eritemato-telangiectásica, uma rosácea fimatosa, uma rosácea ocular, uma acne rosácea, um pioderma facial, uma rosácea conglobata, uma rosácea leve, uma rosácea moderada, uma rosácea severa, uma rosácea leve a moderada, ou uma rosácea moderada a severa.

[332] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de

minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida acne é acne vulgar, acne cística, acne atrófica, acne por brometo, acne por cloro, acne conglobata, acne cosmética, acne detergicans, acne epidêmica, acne estival, acne fulminante, acne por halogênio, acne indurata, acne por iodeto, quelóide por acne, acne mecânica, acne papulosa, acne por pomada, acne pré-menstrual, acne pustulosa, acne escorbútica, acne scrofulosorum, acne urticata, acne varioliforme, acne venenata, acne propiônica, acne escoriada, acne por gram-negativo, acne por esteróide e acne nódulo-cística.

[333] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida rosácea é caracterizada por lesões inflamatórias.

[334] Em outro aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida rosácea é caracterizada por pápulas, pústulas e/ou nódulos.

[335] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a afecção cutânea inflamatória inclui rosácea.

[336] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma

afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a afecção cutânea inflamatória é selecionada do grupo que consiste em uma rosácea pápulo-pustular, uma rosácea eritemato-telangiectásica, uma rosácea fimatosa ou uma rosácea ocular, uma acne rosácea, um pioderma facial, uma rosácea conglobata, uma rosácea leve, uma rosácea moderada, uma rosácea severa, uma rosácea leve a moderada, e uma rosácea moderada a severa.

[337] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a afecção cutânea inflamatória inclui acne.

[338] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduziu significantemente a severidade de rosácea, comparada com a severidade de rosácea antes do tratamento.

[339] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduziu significantemente a severidade de rosácea, comparada com a severidade de rosácea antes do tratamento, e em que a referida severidade da rosácea é avaliada com o uso da escala de IGA.

[340] Em um aspecto das modalidades acima, o método de

tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz significantemente a pontuação da IGA, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[341] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz significantemente a pontuação da IGA, comparada com a pontuação da IGA da composição de placebo.

[342] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos um grau, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[343] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos um grau, comparada com a pontuação da IGA da composição de placebo.

[344] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos um grau, comparada com a pontuação da IGA cerca de 1-16 semanas antes do tratamento.

[345] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração resulta em eficácia aumentada, como avaliada pela pontuação da IGA, em pelo menos cerca de 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%,

55%, 60%, 65%, 70% ou 75% dos indivíduos, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[346] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração resulta em eficácia aumentada, como avaliada pela pontuação da IGA, em pelo menos cerca de 15% dos indivíduos, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[347] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração resulta em eficácia aumentada, como avaliada pela pontuação da IGA, em pelo menos cerca de 30% dos indivíduos, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

[348] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos um grau, comparada com a pontuação da IGA de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[349] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA até uma extensão igual ou maior, comparada com a administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[350] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 20 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA até uma extensão igual ou maior, comparada

com a administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[351] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg a 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 75% ou cerca de 100%, comparada com a pontuação da IGA de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[352] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos cerca de 25%, comparada com a pontuação da IGA de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[353] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 75% ou cerca de 100%, comparada com a pontuação da IGA de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[354] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação da IGA do indivíduo por pelo menos cerca de 25%, comparada com a pontuação da IGA de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[355] Em um aspecto das modalidades acima, o método de

tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduziu significantemente a severidade de rosácea, comparada com a severidade de rosácea antes do tratamento, e em que a referida severidade da rosácea é avaliada por contagem de um número de lesões inflamatórias.

[356] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz significantemente o número de lesões inflamatórias, comparadas com as lesões inflamatórias antes do tratamento.

[357] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz significantemente o número de lesões inflamatórias, comparadas com as lesões inflamatórias da composição de placebo.

[358] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[359] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 15%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[360] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 30%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[361] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de uma dose reduzida de minociclina, em que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 50%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

[362] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz significantemente a pontuação do número de lesões inflamatórias até uma extensão igual ou maior, comparada com a administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[363] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 20 mg de minociclina, em que a referida administração reduz a pontuação do número de lesões inflamatórias até uma extensão igual ou maior, comparada com a administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[364] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos

cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 75% ou cerca de 100%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[365] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 50%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[366] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 75%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[367] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 30 mg até cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 100%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[368] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 75% ou cerca de 100%, comparado com um número de

lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[369] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 50%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[370] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 75%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[371] Em um aspecto das modalidades acima, o método de tratamento de rosácea por administração de cerca de 40 mg de minociclina, em que a referida administração reduz as lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 100%, comparado com um número de lesões inflamatórias de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

[372] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[373] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que

compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[374] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de acne por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[375] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 40 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[376] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 35 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[377] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 30 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[378] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que

compreende cerca de 25 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[379] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 20 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[380] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 15 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[381] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende cerca de 10 mg dose de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente.

[382] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada uma vez ao dia.

[383] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada uma vez ao dia.

[384] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada duas vezes ao dia.

[385] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada duas vezes ao dia.

[386] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido é administrada com ou sem alimento.

[387] Em outra modalidades, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada com ou sem alimento.

[388] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica oral que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que o referido método fornece um regime de dosagem independente do peso corporal para minociclina.

[389] Em um aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêutica eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg a um indivíduo necessitado, em que a referida composição é administrada oralmente na

forma de comprimidos orais, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão, xarope e semelhantes.

[390] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende minociclina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta a um indivíduo necessitado, e medição da concentração plasmática e/ou da concentração no fluido intersticial de minociclina no indivíduo.

[391] Como será reconhecido por aqueles habilitados skill na técnica, dependendo das circunstâncias, a concentração plasmática e/ou a concentração no fluido intersticial de minociclina podem ser medidas diariamente, mais do que diariamente, ou menos do que diariamente, durante um esquema completo do tratamento ou uma porção de um esquema de tratamento do indivíduo. Em algumas modalidades, por exemplo, o indivíduo pode ser medido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 semanas.

[392] Em algumas modalidades, o método pode envolver o monitoramento de medições até um momento em que a concentração máxima no plasma e/ou no fluido intersticial no estado de equilíbrio de minociclina seja obtida e mantida por um período de tempo definido. Em algumas modalidades, se um estado de equilíbrio de minociclina é obtido e mantido por um período de tempo definido, a dose de minociclina pode ser mentida pela duração do esquema de tratamento.

[393] Em algumas modalidades, o método pode envolver a identificação da concentração plasmática máxima no estado de

equilíbrio. Em algumas modalidades, o método pode ainda envolver a determinação de se a concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio é, no máximo, cerca de 500 ng/ml.

[394] Como será reconhecido por aqueles habilitados skill na técnica, dependendo das circunstâncias, pode ser benéfico utilizar a concentração plasmática e/ou a concentração no fluido intersticial de minociclina para determinar diversos parâmetros. Por exemplo, em algumas modalidades, pode ser útil calcular o índice de flutuação, como definido nesse relatório descritivo. Em algumas modalidades, pode ser útil monitorar o índice de flutuação. Em algumas modalidades, pode ser útil determinar se o índice de flutuação é de aproximadamente 1,0. Em algumas modalidades, pode ser útil calcular qualquer variação no índice de flutuação desde um primeiro ponto do tempo durante o tratamento até um ou mais pontos do tempo adicionais durante o tratamento. Em algumas modalidades, pode ser útil determinar se a variação no índice de flutuação é menor do que cerca de 30, 20 ou 10%.

[395] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a uma composição farmacêutica que compreende minociclina para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo necessitado, em que a referida composição está na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão ou xarope oral.

[396] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a uma composição farmacêutica que compreende minociclina para o tratamento de rosácea em um indivíduo

necessitado, em que a referida composição está na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão ou xarope oral.

[397] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a uma composição farmacêutica que compreende minociclina para o tratamento de acne em um indivíduo necessitado, em que a referida composição está na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, minicomprimidos, péletes, grânulos, pó, suspensão ou xarope oral.

[398] Em um aspecto da modalidade acima, a composição farmacêutica de minociclina está na forma de composições do tipo matriz, em que minociclina está distribuída uniformemente na matriz de um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[399] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica de minociclina está na forma de um sistema de retenção gástrica, em que o referido sistema é projetado para reter no estômago por tempo prolongado e de liberar minociclina na parte superior do trato gastrintestinal (GI). Diferentes abordagens ou sistemas para prolongar o tempo de residência gástrico incluem sistemas mucoadesivos ou bioadesivos, sistemas de alta densidade, sistemas passíveis de expansão ou intumescimento e sistemas de liberação flutuante de fármacos, incluindo sistemas de geração de gás.

[400] Ainda em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica de minociclina está na forma de sistema osmótico de liberação de fármacos, em que o referido sistema compreende camada de minociclina com polímero expansível em água (osmógeno) e uma camada expansível.

[401] Em outro aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica de minociclina está na forma de uma composição de liberação modificada, em que a referida composição compreende uma porção de liberação imediata (IR) e/ou uma porção de liberação estendida (ER) que contêm minociclina com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[402] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende uma porção de liberação imediata (IR) e/ou uma porção de liberação estendida (ER) que contêm minociclina com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[403] Em um aspecto das modalidades acima, a composição farmacêutica do presente pedido compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado.

[404] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 0 até cerca

de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[405] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[406] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[407] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 30 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 70 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[408] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 25 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 75 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[409] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina;

e a referida composição compreende (i) cerca de 20 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 80 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[410] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 40 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 60 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[411] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 50 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 50 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[412] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está

relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 60 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 40 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[413] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 70 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 30 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[414] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina;

e a referida composição compreende (i) cerca de 75 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 25 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[415] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 500 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 80 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 20 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[416] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 0 até cerca de 100 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[417] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 30 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 70 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[418] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 25 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 75 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[419] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no

estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 40 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 60 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[420] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 20 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 80 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[421] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 50 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 50 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[422] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 70 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 30 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[423] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 75 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 25 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[424] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no

estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 80 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 20 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[425] Ainda em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um método de tratamento de rosácea por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração resulta em uma concentração máxima no fluido intersticial no estado de equilíbrio de, no máximo, cerca de 200 ng/ml de minociclina; e a referida composição compreende (i) cerca de 60 por cento de minociclina em uma porção de liberação imediata (IR); (ii) cerca de 40 por cento de minociclina em uma porção de liberação estendida (ER); e (iii) um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis

[426] Em um aspecto das modalidades acima, as porções de liberação imediata (IR) e/ou de liberação estendida (ER) estão presentes na forma de um grânulo, pélete, microesfera, esférula, minicomprimido, pó e semelhantes, ou misturas destes.

[427] Em uma modalidade, o presente pedido está relacionado a um processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de minociclina.

[428] Em outra modalidade, o presente pedido está relacionado a um processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente

eficaz de uma dose de minociclina de menos do que 45 mg, em que a referida composição é administrada oralmente.

[429] Em outro aspecto das modalidades acima, o processo envolve métodos convencionais para a preparação de uma composição farmacêutica oral que incluem, sem limitação, granulação úmida ou seca, usando granulador de leito fluidificado ou granulador com misturador de alto cisalhamento, compressão direta, extrusão-esferonização, granulação/extrusão por fusão, secagem por atomização, congelamento por aspersão, secagem por congelamento, ou qualquer outro processo convencional conhecido na técnica.

[430] Em um aspecto das modalidades acima, o processo envolve o revestimento ou estratificação de minociclina sobre núcleos inertes com materiais de revestimento ou estratificação que compreendem minociclina e/ou outros excipientes farmacêuticos adequados como, por exemplo, aglutinantes, plastificantes ou desintegrantes sobre os núcleos inertes.

[431] O processo de revestimento ou estratificação inclui qualquer método conhecido na técnica como, por exemplo, sem limitação, por atomização de uma suspensão ou dispersão do referido material de revestimento que compreende minociclina em um equipamento de caldeira ou leito fluidificado de revestimento convencional (por exemplo, um Wurster ou Glatt), seguido por secagem dos núcleos. Alternativamente, os referidos materiais de revestimento também podem ser aplicados por revestimento de pó, no qual os núcleos são mantidos em um estado pegajoso, uma mistura de material de revestimento é adicionada continuamente ou periodicamente, de modo a aderir aos núcleos pegajosos,

seguido por secagem dos núcleos revestidos, quando o revestimento desejado à obtido.

[432] O termo "núcleo inerte", como usado nesse relatório descritivo, se refere a um substrato inerte farmaceuticamente aceitável que é rotineiramente usado na técnica de formulação que inclui, sem limitação, pó ou um multiparticulado como, por exemplo, um grânulo, um pélete, uma microesfera, uma esférula, uma pérola, uma microcápsula, uma miliesfera, uma nanocápsula, uma nanoesfera, uma microesfera ou um minicomprimido, que compreende pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que compreende material hidrossolúvel, insolúvel em água, expansível em água ou não expansível em água como, por exemplo, amido, açúcar, celulose microcristalina, gomas vegetais, ceras e semelhantes.

[433] Os núcleos inertes também podem ser preparados com as técnicas conhecidas por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, granulação úmida, granulação seca ou extrusão-esferonização e semelhantes. Os núcleos inertes possuem um tamanho de diâmetro na faixa de cerca de 125 até cerca de 600 mícrons.

[434] Solventes adequados usados na preparação de solução de minociclina são selecionados, sem limitação, de água, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, diclorometano, acetona, álcool absoluto e semelhantes. ou misturas destes.

[435] Exemplos adequados de aglutinantes que podem ser usados no presente pedido incluem, sem limitação, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinil pirrolidona, álcool

polivinílico, propileno glicol, amido pré-gelatinizado, óxidos como, por exemplo, óxido de polietileno e semelhantes, ou misturas destes. Os aglutinantes podem ser uma combinação de dois ou mais, por exemplo, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Os aglutinantes usados no presente pedido possuem uma viscosidade de cerca de 5 centipoise até cerca de 15 centipoise.

[436] Em outro aspecto das modalidades acima, a porção de liberação estendida (ER) é preparada por revestimento da porção de liberação imediata (IR) com um ou mais polímeros de modificação da liberação.

[437] Em outro aspecto das modalidades acima, o presente pedido está relacionado a um processo de preparação de uma composição farmacêutica de minociclina que compreende uma porção de liberação estendida (ER), em que a camada de revestimento da ER possui uma espessura de, no máximo, 200 µm.

[438] Exemplos adequados de polímeros de modificação da liberação que podem ser usados no presente pedido incluem, sem limitação, celuloses ou éteres de celulose com alquil não substituído como, por exemplo, etilcelulose; e celuloses ou éteres de celulose com alquil substituído como, por exemplo, hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses como, por exemplo, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose e carboximetilcelulose; polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico como, por exemplo, metilmetacrilato, etoxietilmetacrilatos, etilacrilato, copolímero de aminoalquilmetacrilato, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros

de poliacrilamida e glicidil metacrilato; óxidos de polialquileno como, por exemplo, óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno; álcoois polivinílicos, gomas, resinas sintéticas e semelhantes, ou misturas destes. Os polímeros de modificação da liberação podem estar presentes em quantidades que variam de cerca de 5% até cerca de 45% p/p da composição.

[439] Em outra modalidade, a composição farmacêutica de minociclina do presente pedido pode compreender um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis selecionados de lubrificantes, glidantes, agentes antipegajosidade, plastificantes, desintegrantes ou agentes opacificantes e semelhantes, ou misturas destes.

[440] O lubrificante, glidante ou agente antipegajosidade pode ser usado de forma intercambiável na composição do presente pedido e são selecionados, sem limitação, de estearatos metálicos como, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco; ácido esteárico, óleo vegetal hidrogenado, óleo de mamona hidrogenado, palmitoestearato de glicerila, behenato de glicerila, polietileno glicóis, amido de milho, estearil fumarato de sódio, benzoato de sódio, óleo mineral, talco, dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido, fosfato de cálcio tribásico e semelhantes, ou misturas destes. A quantidade desses agentes pode variar de cerca de 0,1% p/p até cerca de 10% p/p da composição.

[441] Os plastificante usados na composição farmacêutica do presente pedido podem ser usados na camada de revestimento

para aumentar a flexibilidade e potência do revestimento/camada, e um plastificante adequado pode ser selecionado, sem limitação, de propileno glicol, polietileno glicol, citrato de trietila, citrato de acetil-trietila, ftalato de dietila, ftalato de dibutila, sebacato de dibutila, citrato de tributila ou misturas destes. O plastificante pode estar presente em quantidades que variam de cerca de 0,1% até cerca de 20% p/p da composição.

[442] O desintegrante usado na composição farmacêutica do presente pedido pode ser selecionado, sem limitação, de crospovidona, amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica, croscarmelose potássica, croscarmelose cálcica, carboximetilcelulose, amido pré-gelatinizado, carboximetil amido e semelhantes, ou misturas destes. O desintegrante pode estar presente em uma quantidade de 1% a 20% por peso da composição.

[443] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de minociclina de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e/ou ER com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[444] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção

de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e/ou ER com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[445] Em um aspecto das modalidades acima, o processo compreende a combinação das porções IR e ER em uma proporção de cerca de 0:100, cerca de 10:90, cerca de 20:80, cerca de 30:70, cerca de 40:60, cerca de 50:50, cerca de 60:40, cerca de 70:30, cerca de 75:25, cerca de 80:20, cerca de 90:10 ou cerca de 100:0.

[446] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e/ou ER em uma proporção de cerca de 0:100 até cerca de 100:0 com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[447] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e ER em uma proporção de cerca de 20: 80 com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[448] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e ER em uma proporção de cerca de 25: 75 com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[449] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção de liberação imediata (IR); e/ou (ii) preparação de uma porção de liberação estendida (ER); (iii) combinação das porções IR e ER em uma proporção de cerca de 30: 70 com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e (iv) enchimento da mistura de (iii) em uma cápsula ou compactação em um comprimido.

[450] Em um aspecto das modalidades acima, o presente processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende uma dose de menos do que 45 mg de minociclina compreende as etapas de: (i) preparação de uma porção intragranular; e/ou (ii) preparação de uma porção extragranular; (iii) misturação de (i) e (ii) com excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, (iv) compressão da mistura de (iii) em um comprimido; e (v) opcionalmente, revestimento do comprimido de (iv) usando um material de revestimento adequado.

[451] Em uma modalidade, a composição farmacêutica que compreende minociclina também pode ser co-administrada (simultaneamente ou seqüencialmente) com um ou mais agentes farmacêuticos de valor na forma de formas de dosagem disponíveis comercialmente ou que podem ser desenvolvidos em formas de dosagem adequadas farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória ou condições de doença relacionadas.

[452] Em outra modalidade, a composição farmacêutica que compreende minociclina pode ser submetida a estudos de dissolução em 500 ml de líquido gástrico simulado, pH 2,1, tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8, com aparelho USP Tipo I em uma velocidade de 100 rpm e 37°C até 3 horas.

[453] Exemplos dos agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados são selecionados, sem limitação, de antibióticos sistêmicos e tópicos como, por exemplo, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, metronidazol, eritromicina e clindamicina; ou retinóides como, por exemplo, tretinoína (vitamina A ou ácido retinóico), isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico), acitretina e semelhantes, ou uma misturas destes.

[454] O presente pedido é ainda ilustrado pelos exemplos que são fornecidos meramente para serem exemplares da composição farmacêutica descrita acima e não limitam o escopo do pedido. Certas modificações e equivalentes serão evidentes para aqueles habilitados na técnica e visam ser incluídos dentro do escopo do presente pedido. A presente invenção é ilustrada abaixo por referência aos exemplos seguintes. No entanto, aqueles habilitados na técnica observarão que os métodos específicos e resultados

discutidos são meramente ilustrativos da presente invenção, e não devem ser considerados como limitantes do pedido. Os exemplos seguintes podem incluir uma compilação de dados que são representativos de dados reunidos em vários momentos durante a evolução do desenvolvimento e experimentação relacionados com a presente invenção.

EXEMPLOS

[455] Exemplo 1-5:

[456] Foram preparadas composições farmacêuticas incluindo 40 mg, 30 mg, 20 mg ou 10 mg de minociclina. Detalhes adicionais em relação às composições exemplares usadas para esses exemplos não limitantes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Composição	**(% p/p)**				
	Ex. - 1 (equivalente a 40 mg de Minociclina)	**Ex. - 2 (equivalente a 30 mg de Minociclina)**	**Ex. - 3 (equivalente a 20 mg de Minociclina)**	**Ex. - 4 (equivalente a 10 mg de Minociclina)**	**Ex. - 5 (equivalente a 40 mg de Minociclina)**
Carregamento de fármaco					
Núcleo inerte	25,6	25,6	25,6	25,6	---
Cloridrato de minociclina	24,9	24,9	24,9	24,9	24,9
Hidroxipropil celulose	10,4	10,4	10,4	10,4	---
Hidroxipropil metilcelulose					
Celulose microcristalina	---	---	---	---	41,05

Polietileno glicol 400	1,3	1,3	1,3	1,3	---
Talco	3,6	3,6	3,6	3,6	---
Água	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Revestimento de barreira					
Hidroxipropil metilcelulose	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Polietileno glicol 400	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
Talco	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Água	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Revestimento de modificação da liberação					
Etilcelulose	9,24	9,24	9,24	9,24	9,24
Hidroxipropil metilcelulose	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Trietil citrato	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92
Talco	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
Álcool isopropílico	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Água	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Revestimento superior externo					
Hidroxipropil metilcelulose	7,48	7,48	7,48	7,48	7,48
Polietileno glicol 400	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Talco	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24

Água	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Lubrificação					
Porções superiores externas revestidas	80,4	80,4	80,4	80,4	80,4
Porções de barreira revestidas	17,6	17,6	17,6	17,6	17,6
Talco	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96
Total	100	100	100	100	100

Procedimento:

[457] Composições exemplares podem ser preparadas usando o procedimento seguinte:

a. Com relação às composições exemplares 1-4, como apresentadas na Tabela 1, uma dispersão de fármaco foi preparada por misturação de cloridrato de minociclina, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polietileno glicol e talco em água e estratificada sobre o núcleo inerte para obter péletes carregados com fármaco.

b. Com relação à composição exemplar 5, como apresentada na Tabela 1, fármaco e celulose microcristalina foram granulados de forma úmida. A massa úmida foi então extrusada e os extrusados foram esferonizados para preparar péletes de fármaco.

c. Uma solução de revestimento de barreira foi preparada por dissolução de hidroxipropilmetilcelulose, seguido por adição de polietileno glicol e talco com agitação.

d. Uma solução de revestimento de modificação da

liberação foi preparada por dissolução da quantidade necessária de etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose em álcool isopropílico, seguido por adição de citrato de trietila.

e. Uma porção de liberação imediata (IR) foi preparada por revestimento da solução de revestimento de barreira como preparada na etapa (c) sobre uma porção carregada de fármaco da etapa (a) ou etapa (b).

f. Uma porção de liberação estendida (ER) foi preparada por revestimento da solução de revestimento de modificação da liberação como preparada na etapa (d) sobre a porção carregada de fármaco da etapa (a) ou etapa (b), seguido por um revestimento superior externo ou de vedação.

g. Quantidades necessárias das porções superiores externas revestidas e das porções de barreira revestidas foram misturadas com talco e preenchidas em cascas vazias de cápsula gelatina rígida de um tamanho necessário e embaladas e uma garrafa farmacêutica de armazenamento adequada.

[458] Exemplo 6:

[459] Uma composição farmacêutica exemplar que compreende minociclina foi preparada como apresentada na Tabela 2.

Tabela 2

Composição	**% p/p**
Porção carregada de fármaco - 1	
Cloridrato de minociclina (equivalente a 40 mg de Minociclina)	5,3
Celulose microcristalina	10,6
Hidroxipropilcelulose LF	0,3

Óxido de polietileno	0,5
Croscarmelose sódica	0,3
Estearil fumarato de sódio	0,001
Porção de modificação da liberação e bioadesiva carregada de fármaco - 2	
Cloridrato de minociclina	16,0
Celulose microcristalina	13,3
Hidroxipropilmetilcelulose	13,3
Óxido de polietileno	39,9
Croscarmelose sódica	0,5
Estearil fumarato de sódio	0,026
Total	100,0

Procedimento:

[460] Composições exemplares podem ser preparadas usando o procedimento seguinte:

a. As quantidades observadas de cloridrato de minociclina, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, óxido de polietileno e croscarmelose sódica foram peneiradas através de uma peneira adequada.

b. A mescla da etapa (a) foi lubrificada usando estearil fumarato de sódio para preparar a porção bioadesiva.

c. As quantidades necessárias de cloridrato de minociclina, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, óxido de polietileno e croscarmelose sódica foram peneiradas através de uma peneira adequada.

d. A mescla da etapa (c) foi lubrificada usando estearil fumarato de sódio para preparar a porção de modificação da liberação.

e. A mescla lubrificada da etapa (b) foi comprimida no

topo da porção de modificação da liberação e bioadesiva carregada de fármaco em comprimidos bicamadas

[461] Exemplo 7-8:

[462] Foram preparadas composições farmacêuticas exemplares que compreendem minociclina como apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3

Composição	**% p/p**	
	Exemplo - 7	**Exemplo - 8**
Porção intragranular		
Cloridrato de minociclina (equivalente a 40 mg de Minociclina)	10,3	28,1
Celulose microcristalina	50,0	21,1
Óxido de polietileno	---	17,6
Hidroxipropilmetilcelulose	26,9	7,0
Álcool isopropílico: Água	Quantidade suficiente	Quantidade suficiente
Porção extragranular		
Celulose microcristalina	10,5	17,6
Dióxido de silício coloidal	0,8	1,1
Estearil fumarato de sódio	1,5	1,1
Revestimento superior externo		
Hidroxipropilmetilcelulose	---	4,6
Talco	---	1,4
Polietileno glicol	---	0,5
Água	---	q.s.
Total	100	100

Procedimento:

[463] Composições exemplares podem ser preparadas usando o procedimento seguinte:

a. As quantidades necessárias de cloridrato de minociclina, celulose microcristalina e/ou óxido de polietileno foram peneiradas através de uma peneira adequada.

b. As quantidades necessárias de celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e estearil fumarato de sódio foram peneiradas através de uma peneira adequada.

c. Uma solução de hidroxipropil metilcelulose foi preparada em uma mistura de álcool isopropílico e água.

d. A massa em pó da etapa (a) foi granulada com a solução da etapa (c).

e. Os grânulos da etapa (d) foram secos em uma secadora adequada e os grânulos secos são passados através de uma peneira adequada.

f. Exemplo 7: Os grânulos secos da etapa (e) foram lubrificados por misturação com a massa em pó da etapa (b) e compactados em comprimidos.

g. Exemplo 8: Os grânulos secos da etapa (e) foram lubrificados por misturação com a massa em pó da etapa (b) e compactados em comprimidos, seguido por revestimento com a composição de revestimento superior externo como mencionada nos Exemplos 1-5.

[464] Exemplo 9:

[465] Os parâmetros farmacocinéticos para composições farmacêuticas como mostradas nos Exemplos 1 e 3 foram estudados por utilização de um estudo farmacocinético aberto, de 6 coortes. O estudo foi realizado em um total de

24 indivíduos humanos saudáveis em 6 grupos, randomizados para receber uma dose única da composição dos Exemplos 1 e 3; e ORACEA® - cápsulas de 40 mg de doxiciclina oralmente. Os indivíduos receberam os tratamentos no dia 1, seguido por amostragem, e continuaram a auto-administrá-lo pelos 19 dias seguintes. No nível no estado de equilíbrio no dia 21, os indivíduos foram supervisionados quanto à dosagem, seguido por amostragem e liberados 24 horas mais tarde. A amostragem no plasma e fluido intersticial é realizada e os resultados são mostrados na Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7 e Tabela 8 seguintes.

Tabela 4 (Amostra de plasma)

Parâmetros	**Dia 1**			**Dia 21**		
	Ex.- 1	**Ex.- 3**	**ORACEA®**	**Ex.- 1**	**Ex.- 3**	**ORACEA®**
C_{max} (ng/ml)	382,83	130,68	405,86	337,74	164,46	701,85
C_{min} (ng/ml)	3,29	4,01	5,2	96,96	35,11	38,96
C_{avg} (ng/ml)	187,43	73,53	211	210,01	95,76	44,62
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	3549,64	1412,31	4377,52	3957,62	1953,92	6074,76
T_{max} (h)	1,75	1,75	1,75	1,50	1,50	1,50

Tabela 5 (Índice de flutuação no estado de equilíbrio na amostra de plasma)

Parâmetros	**Dia 21**								
	Ex.- 1			**Ex.- 3**			**ORACEA®**		
	Média	**DP***	**%CV**	**Média**	**DP**	**%CV**	**Média**	**DP**	**%CV**
C_{max} (ng/ml)	337,74	95,45	28,26	164,46	70,87	43,09	701,85	534,2	76,11
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	3957,62	1099	27,77	1953,92	645,8	33,05	6074,76	1980	32,59
Índice de flutuação**	1,15			1,35			1,51		

*DP - Desvio-padrão

** Índice de flutuação - $[(C_{max}-C_{min})/C_{avg}]$

Tabela 6 (Variações na amostra de plasma)

Parâmetros	% Variações desde o dia 1 até o dia 21		
	Ex.- 1	Ex.- 3	ORACEA®
C_{max} (ng/ml)	-12%	21%	42%
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	11%	28%	28%
Índice de flutuação	14%	57%	59%

Tabela 7 (Amostra de fluido Intersticial)

Parâmetros	Dia 1			Dia 21		
	Ex.- 1	Ex.- 3	ORACEA®	Ex.- 1	Ex.- 3	ORACEA®
C_{max} (ng/ml)	109,68	42,94	81,52	125,69	60,64	114,69
C_{min} (ng/ml)	2,8	1,2	0,8	39,9	16,4	33,3
C_{avg} (ng/ml)	63,6	26,3	49,5	76,9	37,1	26,6
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	1412,29	589,89	1088,55	1604,77	877,82	1573,63
T_{max} (h)	3,00	3,50	4,00	3,00	4,00	4,00

Tabela 8 (Proporção de amostras de fluido intersticial para amostras de plasma)

Parâmetros	Proporções de fluido intersticial para plasma (%)					
	Ex.- 1		Ex.- 2		ORACEA®	
	Dia 1	Dia 21	Dia 1	Dia 21	Dia 1	Dia 21
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	40	41	42	45	25	26
C_{avg} (ng/ml)	34	37	36	39	23	22

[466] Exemplo 10:

[467] As composições farmacêuticas com mostradas no Exemplo 1 e 3 foram estudadas em um estudo controlado multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, de 16 semanas, para avaliar a eficácia. Indivíduos, que tinham pelo menos 18 anos de idade, diagnosticados com rosácea pápulo-pustular foram randomizados para 4 grupos de tratamento diferentes (50 indivíduos cada em um dos grupos

1 a 4). Cada indivíduo foi alocado para um dos grupos de tratamento, que recebem uma dose única do Exemplo 1 (Grupo 1) e Exemplo 3 (Grupo 2); ORACEA® - cápsulas de 40 mg de doxiciclina (Grupo 3); e cápsulas de placebo (Grupo 4), oralmente por 16 semanas. As consultas dos indivíduos foram programadas na triagem, nível de base (dia 1) e 4, 8, 12 e 16 semanas.

[468] As avaliações clínicas de eficácia foram realizadas com base na proporção de indivíduos com 'sucesso do tratamento por IGA (redução no grau de IGA)' e redução na contagem total de lesões inflamatórias (soma de pápulas, pústulas e nódulos) desde o nível de base (dia 1) até 4, 8, 12 e 16 semanas. Os resultados são mostrados na Tabela 9 (IGA 'sucesso do tratamento), Tabela 10 (alteração na lesão inflamatória total), Tabela 11 (P valores) seguintes e na Figura 6, Figura 7, Figura 8.

Tabela 9

População de indivíduos	**'Sucesso do tratamento' por IGA N (%)**
Exemplo 1 N=53	35 (66,04%)
Exemplo 3 N=47	15 (31,91%)
ORACEA® N=48	16 (33,33%)
Placebo N=52	6 (11,54%)

Tabela 10

População de indivíduos	Alteração de pápulas em n° de lesões (DP*)	Alteração de pústulas em n° de lesões (DP*)	Alteração de nódulos em n° de lesões (DP*)	Alteração na lesão inflamatória total (DP)
Exemplo 1 N=53	-13,2 (7,94)	-5,8 (6,16)	-0,2 (0,48)	-19,2 (9,73)
Exemplo 3 N=47	-8,6 (9,10)	-4,0 (7,8)	-0,1 (0,50)	-12,7 (12,80)
ORACEA® N=48	-7,3 (11,44)	-3,0 (7,89)	-0,1 (0,62)	-10,5 (15,20)
Placebo N=52	-3,1 (7,92)	-4,3 (6,02)	0,2 (1,21)	-7,2 (10,06)

*DP – Desvio-padrão %

Tabela 11

Parâmetros	Valores P	
	'Sucesso do tratamento' por IGA	Alteração na lesão inflamatória total
Exemplo 1 vs. Placebo	<0,0001	<0,0001
Exemplo 3 vs. Placebo	0,0133	0,0246
Exemplo 1 vs. ORACEA®	0,0010	0,0004
Exemplo 1 vs. Exemplo 3	0,0007	0,0076
Exemplo 3 vs. ORACEA®	0,8828	0,3781

REIVINDICAÇÕES EMENDADAS

1. Método de preparação de uma composição farmacêutica oral para o tratamento de uma afecção cutânea inflamatória em um indivíduo necessitado, **caracterizado** por compreender a seleção e o fornecimento de minociclina na referida composição em uma dose equivalente ou reduzida, comparada com uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina, em que a referida composição fornece eficácia equivalente ou aumentada, comparada com a composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição compreende de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida afecção cutânea inflamatória é selecionada do grupo que consiste em: rosácea, acne, dermatite atópica, foliculite, dermatite perioral, fotodano, ceratose actínica, psoríase, tratamento de feridas crônicas, escaras de decúbito, ceratose pilar, cicatrizes cirúrgicas, cicatrizes de acne, cistos sebáceos, dermatoses inflamatórias, hiperpigmentação pós-inflamatória, xerose, prurido, líquen plano, prurigo nodular, eczema e brotoeja.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que a referida afecção cutânea inflamatória é rosácea.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que a referida rosácea é selecionada do grupo que consiste em: uma rosácea pápulo-pustular, uma rosácea eritemato-telangiectásica, uma rosácea

fimatosa, uma rosácea ocular, acne rosácea, a pioderma facial, uma rosácea conglobata, uma rosácea leve, uma rosácea moderada, uma rosácea severa, uma rosácea leve a moderada, e uma rosácea moderada a severa.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz a pontuação da IGA por pelo menos um grau, comparada com a pontuação da IGA antes do tratamento.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias do indivíduo por pelo menos cerca de 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 100%, comparado com o número de lesões inflamatórias antes do tratamento.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 15%, 30%, 50%, ou 75%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma C_{maxSSP} de minociclina de, no máximo, cerca de 500 ng/ml.

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos cerca de uma (FI_{SSP}) [(C_{maxSSP}-C_{minSSP})/C_{avgSSP}] 30% menor no plasma, comparada com a administração oral de

uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

11. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe um FI_{SSP} de cerca de 0,9 até cerca de 1,3 no plasma.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma C_{maxSSP} de pelo menos cerca de 10% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma redução de pelo menos cerca de 10% em um coeficiente de variância (CV%) de C_{maxSSP}, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

14. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma redução de pelo menos cerca de 10% em um coeficiente de variância (CV%) de $AUC_{0\text{-}tSSP}$ no plasma, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}:C_{maxP})

de pelo menos cerca de 30% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

16. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma proporção da concentração plasmática (C_{maxSSP}:C_{maxP}) de pelo menos cerca de 0,9.

17. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma C_{avgSSP} de pelo menos cerca de 20% menor, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

18. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe uma proporção de exposição à minociclina no líquido intersticial para o plasma ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 10% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

19. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe proporção de exposição à minociclina no líquido intersticial para o plasma proporção ($AUC_{0\text{-}tSSIF}$/ $AUC_{0\text{-}tSSP}$) de pelo menos cerca de 10% maior, comparada com a administração oral de uma composição de doxiciclina que compreende 40 mg de doxiciclina.

20. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina e, mediante administração oral por cerca de 3 semanas ou menos, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos nas amostras de plasma:

(a) C_{maxSSP}/D de cerca de 5 ng/ml/mg até cerca de 12 ng/ml/mg; e

(b) $AUC_{0\text{-}tSSP}$/D de cerca de 60 ng/ml/mg até cerca de 114 ng/ml/mg.

21. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição compreende cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de minociclina e, mediante administração oral, exibe pelo menos um dos seguintes parâmetros farmacocinéticos, quando medidos em amostras de líquido intersticial:

(a) C_{maxIF}/D de cerca de 1,8 ng/ml/mg até cerca de 3 ng/ml/mg; e

(b) $AUC_{0\text{-}tIF}$/D de cerca de 25 ng/ml/mg até cerca de 40 ng/ml/mg.

22. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição está na forma de um comprimido, uma cápsula, uma pílula, um minicomprimido, um pélete, grânulos, pó, suspensão ou xarope.

23. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição é administrada uma ou duas vezes ao dia.

24. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição é

administrada com ou sem alimento.

25. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição exibe uma C_{max} no plasma do indivíduo em cerca de 1,75 horas após administração.

26. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 30%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

27. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 50%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

28. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 65%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

29. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração reduz o número de lesões inflamatórias por pelo menos cerca de 75%, comparado com o número de lesões inflamatórias após administração de uma composição de doxiciclina oral que compreende 40 mg de doxiciclina.

Dia 1

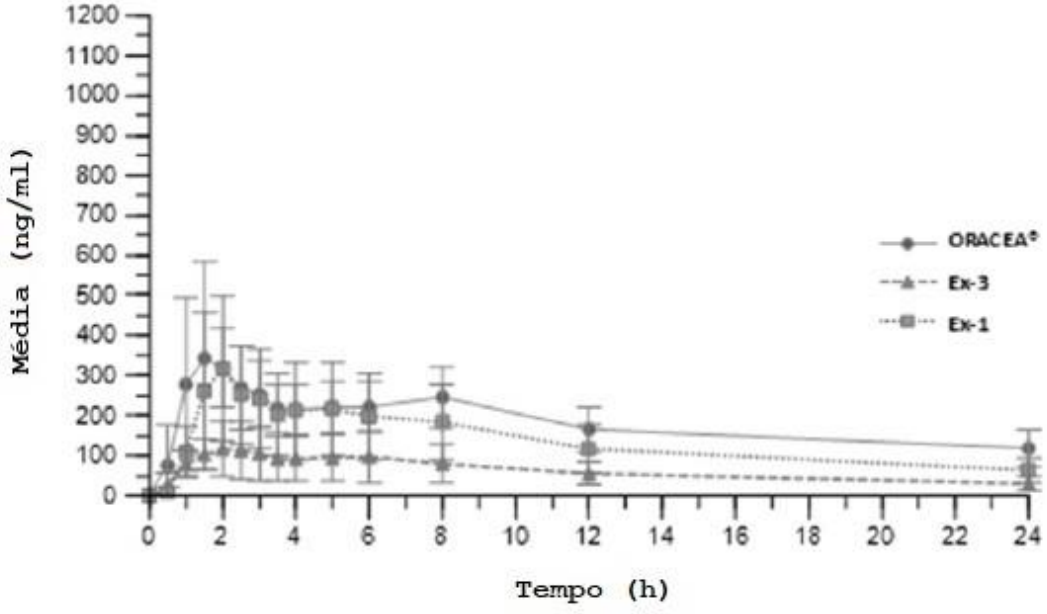


Figura 1A

Dia 21

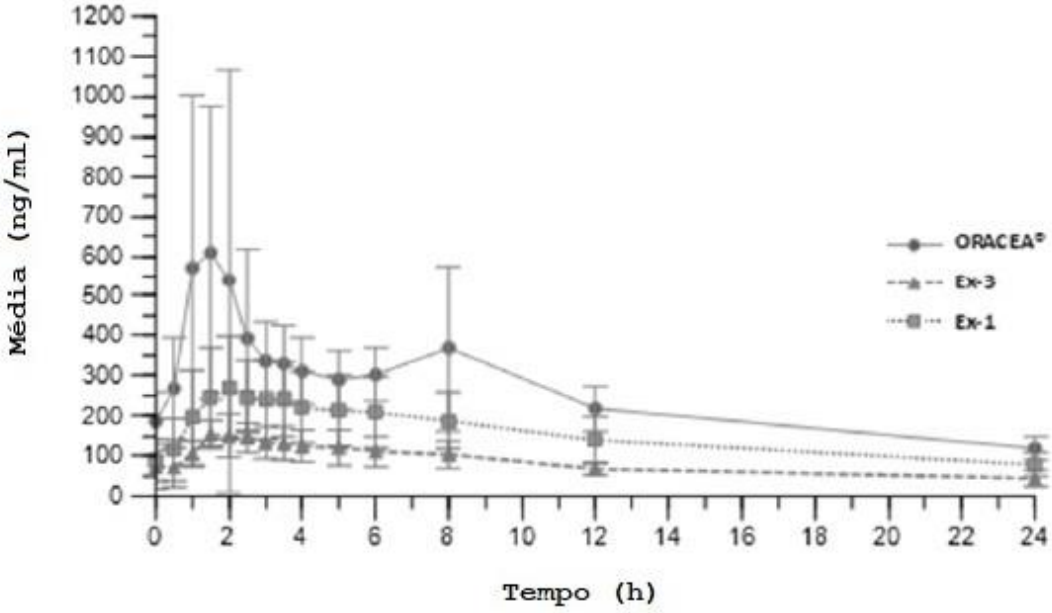


Figura 1B

Dia 1

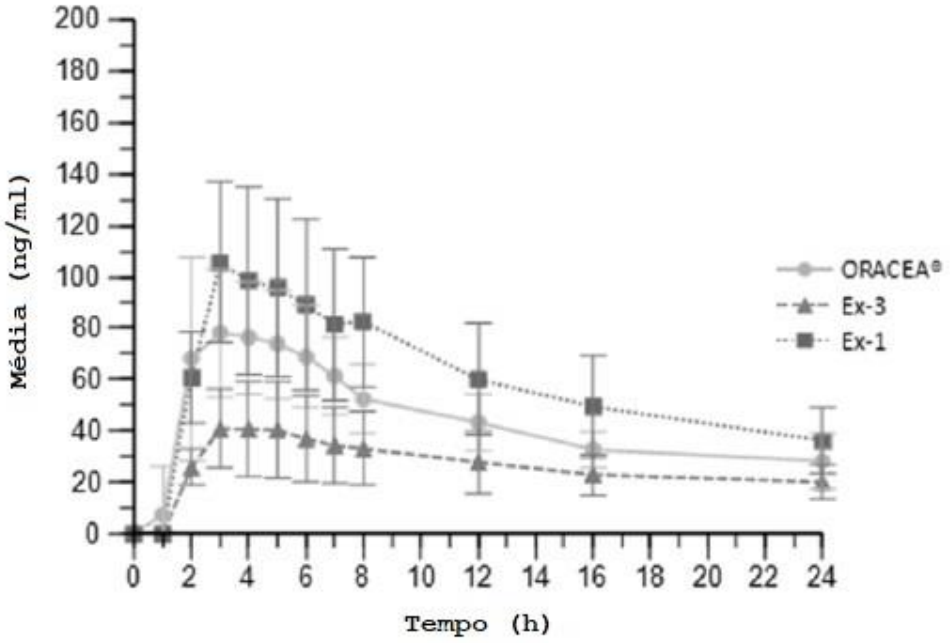


Figura 2A

Dia 21

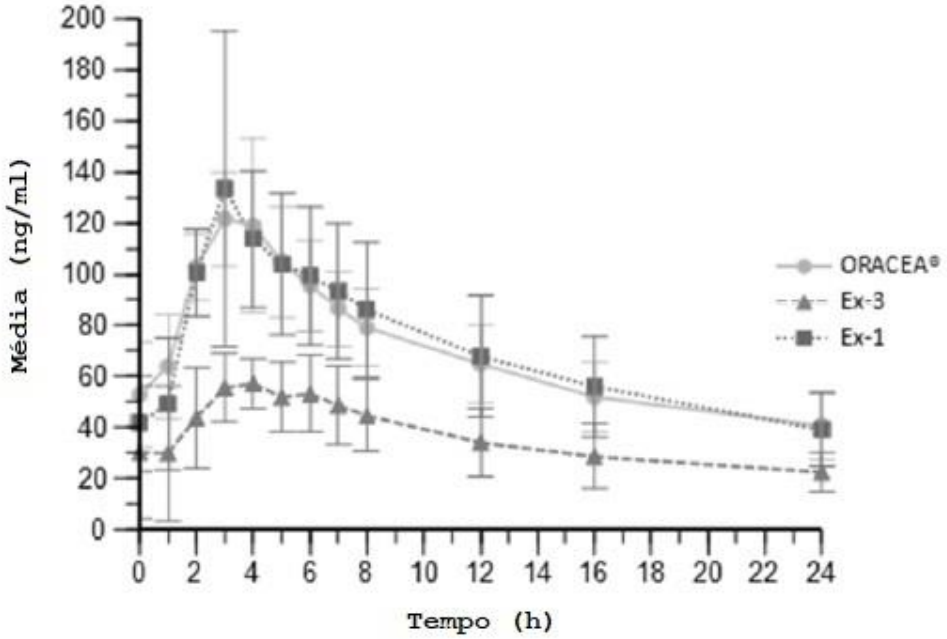


Figura 2b


Sucesso do tratamento por IGA
100,00%
90,00%
80,00%
70,00%
60,00%
50,00%
40,00%
30,00%
20,00%
10,00%
0,00%
Ex-3
Ex-1
ORACEA®
Placebo

Figura 3

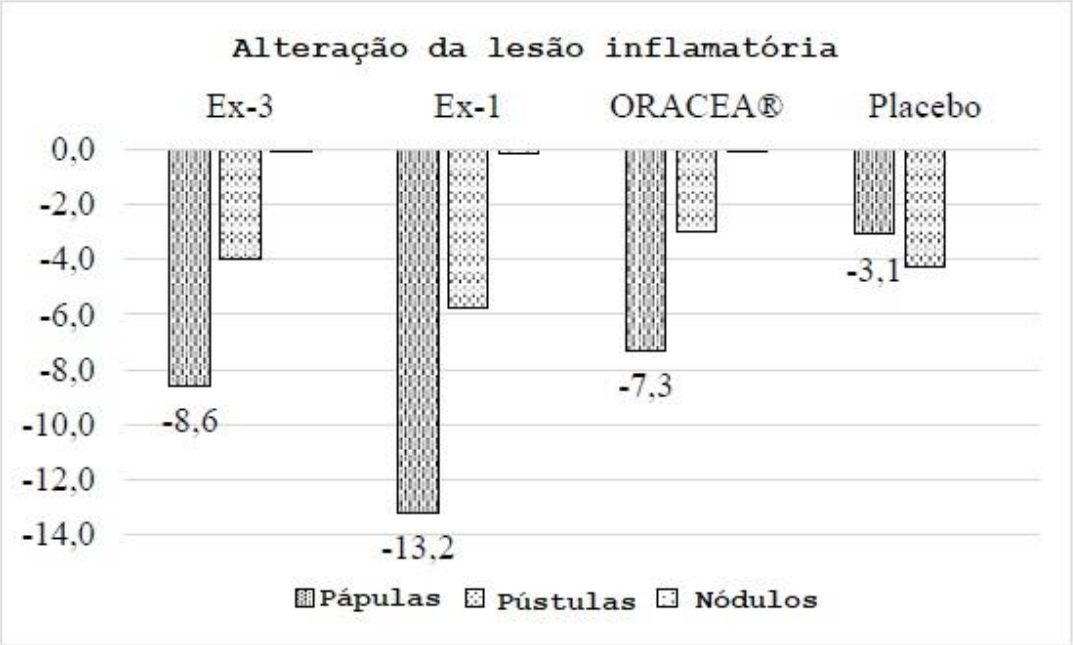

Alteração da lesão inflamatória
Ex-3
Ex-1
ORACEA®
Placebo
0,0
-2,0
-4,0
-6,0
-8,0
-10,0
-12,0
-14,0
-8,6
-13,2
-7,3
-3,1
Pápulas
Pústulas
Nódulos

Figura 4

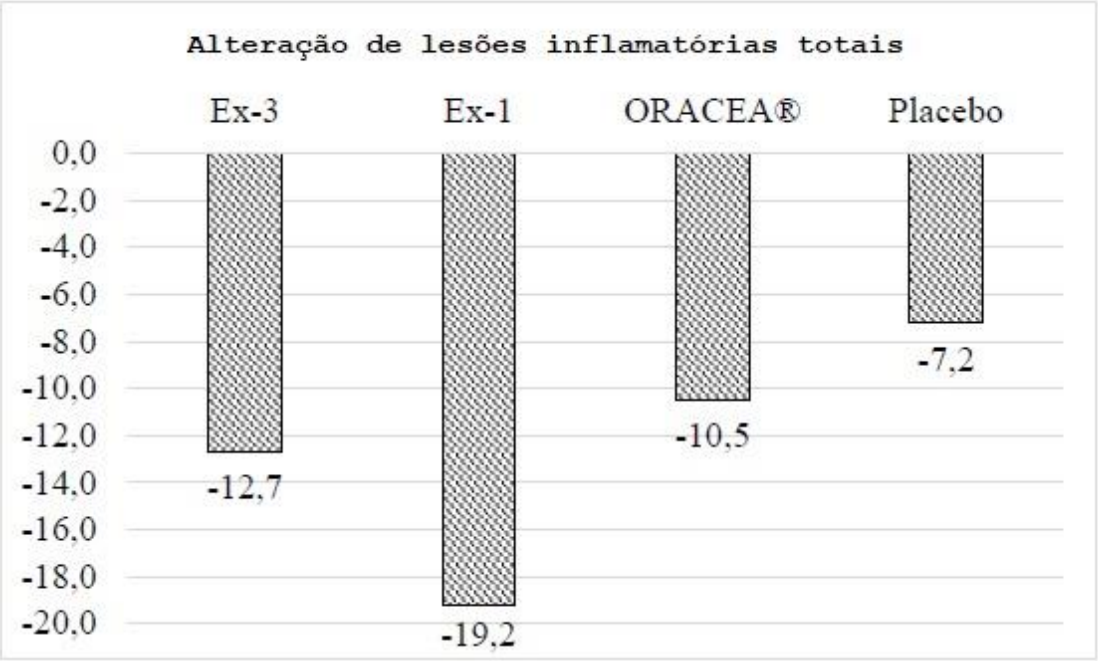

Alteração de lesões inflamatórias totais
Ex-3
Ex-1
ORACEA®
Placebo
0,0
-2,0
-4,0
-6,0
-8,0
-10,0
-12,0
-14,0
-16,0
-18,0
-20,0
-12,7
-19,2
-10,5
-7,2

Figura 5

RESUMO

MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CUTÂNEAS INFLAMATÓRIAS

O presente pedido está relacionado a um método de tratamento de uma afecção cutânea inflamatória por administração de uma composição farmacêutica que compreende uma dose reduzida de minociclina a um indivíduo necessitado, em que a referida administração fornece uma concentração plasmática ou no líquido intersticial eficaz de minociclina para o tratamento da afecção cutânea inflamatória.