



República Federativa do Brasil
Ministério de Desenvolvimento, Indústria,
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0811102-2 A2



* B R P I 0 8 1 1 1 0 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 15/05/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 8/00
A61B 17/50

(54) Título: MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA
TRATAR CONDIÇÕES DE PELE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 15/05/2007 US 60/930,182,
15/05/2007 US 60/930,183, 15/05/2007 US 60/930,223, 15/05/2007
US 60/930,306

(73) Titular(es): Puretech Ventures

(72) Inventor(es): Daphne Zohar, David Steinberg, Kevin Pojasek

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008006224 de
15/05/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/143928de
27/11/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR CONDIÇÕES DE PELE**".

Referência Cruzada com Requerimentos Relacionados

Este requerimento reivindica benefício do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/930.223, arquivado em 15 de maio de 2007, Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/930.183, arquivado em 15 de maio de 2007, Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/930.182, arquivado em 15 de maio de 2007, e Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/930.306, arquivado em 15 de maio de 2007 os quais são por este incorporados por meio de referência.

Antecedentes da Invenção

Em geral, a presente invenção refere-se a métodos para tratar condições relacionadas à pele, incluindo condições de pele relacionadas ao envelhecimento tais como rugas, distúrbios de pigmentação da pele e dos cabelos, acne, e formação de cicatriz, bem como métodos para evitar formação de cicatriz.

O envelhecimento cutâneo é o resultado de uma combinação de fatores cronológicos, fatores ambientais, e envelhecimento hormonal. Na pele envelhecida, o espessamento da epiderme, associado a números reduzidos de queratinócitos, resulta de uma redução na modificação de células epidérmicas da pele a qual pode ser observada histologicamente. Além disso, um significativo achatamento da junção epidérmica-dérmica altera a transferência de nutrientes entre as camadas da pele levando a um aumento adicional na fragilidade da pele. A derme sofre uma redução no número de fibroblastos e na produção de elastina e colágeno mediada por fibroblastos levando à perda de elasticidade da pele e ao aparecimento de rugas. O tecido conjuntivo da pele consiste essencialmente de feixes de colágeno fibrilar e fibras elásticas. Colágeno e elastina conferem resistência e resiliência à pele, e sua degeneração com o envelhecimento faz com que a pele se torne frágil, e de aspecto envelhecido. O envelhecimento da pele também produz uma redução na microvasculatura dérmica também levando a atrofia da pele. O tecido de gordura subdérmico da pele também é reduzido com o

tempo contribuindo adicionalmente para rugas da pele e falta de firmeza. Tomadas juntas, uma redução na espessura da pele e alterações na distribuição de nutrientes leva à redução global na elasticidade da pele e aumento no enrugamento associado com o envelhecimento da pele.

5 O envelhecimento da pele também é dramaticamente impactado por fatores extrínsecos, ambientais tais como exposição ao sol, poluição, clima árido, e fumaça de cigarro. Fotoenvelhecimento refere-se aos efeitos aditivos de exposição UV de longo termo no topo do processo normal de envelhecimento da pele.

10 Os distúrbios de pigmentação podem afetar tanto a pele quanto os cabelos, levando a um aumento ou diminuição anormal na quantidade de pigmento em uma dada área. Os distúrbios referidos de pigmentação anormal em seres humanos incluem albinismo, melasma, vitiligo, agrisalramento capilar, sardas, hemocromatose, hemossideriose, tinea versicolor, e outros.

15 A coloração da pele e dos cabelos é controlada por células produtoras de pigmento conhecidas como melanócitos. Melanócitos diferenciados são responsáveis por integrar melanina no eixo do cabelo em crescimento. Terapias que podem alterar especificamente a pigmentação do cabelo seriam um aprimoramento significativo em relação aos alvejantes e corantes disponíveis atualmente no mercado. Além disso, os melanócitos são encontrados fora do folículo através da camada dérmica da pele. A exposição ao sol leva a um aumento na produção de melanina que é, por sua vez, transferida para as outras células epiteliais na pele. Além de provocar uma cor bronzeada, o aumento da produção de melanina também reduz o dano por UV associado à exposição ao sol e pode ajudar a reduzir o início do câncer e de outras doenças de pele graves.

20 Tem sido feita pesquisa significativa estudando o papel da biologia dos melanócitos durante embriogênese. Melanoblastos, os precursores de melanócitos primários, surgem a partir da crista neural precocemente no embrião em desenvolvimento e migram para seu sítio eventual no organismo, tal como a derme e epiderme da pele bem como o folículo capilar. Proteína 2 relacionada com tirosinase (TRP2) e fator de células-tronco (SCF)/Kit

30

ligante (Kitl) são dois marcadores moleculares de conhecimento geral das células de melanoblastos. Mitf é um fator de transcrição que é considerado o principal regulador da função dos melanócitos. Mutações em Mitf, junto com Pax3 e SOX10, têm sido ligadas a diferentes distúrbios genéticos de pigmentação. No adulto, células-tronco de melanócitos são encontradas na região da protuberância do folículo bem como dispersas na epiderme interfolicular. A estimulação e diferenciação controlada destas células-tronco de melanócitos podem ser úteis para tratar uma gama de distúrbios de pigmentação da pele e dos cabelos.

A acne surge de uma combinação complexa de proliferação de células epidérmicas anormais (conhecida como "hiperqueratinização"), sinalização hormonal, infecção bacteriana, e hipersensibilidade imune. Este distúrbio da pele ocorre nos folículos pilossebáceos compostos das células epidérmicas revestindo o infundíbulo, a abertura do folículo, o eixo do folículo, e a glândula sebácea. A lesão da acne primária é conhecida como um microcomedão, ou um cravo. Apesar da causa exata dos microcomedões não ser certa, são caracterizados por um folículo encravado e distendido com tampão queratinizado e produção de sebo anormal, uma mistura complexa de lipídeos que lubrifica o folículo e a pele.

Ocorre acne essencialmente em folículos pilossebáceos encontrados sobre a cabeça e o tronco superior devido ao aumento da atividade das glândulas sebáceas comparados com folículos encontrados em outras partes do corpo (por exemplo, o couro cabeludo). O início da puberdade gera aumento da sinalização androgênica na pele levando deste modo a aumento da produção de sebo. Além disso, para queratinização e produção de sebo alterada, as lesões de acne também são colonizadas por *Propionibacterium acnes*, um componente razoavelmente inerte da flora normal da pele. Dentro de um comedão, o metabolismo pelo *P. acnes* dos lipídeos do sebo estimula o sistema imune inato através de caminhos tais como quimioatração de neutrófilos e ativação do complemento. Estes estímulos inflamatórios gerais resultam na lesão inflamada que assume o aspecto clínico da espinha cutânea da acne típica. A remissão da lesão de acne se correlacio-

na com uma regulação para baixo da produção de sebo e diminuição da reação inflamatória.

Somente nos Estados Unidos, 40 a 60 milhões de pessoas são afetadas com acne, das quais 7 milhões procuram prescrição de tratamento e 15 milhões usam cremes que não necessitam de prescrição. 20 milhões de americanos têm acne severa o suficiente para causar cicatrizes.

Os fármacos para o tratamento de acne branda são eficazes na maioria dos pacientes, mas as opções de tratamento para formas mais severas carecem de eficácia suficiente e frequentemente têm graves efeitos colaterais. A acne branda é tratada atualmente com compostos tópicos que reduzem a inflamação das glândulas sebáceas incluindo retinoides, peróxido de benzoíla, e ácido azelaico. Os retinoides tópicos (por exemplo, Retin-A) são derivados da vitamina A que promovem a exfoliação das células epiteliais, deste modo prevenindo a obstrução das glândulas sebáceas. Agentes orais, incluindo antibióticos e Accutane, são usados para o tratamento de acne moderada a severa. Accutane é o tratamento de primeira linha para a forma mais severa de acne e a terapia mais eficaz para suprimir acne durante o longo termo, mas pode ter efeitos colaterais extremos que forçaram o FDA a criar um registro de prescrevente e paciente levando ao uso severamente restrito do fármaco.

Várias terapias à base de laser estão aprovadas atualmente para o tratamento de acne. Um dos tratamentos mais comumente usados é conhecido como terapia fotodinâmica (PDT). Um composto absorvedor de luz (ácido 5-aminolevulínico) é aplicado na pele seguido por irradiação a laser. PDT tem demonstrado eficácia em 60 a 75% dos pacientes, mas ainda tem de atingir adoção disseminada devido ao custo de múltiplos tratamentos e ao período prolongado de cura requerido pós-tratamento.

Avanços no entendimento dos componentes moleculares envolvidos na patogênese da acne levarão a novas abordagens terapêuticas para este distúrbio. Além disso, novas combinações de fármacos anti-inflamatórios com outros compostos que visam especificamente a biologia das glândulas sebáceas podem proporcionar aumento do alívio com perfis

de efeitos colaterais reduzidos para pacientes sofrendo de acne. Finalmente, tratamentos a laser e outras abordagens à base de dispositivos oferecem uma nova linha de abordagem para tratar com segurança e essencialmente curar a acne.

5 A formação de cicatriz na pele do adulto é o resultado da restauração incompleta da arquitetura cutânea e resistência depois da lesão. Significativo esforço de pesquisa tem focalizado a identificação de um modo reprodutível para induzir cura de ferimento sem cicatriz na pele do adulto, largamente em vão. Sabe-se que a pele fetal durante os diferentes estágios da embriogênese cura sem formação significativa de cicatriz. A recente identificação de numerosas diferenças celulares e moleculares entre os cenários de cura de ferimento embrionário e adulto se mostra promissora para replicação de cura de ferimento sem cicatriz na pele do adulto.

10 Os fibroblastos fetais e do adulto diferem significativamente em sua capacidade para gerar os constituintes da matriz extracelular (ECM) que são cruciais para a cura de ferimentos. Por exemplo, os fibroblastos embrionários sintetizam mais colágeno tipo III e IV do que seus correlatos adultos. Imagina-se que esta síntese de colágeno adicional reduz a infiltração de células pró-inflamatórias que se sabe que contribuem para a formação de cicatriz. Os fibroblastos embrionários também produzem maiores quantidades de ácido hialurônico (HA) e têm uma maior densidade de receptores HA sobre sua superfície celular levando a uma capacidade aumentada de migrar por todo o ferimento em cura.

Sumário da Invenção

25 Em um aspecto, a invenção refere-se a um método para tratar uma condição relacionada à pele selecionada entre uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, um distúrbio de pigmentação da pele e/ou cabelo, acne, e formação de cicatriz, bem como um método para prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo (por exemplo, um ser humano) induzindo reepitelização da pele do indivíduo e contactar as células da pele com um composto terapêutico. O composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a condição da pele.

30

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratar uma condição relacionada à pele selecionada entre uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, um distúrbio de pigmentação da pele e/ou cabelo, acne, e formação de cicatriz, bem como um método para prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo (por exemplo, um ser humano) contactando as células da pele do indivíduo com um composto terapêutico. Neste aspecto, a pele está sofrendo reepitelização e o composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a condição da pele.

Em ainda outro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratar uma condição relacionada à pele selecionada entre uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, um distúrbio de pigmentação da pele e/ou cabelo, acne, e formação de cicatriz, bem como um método para prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo (por exemplo, um ser humano) contactando as células da pele do indivíduo com um composto terapêutico. Neste aspecto, a pele foi rompida (por exemplo, por disrupção subepidérmica ou dérmica), e o composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a condição da pele.

Em quaisquer dos aspectos precedentes, a reepitelização pode ser caracterizada por um estado semelhante ao embrionário ou por uma falta substancial de um estrato córneo.

O composto terapêutico selecionado para melhorar uma condição de pele relacionada ao envelhecimento pode ser um composto que modula o caminho de sinalização de ácido retinoico (por exemplo, ácido trans-retinoico, N-retinoil-D-glucosamina, e seletinoide G), o caminho de sinalização de estrogênio (por exemplo, 17β -estradiol e moduladores de receptores estrogênicos seletivos), o sistema de ubiquitina-proteassoma, ou uma sinalização de citocina (por exemplo, Imiquimod e IL-1alfa). O composto terapêutico também pode ser uma célula (por exemplo, uma célula capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida e uma célula capaz de diferenciar em uma célula epidérmica).

O composto terapêutico selecionado para melhorar um distúrbio de pigmentação pode ser um composto que modula um caminho seleciona-

do entre sinalização de melanocortina, atividade de tirosinase, sinalização de apoptose, sinalização de endotelina, sinalização de receptores nucleares, sinalização de TGF β -SMAD, fator de proteína morfogenética óssea, sinalização de fator de células-tronco, ou sinalização de citocina. O composto terapêutico também pode ser uma célula (por exemplo, uma célula capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida e uma célula capaz de diferenciar em uma célula epidérmica).

O composto terapêutico selecionado para melhorar acne pode ser um composto que modula um caminho selecionado entre sinalização androgênica, sinalização de ácido retinoico, sinalização de receptores de resposta ativados por proliferadores do peroxissoma, sinalização estrogênica, sinalização de citocina, sinalização de fatores de crescimento, sinalização hormonal não-androgênica, sinalização de receptores semelhantes a "toll", ou sinalização de neurotrofina e neuroendocina. O composto terapêutico também pode ser uma célula (por exemplo, uma célula capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida e uma célula capaz de diferenciar em uma célula epidérmica).

O composto terapêutico selecionado para melhorar uma cicatriz ou prevenir a formação de uma cicatriz pode ser um composto que modula um caminho selecionado entre sinalização de TGF- β , sinalização mediada por integrina e ECM, sinalização de fatores de crescimento de insulina, sinalização de citocina, sinalização de fatores de crescimento, ou sinalização de metaloproteinase da matriz. O composto terapêutico também pode ser uma célula (por exemplo, uma célula capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida e uma célula capaz de diferenciar em uma célula epidérmica).

Reepitelização pode incluir remover o estrato córneo e a reepitelização pode ser induzida rompendo a camada epitelial. A ruptura da camada epitelial ou da pele de um indivíduo pode por sua vez ser induzida usando um dispositivo (por exemplo, lixa, um disco de feltro, ultrassom, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, removedor de estria, removedor de células mortas, blocos de pedra-pomes, blocos de

Scotch-Brite, ou microagulhas). Alternativamente, reepitelização ou disrupção da pele pode ser induzida usando um produto químico (por exemplo, fenol, ácido tricloracético, ou ácido ascórbico, ou uma protease incluindo papaína, bromelaína, enzima quimotriptica do estrato córneo, tripsina, dispase, 5 ou termolisina), radiação acústica ou radiação eletromagnética (por exemplo, eletroporação). Em um aspecto, esta disrupção não resulta em distúrbio do estrato córneo ou da epiderme superior.

Em quaisquer dos aspectos da invenção, o contato das células da pele com um composto terapêutico pode ser realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 10 15, 24, ou 48 horas ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 dias, ou mais, depois da indução de reepitelização ou disrupção da pele do indivíduo. Além disso, em quaisquer dos aspectos da invenção, o contato das células da pele com um composto terapêutico pode ser realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 dias, ou mais antes da indução da reepitelização. 15

Por "condição da pele relacionada ao envelhecimento" se indica uma condição resultante de envelhecimento intrínseco (isto é, envelhecimento cronológico) bem como envelhecimento extrínseco (isto é, resultante de condições ambientais tais como fotoenvelhecimento). Exemplos de condições 20 semelhantes são rugas (por exemplo, rugas finas e grossas), manchas marrons, dispigmentação, falta de firmeza, coloração amarelada, telangiectasia, aspecto coriáceo, e malignidades cutâneas. Rugas e falta de firmeza da pele são causadas essencialmente por uma redução na camada de gordura subcutânea combinada com redução da síntese de colágeno e elastina 25 na derme. Alterações na pigmentação da pele (por exemplo, manchas marrons e dispigmentação) estão relacionadas à função alterada dos melanócitos e alterações na acumulação de melanina dentro dos queratinócitos basais. Alterações na dilatação e distribuição dos vasos sanguíneos da pele contribuem para o aparecimento de telangiectasia e veias aracnoideas. O 30 aumento de malignidades da pele também está associado ao aumento do envelhecimento da pele e geralmente resulta de uma combinação de exposição ambiental (isto é, elevada exposição UV antes da idade de 18 anos) e

genética. Uma redução do número e função de glândulas sudoríparas é outra condição da pele relacionada com a idade.

Por “distúrbio de pigmentação” se indica uma condição da pele ou cabelo originária de pigmentação anormal da pele ou cabelo que pode
5 mas não precisa ser causada por alterações na função ou na viabilidade dos melanócitos. Os distúrbios referidos incluem pigmentação anormal em seres humanos tais como albinismo, melasma, vitiligo, agrisalramento capilar, sardas, hemocromatose, hemossideriose, e tinea versicolor.

Por “acne” se indica uma condição da pele originária da unidade
10 pilossebácea caracterizada por hiperqueratinização, infecção por *P. acnes*, e produção anormal de sebo e que resulta em uma lesão visível da pele.

Por “melhorar a formação de cicatriz” se indica cicatrização re-
duzida ou cura de ferimento sem cicatriz de lesões cutâneas injúrias. Exem-
15 plos incluem cicatrizes resultantes de cirurgia, lesão da pele, acne, queimaduras, queloides e outros distúrbios dermatológicos, marcas de estiramento, infecções da pele, úlceras da pele, e enxerto de tecido de pele. A redução pode ser uma redução de 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, ou 100% na cicatrização.

Por “composto terapêutico” se indica um composto que modula
20 um caminho ou sistema, conforme usado aqui, neste requerimento de patente, que está envolvido em uma condição da pele selecionada entre uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, um distúrbio de pigmento da pele ou cabelo, acne, e formação de cicatriz

Os termos “administração” e “administrar” referem-se a um mé-
25 todo para proporcionar uma dosagem de uma composição farmacêutica a um paciente, onde o método é, por exemplo, tópico, oral, intravenoso, transdérmico, subcutâneo, intraperitoneal, ou intramuscular. O método preferencial de administração pode variar dependendo de vários fatores, por exemplo, os componentes da composição farmacêutica ou sítio no qual a condi-
30 ção de pele relacionada ao envelhecimento, distúrbio de pigmentação, acne, ou formação de cicatriz está ocorrendo. Nos métodos, kits, e composições da invenção, a administração é, preferencialmente, tópica.

Por “uma quantidade suficiente” se indica a quantidade, por exemplo, de um composto terapêutico requerida para aliviar uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, distúrbio de pigmentação, acne, ou formação de cicatriz em um indivíduo em comparação com a ausência de tratamento. A quantidade eficaz do composto terapêutico usada para praticar a presente invenção varia dependendo do composto sendo usado, da maneira de administração, e da idade, do peso corporal, e da saúde geral do indivíduo. Essencialmente, o médico assistente decidirá a quantidade apropriada e o regime de dosagem. Esta quantidade é referida como “uma quantidade suficiente.”

Por “disrupção” se indica uma quantidade suficiente de distúrbio dos folículos capilares existentes e da epiderme e/ou derme circundante para induzir um estado “semelhante ao embrionário”. Este estado semelhante ao embrionário inclui a ativação, migração, e diferenciação de células-tronco epiteliais da região da protuberância do folículo capilar e da epiderme interfollicular. A profundidade da disrupção da pele pode incluir em quantidades crescentes: remoção parcial do estrato córneo, remoção completa do estrato córneo, remoção parcial da epiderme, remoção completa da epiderme, disrupção parcial da derme e remoção completa da derme. Disrupção da pele também pode incluir disrupção da epiderme média a inferior e/ou derme sem qualquer distúrbio do estrato córneo e/ou da epiderme externa. Diferentes níveis de disrupção da pele podem ser obtidos por meio de métodos químicos, energéticos, mecânicos, som, ultrassom, e/ou à base de luz.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, “reepitelização” refere-se ao processo que ocorre durante a formação de uma nova epiderme. O tecido sofrendo este processo pode ser caracterizado por células em um estado semelhante ao embrionário ou por falta de um estrato córneo.

Descrição Detalhada

A invenção refere-se a métodos, kits, e composições para tratar condições relacionadas à pele incluindo rugas e outros tipos de condições de pele relacionadas ao envelhecimento, distúrbios de pigmentação da pele

e dos cabelos, acne, e para tratar e prevenir a formação de cicatriz. Os métodos da invenção podem incluir reepitelização do tecido da pele antes da administração de um composto terapêutico. Detalhes adicionais dos métodos e composições da invenção são proporcionados abaixo.

5 Indicações

A invenção refere-se a métodos para tratar condições de pele relacionadas ao envelhecimento, distúrbios de pigmentação, acne, e formação de cicatriz.

Condições de pele relacionadas ao envelhecimento podem ser o resultado de envelhecimento intrínseco (isto é, envelhecimento cronológico) bem como envelhecimento extrínseco (isto é, resultante de condições ambientais). Exemplos de semelhantes condições incluem rugas (por exemplo, rugas finas e grossas), manchas marrons, dispigmentação, falta de firmeza, coloração amarelada, telangiectasia, aspecto coriáceo, sardas, hipomelanose gutata hipomelanose, ceratoses solares, ceratoses seborréicas, efélides, lentigo actínico, e malignidades cutâneas.

Distúrbios de pigmentação da pele e cabelo incluem albinismo, melasma, vitiligo, agrisalamento capilar, sardas, hemocromatose, hemossideriose, e tinea versicolor.

A invenção também refere-se a métodos para tratar ou prevenir a formação de cicatriz em consequência de lesão cutânea. Exemplos incluem cicatrizes resultantes de cirurgia, lesão da pele, acne, queimaduras, queloides e outros distúrbios dermatológicos, marcas de estiramento, infecções da pele, úlceras da pele, e enxerto de tecido da pele.

25 Reepitelização

Preferencialmente, as composições da invenção são administradas à pele de um indivíduo enquanto a pele está em um estado de reepitelização. Reepitelização é o processo que ocorre durante a formação de uma nova epiderme depois de disrupção da superfície intacta da pele. A regeneração da epiderme é caracterizada por proliferação e migração de queratinócitos a partir da pele próxima e a migração de células-tronco epiteliais dos folículos capilares na área rompida. O processo de reepitelização também

pode ser caracterizado para os fins desta invenção pela presença de células em um estado semelhante ao embrionário durante regeneração da epiderme.

5 A reepitelização pode ser detectada através de inspeção da nova epiderme onde o revestimento da área rompida por queratinócitos indica reepitelização. A presença de queratinócitos pode ser observada a olho nu como uma superfície branca, brilhante, polido que cobre gradualmente a ferida aberta. Usando um microscópio confocal, os queratinócitos também podem ser visualizados como uma placa de células semelhante a “pedra arredondada”. Alternativamente, a reepitelização pode ser detectada através de medição da perda de água transepidérmica (TEWL). A TEWL diminui quando a barreira epitelial é restaurada. Microscopia a laser de varredura confocal e/ou tomografia de coerência ótica também podem ser usadas para detectar o estado de reepitelização, onde novamente a presença de querati-
10 nócitos indica reepitelização.
15

A pele sofrendo reepitelização carece de um estrato córneo. A presença de um estrato córneo pode ser determinada através de inspeção visual, observação direta de vasos sanguíneos papilares usando um microscópio capilar, ou através de uma reação redox colorimétrica de um composto que reage na presença de células vivas. Por exemplo, 0,01% de amarelo de nitrazina aplicado na pele permanecerá amarelo se um estrato córneo estiver presente, e se tornará marrom esverdeado em caso contrário. Em outro exemplo, 0,01% de púrpura de bromcresol aplicado na pele permanecerá amarelo se o estrato córneo estiver presente e se tornará púrpura se o estrato córneo não estiver presente.
20
25

A área de reepitelização tem, preferencialmente, entre 0 a 2 centímetros (cm) de largura (por exemplo, 1 cm, 1,5 cm, ou 2,0 cm) ou mais.

Ao realizar a presente invenção, o estado de reepitelização pode ser induzido. Métodos para induzir este estado incluem a disrupção da pele do indivíduo na localização onde os compostos da invenção serão administrados. Pode ser obtida disrupção, por exemplo, através de abrasão (por exemplo, o esfregamento ou fricção da pele), ou através de qualquer método
30

que resulte em perturbar a intatibilidade da epiderme ou camada epidérmica incluindo queimadura (por exemplo, induzindo uma queimadura de sol) ou perfurando a epiderme ou camada epidérmica. A disrupção pode resultar em remoção quer parcial ou completa da camada epidérmica na localização pretendida.

A disrupção da camada epitelial pode ser realizada, por exemplo, através de meios mecânicos, químicos, eletromagnéticos, ou elétricos. Meios mecânicos incluem o uso de, por exemplo, lixa, um disco de feltro, ultrassom, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, ou removedor de células mortas.

Meios químicos de disrupção da epiderme podem ser realizados, por exemplo, usando fenol, ácido tricloracético, ou ácido ascórbico.

Meios eletromagnéticos de disrupção da epiderme podem ser realizados, por exemplo, pelo uso de um laser capaz de induzir lesão trans-epitelial (por exemplo, um laser Fraxel, um laser de CO₂, ou um laser de excímero). Disrupção também pode ser obtida através, por exemplo, do uso de irradiação visível, infravermelho, ultravioleta, de rádio, ultrassom, ou raios X.

Meios elétricos de disrupção da epiderme podem ser realizados, por exemplo, através da aplicação de uma corrente elétrica ou através de eletroporação.

Quaisquer dos meios de disrupção previamente mencionados podem ser usados para induzir, por exemplo, uma queimadura, excisão, ou microdermabrasão.

Opcionalmente, a pele, depois de disrupção da epiderme, está livre de contato por um período de tempo com qualquer substância (por exemplo, pomada, uma bandagem, ou dispositivo) que é normalmente administrada a uma abrasão ou ferida para prevenir infecção. Por este método, a pele não é contactada com qualquer substância até, por exemplo, a disrupção da epiderme ter curado (por exemplo, qualquer tempo entre 2 dias e 3 semanas).

Antes da disrupção, a pele pode ser depilada ou epilada. A de-

pilação ou epilação pode ser realizada através de, por exemplo, encerando, arrancando, um material abrasivo, um laser, eletrólise, um dispositivo mecânico, ou ácido tioglicólico.

5 A interrupção da epiderme pode ser induzida, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas ou 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 dias antes da administração das composições da invenção

Compostos a serem Administrados Durante Reepitelização para tratar condições de pele relacionadas ao envelhecimento

10 Depois da indução de reepitelização, compostos terapêuticos podem ser aplicados na pele de acordo com os métodos da invenção. Os compostos terapêuticos referidos são, por exemplo, compostos conhecidos para aliviar condições de pele relacionadas ao envelhecimento e compostos conhecidos para modular caminhos de sinalização associados às condições referidas (por exemplo, os caminhos descritos abaixo).

15 Caminhos de TGF β -SMAD e de proteína morfogenética óssea

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o caminho de sinalização de TGF β -SMAD e os caminhos de proteína morfogenética óssea (BMP). BMPs são proteínas secretadas que regulam amplamente a proliferação, diferenciação, e apoptose celular através da interação com e sinalização a jusante através de receptores de BMP. Análise bioquímica de sinalização mediada por BMP sugere que BMPs interagem com outras famílias de proteínas incluindo Wnt, Shh, TGF- β , EGF, FGF, Notch, e outras.

25 Durante o desenvolvimento, BMP-6 é expressada essencialmente nas camadas suprabasais da epiderme, e BMP-7 é encontrada essencialmente na camada basal da epiderme. A expressão de BMP-2 e BMP-4 está restrita essencialmente ao folículo capilar em desenvolvimento. BMP receptores-IA e BMP receptor-IB estão restritos aos queratinócitos suprabasais. Smad1, Smad5, Smad6, e Smad7, moléculas de sinalização a jusante no caminho de BMP, também são expressadas na epiderme em desenvolvimento.

Durante a indução de folículo capilar embrionário, BMP-2 e BM-

PR-IA são encontradas no espessamento de tecido embrionário capilar ao passo que BMP-4 e "noggin", um inibidor endógeno da sinalização de BMP, são vistos na camada de células mesenquimais abaixo do espessamento da epiderme. A sinalização de BMP-2 também está implicada na remodelagem dérmica, potencialmente através de uma interação com a família de metalo-
 5 proteínas da matriz (MMP) de enzimas degradantes da matriz extracelular (ECM).

A modulação de sinalização molecular na pele embrionária e do adulto são comumente mediadas através do caminho TGF β -SMAD. Um dos
 10 principais caminhos a jusante é a síntese de colágeno 1, o colágeno primário na derme do adulto. Esfingosina 1-fosfato e asiaticosídeo são moléculas que ocorrem naturalmente que podem reforçar a produção de colágeno através da sinalização TGF β -SMAD (Lee J. *et. al.* (2006) *Planta Med* 72:324-28 e Cuidan X. *et. al.* (2004) *JBC* 279: 35255-62).

Compostos úteis para a modulação dos caminhos de TGF β -SMAD e de BMP em associação à reepitelização incluem, sem limitação:
 15 Eptotermin alfa, "noggin", ativadores de proteínas morfogenéticas ósseas (Curis/Ortho Biotech), Fator de crescimento transformante-beta-3, Fator de crescimento transformante-beta-1, Fator de crescimento transformante-alfa, Cetermin, Metiodeto de Tamoxifeno, Decorin, Kahalalide F, Anticorpo mono-
 20 clonal anti-TGF-beta 2G7, ADMP 1, Lerdelimumab, Metelimumab, TGF-beta antagonistas (GLYCODesign), A 161906, LF 984, Tetratiomolibdato, Trani-last, GC 1008, SEK 1005, TGF-beta antagonistas (Scios), SR2F, Stamulumab, compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), TJN 598, inibidores
 25 de TGF-beta RI quinase (Scios), nanopartículas de oligonucleotídeo TGF-beta (NanoDel), inibidores de receptores TGF-beta tipo I (In2Gen), TG-C, e Manose 6 fosfato.

Espécies oxigênio reativas/antioxidantes

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de
 30 compostos que reduzem a produção de espécies oxigênio reativas (ROS). A exposição ambiental pode levar à produção de ROS na pele. Apesar da pele ser equipada com antioxidantes enzimáticos e não- enzimáticos para re-

duzir dano celular mediado por ROS, estes caminhos podem ser desarmados à medida que a pele envelhece.

Compostos e enzimas úteis para reduzir o dano da pele mediado por ROS em associação à reepitelização incluem, sem limitação, vitamina E, 5
vitamina C, coenzima Q₁₀, ascorbato, selênio, proantocianidina, ácido α -lipoico, carotenoides, isoflavonas da soja, genisteína, N-acetil cisteína, glucinolactona, polifenóis do chá-verde, N-furfuriladenina (cinetina), luteína dietética, extrato de pinheiro, superóxido dismutase, catalase, tióis (por exemplo, aurotioglucose, ácido di-hidrolipoico, propiltiouracila, tioredoxina, glutathione, 10
cisteína, cistina, cistamina, ácido tiodipropiônico), sulfoximinas (por exemplo, butionina-sulfoximinas, homo-cisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas, e penta-, hexa- e heptationina-sulfoximina), queladores de metais (por exemplo, ácidos α -hidróxi-graxos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido cítrico, ácido láctico, e ácido málico, ácido húmico, ácidos biliares, extratos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA, e DTPA), vitaminas (por exemplo, 15
vitamina E, vitamina C, ascorbil palmitato, ascorbil fosfato de Mg, e ascorbil acetato), fenóis (por exemplo, butilidroxitolueno, butilidroxianisol, ubiquinol, ácido nordi-hidroguaiarético, tri-hidroxi-butirofenona), benzoatos (por exemplo, coniferil benzoato), ácido úrico, manose, propil galato, selênio (por exemplo, selênio-metionina), estilbenos (por exemplo, óxido de estilbeno e 20
óxido de transestilbeno), e glutathione peroxidase.

Caminho do ácido retinoico

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o caminho de sinalização de ácido retinoico. Este 25
caminho tem sido associado a rugas e outras condições de pele relacionadas ao envelhecimento (Cho S *et. al.* (2005) *J Amer Acad Dermatol* 53: 769-94). Foi demonstrado que a aplicação tópica de ácido retinoico induz a síntese de colágeno e reforça a função da elastina deste modo reduzindo ou revertendo os efeitos do envelhecimento sobre a pele.

30 Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização de ácido retinoico em associação à reepitelização incluem, sem limitação, ácido trans-retinoico, N-retinoil-D-glucosamina, seletinoide G, Fenretinide,

Liarozol, Tazaroteno, AM 580, Bexaroteno, Alitretinoína, AR 623, AGN 191701, SR 11237, CGP 52608, LG 100153, LGD 1550, LG 100567, AGN 193835, AGN 193836, MX 33501, MX 28701, MX 901, MDI 403, LGD 1324, AGN 194310, CD 437, UAB 8, CD 1599, TAC 101, SR 11383, LGD 1268, 4-
 5 Oxoretinol, ER 35794, BMS 185411, RO 415253, ER 38925, ER 65250, R 116010, BMS 292974, UAB 30, VN/14-1RA, BMS 297208, LG 101506, Tretinoína, L 007, Isotretinoína, PLT 99511, AGN 195183, AGN 194204, R 667, alfa agonistas de receptores de retinoide X, gama agonistas de receptores do ácido retinoico (Locus), BMS 189453, bloqueadores de enzimas metabo-
 10 lizantes do ácido retinoico (Bioenvision), LXS/4-HPR, Seletinoide G, Ramba-
 zol, fenretinide, e Carbenoxolona.

Receptores de resposta ativados por proliferadores do peroxissoma

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a família de receptores de resposta ativados por
 15 proliferadores do peroxissoma (PPAR). PPARs são fatores de transcrição induzidos por ligante, hormonal nuclear, que geralmente agem como sensores celulares de ácidos graxos poli-insaturados e outros derivados dos ácidos graxos. PPAR α e PPAR β são ambos expressados em diferentes tempos e áreas da pele embrionária e adulta. PPAR α é expressada na pele a-
 20 dulta depois de lesão e tem um papel importante na mediação da reação de cura mediada pela inflamação inicial. PPAR α e PPAR β são ambos expressados constitutivamente no folículo capilar onde se imagina que desempenhem um papel ativo na mediação do ciclo do folículo capilar. Além de seu papel no desenvolvimento do folículo capilar, PPAR β também tem um papel
 25 crucial na mediação da restauração da pele em resposta a lesão.

Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização PPAR em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Troglitazona, Pioglitazona, Englitazona, AY 31637, Darglitazona, Rosigitazona, Ciglitazona, AD 5075, Bexaroteno, Netoglitazona, BM 131246, BM 501050, Farglitazar, Balaglitazona, Reglitazar, GW 2570, GW 409890, Tesaglitazar, MK 0767,
 30 PD 72953, Ragaglitazar, GW 409544, Rivoglitazona, GW 1929, GW 9578, GW 0072, SB 219994, LG 101506, Metaglidasen, CLX 0921, LR 90, LY

510929, GW 501516, Naveglitazar, NC 2100, gama antagonistas PPAR (Bayer/GSK), LF 200337, GW 5393, alfa/gama agonistas PPAR (Eli Lilly), Muraglitazar, ARH 049020, MBX 2044, KT 6207, GW 7282, alfa/gama agonistas PPAR (Bayer), GW 590735, BAY 549801, L 764406, CLX 0940, NS 220, gama agonistas PPAR (Vita), Fenofibrato, 677954, LY 518674, AMG 131, KRP 101, agonistas PPAR (Merck & Co), DRF 4832, ONO 5129, Fenofibrato / metformina, Oxeglitazar, agonistas PPAR (GlaxoSmithKline), TY 51501, AA 10090, agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Karo Bio), PPAR moduladores (Fournier Pharma), AZD 6610, 641597, delta agonistas PPAR (Nippon Chemiphar / Pfizer), pan agonistas PPAR (Plexxikon), DRF 10945, AVE 0847, gama agonistas PPAR (Daiichi Sankyo), beta moduladores de receptores ativados por proliferação do peroxissoma (7TM Pharma), Peliglitazar, alfa agonistas PPAR (CrystalGenomics, MaxoCore Pharmaceuticals,), alfa/gama agonistas PPAR (MaxoCore Pharmaceuticals), AVE 8134, agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Novo Nordisk), delta agonistas PPAR (Eli Lilly, Nippon Chemiphar / Cerenis), E 3030, agonistas PPAR (Metabolex), DRL 11605, LBM 642, agonistas alfa/gama de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (sanofi-aventis), PLX 204, moduladores de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (AbGenomics), Fenofibrato / sinvastatina, 625019, CS 7017, CKD 501, AVE 5376, delta agonistas PPAR (sanofi-aventis), Ezetimibe / Fenofibrato, RWJ 800025, Fenofibrato / cálcio rosuvastatina, AB 335 / cálcio rosuvastatina, Fenofibrato / rosuvastatina, Pioglitazone / TAK 536, CDT-Fenofibrato, agonistas PPAR (Bayer), agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Eli Lilly), KD 3010, e GFT 505.

Sinalização mediada por integrina

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização mediada por integrina. Integrinas são receptores transmembrana heterodiméricos compostos de uma subunidade α e β . As integrinas mais proeminentes constitutivamente expressadas na epiderme adulta incluem $\alpha 2\beta 1$ (receptor de colágeno), $\alpha 3\beta 1$ (receptor de laminina 5), $\alpha 6\beta 4$ (receptor de laminina), e $\alpha v\beta 5$ (receptor de vitronectina).

Integrinas adicionais, a saber $\alpha 5\beta 1$ (receptor de fibronectina), $\alpha v\beta 6$ (receptor de fibronectina e tenascina), e $\alpha 9\beta 1$ (receptor de tenascina) são expressadas em resposta a lesão da pele e cura de ferimentos. Na pele normal, integrinas são essencialmente expressadas na camada basal e na bainha das raízes externas do folículo capilar. Também se sabe que as células-tronco interfoliculares e dos folículos capilares expressam os maiores níveis de integrina $\beta 1$, uma assinatura molecular que é frequentemente usada para identificar e enriquecer células-tronco epiteliais.

Compostos úteis para a modulação dos caminhos de sinalização mediados por integrina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Applaggin, Kistrin, RO 435054, MK 852, G 4120, SC 49992, TP 9201, Eptifibatide, Tirofiban, Anticorpo monoclonal anti-CD18, Abciximab, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 PS/2, Lefradafiban, SKF 107260, DU 728, Lamifiban, CGH 400, SC 52012, GR 91669, SKF 106760, Tetrafibricin, Xemilofiban, Lotrafiban, SB 208651, L 703014, MEDI 522, RWJ 50042, Halystatin, C 6822, SDZ GPI 562, TAK 029, SB 1, L 709780, Fradafiban, SB 6, GR 83895, YM 207, BIBW 98, RG 13965, EF 5077, YM 337, Contortrostatin, RWJ 50228, DMP 757, Rovelizumab, SB 207448, SC 56929, L 734217, Disagregin, G 7453, RO 438857, G 5598, RPR 110173, S 1197, ZD 2486, S 1762, FK 633, CY 9652, RO 443888, Sibrafiban, Natalizumab, Roxifiban, XR 300, NSL 9403, L 748415, ME 3277, P 246, TBC 772, RWJ 50271, SC 56631, TRM 147, PS 028, Orbofiban, Alnidofibatide, USB IPA 1302, Anticorpo monoclonal PMA5, Anticorpo monoclonal AZ1, MA 16N7C2, RP 431, SB 223245, L 703801, DMP 802, BIO 1050, BIO 1272, L 738167, SR 121566, XU 063, SR 121787, MS 180, MS 28168, ME 3229, antagonistas de integrina (Integra LifeSciences), Alfa D modulador, Cilengitide, ZD 7349, MLN 0002, T 250, SB 236392, Conjugado peptídico Doxorubicina, XR 299, antagonistas de integrina (Celltech), SB 265123, XV 454, MLN 2201, L 734115, SH 306, Cromafiban, TS 963, TS 943, Accutin, Elarofiban, UR 12947, Gantofiban, GR 233548, SM 20302, antagonistas de alfaV-beta3 receptores (Shire), NSL 96184, SC 68448, FR 158999, S 137, SM 256, antagonistas de integrina (SIDR), XJ 735, SQ 885, UR 3216, TR 9109, TR 14035, TR 14531,

CP 4632, SC 72115, XU 065, VLA-4 antagonistas (Biogen/Merck), CT 5219, SB 273005, L 750034, VLA-4 antagonistas (Elan/Wyeth), CP 4685, TBC 3486, TBC 3342, ME 3230, RBx 4638, XT 199, VO 514, SB 267268, IVL 745, AR 0510, AR 0598, LFA-1 antagonistas (ICOS), antagonistas de receptores de integrina (Johnson & Johnson), ER 68203, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 HP1/2, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 TA-2, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 R1-2, S 787, CT 747, CT 757, CT 767, L 806978, antagonistas de integrina (Merck & Co), SC 65811, SJ 874, TBC 4257, IC 747, antagonista de integrina (Bayer), VCAM/VLA-4 antagonistas (Wyeth), S 247, BIRT 0377, VLA-1 inibidor (Biogen Idec), VCAM/VLA-4 antagonistas (Kaken), RP 593, HMR 1794, TAK 024, antagonistas de integrina (Sigma Tau), 559090, antagonistas de receptores de vitronectina (Uriach), VLA-4 antagonistas (Uriach), Valategrast, R 1295, antagonistas de integrina (Targesome), antagonistas de alfa-6 integrina (Dyax), polissacarídeos lineares biologicamente ativos (BioTie Therapies), TBC 4746, LFA-1 antagonistas (Tanabe Seiyaku), RBx 7796, Volociximab, CDP 323, F 200, T 0047, CNTO 95, inibidores de alfa 2 beta 1 integrina (BioTie Therapies), E 7820, BIO 5192, PS 460644, DW 908e, inibidores de integrina (Jerini), inibidores de integrina av-Beta3 (Nuevolution), R 1541, antagonista de antígeno-1 associado à função linfocitária (Bristol-Myers Squibb), LFA-1 antagonistas (Boehringer Ingelheim), TBC 3804, anticorpo anti-alfa-5 beta-1 integrina (Pfizer), antagonistas de receptores de integrina (Johnson & Johnson), anticorpos monoclonais anti-alfa-v beta-6 (Biogen Idec), e antagonistas de alfa 4 integrina (Elan).

Sinalização de Estrogênio

25 Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização de estrogênio. Sabe-se que os estrógenos evitam o envelhecimento da pele aumentando a espessura da epiderme, reduzindo o enrugamento da pele, e modulando a umidade da pele. As mulheres têm uma deterioração estável na arquitetura da sua pele
30 depois da menopausa a qual pode ser revertida por terapia de reposição hormonal (HRT). Foi demonstrado que a aplicação tópica de 17β -estradiol simula estes efeitos sem os efeitos colaterais periféricos da terapia de repo-

sição hormonal (HRT) (Verdier-Sevrain *et. al.* (2006) *Exp Dermatol* 15:83-94 e Son ED *et. al.* (2005) *JID* 124: 1149-61).

Compostos úteis para a modulação de caminhos de sinalização de estrogênio em associação à reepitelização incluem, sem limitação, 17 β -
 5 estradiol, estriol, estrona, estrogênios conjugados (por exemplo, Premarin, PremPro), moduladores ER dietilestilbestrol seletivos (SERMS) (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, clomifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno, e ormeloxifeno), Fulvestrant, ICI 164384, Zindoxifeno, Panomifeno, CB
 7386, RU 39411, LY 133314, RU 58668, ZK 119010, EMATE, Prolame, WS
 10 7528, RU 16117, Yuehchukene, 3-Metil-3-hidróxi-chalcona, Tesmilifene, RU 45144, CDRI 85287, Metiodeto de Tamoxifeno, Estradiol / trimegestona, ICZ, EM 219, Etinilestradiol / gestodeno monofásico, Etinilestradiol / drospirenona, Complexo K, ZK 115194, Etinilestradiol / dienogest, J 893, BE 25327, Valerato de estradiol / dienogest, TS 17, Abarelix, Estradiol / noretisterona,
 15 Estradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / gestodene-trifásico, Centchroman, TS 33, EM 800, Estradiol / nomegestrol, SR 90067, OSW-1, K 7, Anordrin, Ospemifene, Alfa-Fetoproteína, Estradiol / testosterona, IP 1162, IP 1163, IP 1164, J 995, receptor estrogênico- alfa antagonistas (Sumitomo), Estradiol / noretisterona, Etinilestradiol / desogestrel, Cipionato de estradiol / medroxi-
 20 progesterona, Etinilestradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / noretisterona, Estrogênios esterificados, Etinilestradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / noretisterona, Etinilestradiol / clormadinona, Estrogênios conjugados, Estradiol / didrogesterona, Trilostana, Etinilestradiol / etonogestrel, P 081, Etinilestradiol / norgestimato, EMM 210525, Acetato de estradiol vaginal, Estradiol /
 25 progestogeno, SM 16896, Acolbifene, Valerato de estradiol / medroxiprogesterona, Etinilestradiol / gestodena, NNC 450095, SDN 289, TZN 13, BAY 509062, MCC 565, NV 50, Estradiol / nomegestrol, EMM 310525, PSK 3987, S 401G, antagonistas de receptores estrogênicos puros (ProStrakan), E2CDS, J 811, J 861, Afimoxifeno, Enclomifeno, Estradiol / dienogest, BN
 30 83495, SIM 916, ERB 196, Tamoxifeno, SIM 688, AP 1081, alfa moduladores de receptores relacionados com estrogênio (Phenex Pharmaceuticals), ORG 43228, e 8-Prenilnaringenin.

Sistema de Ubiquitina-Proteassoma

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o sistema de ubiquitina-proteassoma. O sistema de ubiquitina-proteassoma (UPS) controla a degradação de proteínas celulares e está intimamente associado à senescência celular, um componente crucial do envelhecimento da pele. Além disso, o sistema de ubiquitina-proteassoma modula a sinalização de TGF β -SMAD e NF- κ B, outros caminhos chave no envelhecimento da pele (Bregere F *et. al.* (2006) *Age Res Rev* 5:60-90).

Compostos úteis para a modulação do sistema de ubiquitina-proteassoma em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Bortezomib, inibidores de ubiquitina-proteassoma (Aventis/Millennium), MLN 519, MG 132, CVT 634, TMC 96, TMC 86A, TMC 86B, LCS 640, inibidores de ubiquitina-proteassoma (Millennium/Roche), inibidores do proteassoma (Millennium), inibidores do 20S proteassoma (Novartis), CEP 1612, inibidores do proteassoma (Cell Therapeutics/Cephalon), NPI 0052, inibidores do proteassoma (Eisai), PR 171, inibidores do 26S proteassoma (Ergon Pharmaceuticals), inibidores da E-3 ubiquitina ligase (Rigel), terapias com alvo ligase (Celgene), inibidores da ubiquitina ligase (Proteologics), e inibidores de protease ubiquitina específica (Hybrigenics).

Citocina e sinalização de fatores de crescimento

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam citocina e sinalização de fatores de crescimento. Citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, TNF- α , IL-6, e interferon γ e α , entre outras, são reguladas para cima em resposta a lesão da pele. Imagina-se que a modulação das citocinas contribua para a função de solução de continuidade da pele no fotoenvelhecimento (Barland O. *et. al.* (2004) *JID* 122:330-6). A expressão dos genes que codificam as citocinas pró-inflamatórias é regulada para cima em resposta ao fator kappaB via nuclear (NF-kappaB) e AP-1, fatores de transcrição pró-inflamatórios de conhecimento geral. Portanto, estímulos que induzem a regulação para cima do caminho NF-kappaB contribuem para a alteração dos níveis de citocinas pró-

inflamatórias e portanto para o envelhecimento da pele.

Numerosos fatores de crescimento, incluindo mas não limitados a membros da família do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (incluindo fator de crescimento de queratinócitos), fator de crescimento de hepatócitos, e fator de crescimento plaquetário (PDGF) também estão alterados no envelhecimento da pele. Por exemplo, exposição a UV leva à regulação para cima de FGF-2 mediada por NF-kappaB, que por sua vez impacta a proliferação de queratinócitos e melanócitos da pele.

Compostos úteis para a modulação de citocina e a sinalização de fatores de crescimento em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Imiquimod / Avara, IL-1alfa, partenolida, extrato de magnólia, magnolol, Prasterona, Iguratimod, Suplatast tosilato, Bindarit, Liarozola, UK 122802, ONO 4007, Stiripentol, DUP 983, DUP 630, DMXAA, ICZ, FPP 33, PP 33, Mesoporfirin, Semapimod, A 802715, Pirfenidona, Sho-seiryu-to, FR 167653, Pentoxifilina, Iboctadekin, Pimecrolimus, Temsirolimus, HEP 689, R 116010, Tadekinig alfa, Prasterona, PB 007, anticorpos monoclonais anti-interleucina-18 (CAT), ISIS 104838, Delmitide, P450RAI inibidores (Citocroma), ZNC 2381, R 115866, CLX 0921, Thymosin beta-4, M 50367, JTE 607, Licocalcona A, amplificadores de sinalização de vitamina D (Citocroma), TS 011, CF 101, Prasterona fosfocolina, Y 39041, RDP 58 análogos (Genzyme/Synt:em), NPI 1302a-3, AVI 4557, Susalimod, inibidores de p38 MAP quinase (Uriach/Organon), MT 201, inibidores da secreção de interleucina-4/5 (Fournier/Zambon), LMP 160, LMP 420, PLR 14, AD-GL0001, CLX 090717, CLX 090502, CRX 102, Ciclosporina, ABT 325, IMS, K 832, CC 10004, Interleukin 6 inibidor (Y's Therapeutics), YSTH2, CR1 (Nuada), CRX 119, CRX 139, Golimumab, Rambazol, antagonistas de receptores de citocina (Trillium Therapeutics), inibidores de proteína cromossômica box -1 do grupo de alta mobilidade (Nautilus/Creabilis), CYT 007, TNFQb, QR 440, CTA 018, K 412, AN 0128, CRX 170, CRx 140, CRX 150, RC 8800, terapia genética de fator de necrose tumoral (Onc Bio), Proteína de ligação IL-18 recombinante, HMPL 004, inibidores de tpl2 quinase, SPC 839, RTA 401, MPC 7869, compostos INDRA (Active Biotech), APC 0576, oligonucleotídeo

NF-kappa-B Decoy (Anesiva), BG 12, inibidores de NF-kappa B/IKK2 (Uriach), oligonucleotídeo antissenso NF-KappaB-p65 (Serono/InDex Pharmaceuticals), inibidores de I-kappa B quinase (Millennium Pharmaceuticals), compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), SIM 916, Calagualina lipossômica (Plantacor), NF-kappa B inibidores (Serenex, Scottish Biomedical), SIM 688, inibidores do caminho NFkappaB (4SC), Triterpenoides sintéticos (Reata Pharmaceuticals), e RTA 402.

Sinalização de receptores semelhantes a "toll"

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização de receptores semelhantes a "toll" (TLR). A família TLR de receptores da superfície celular inclui 10 membros de família conhecida em seres humanos geralmente envolvidos no reconhecimento de patógeno e em simulação do sistema imune inato. Vários estudos identificaram expressão diferencial TLR 1, 2, 4, 5, e 9 nos queratinócitos humanos em diferentes níveis da pele. A alteração na expressão de TLR normal tem sido associada a uma variedade de doenças e distúrbios de pele humanos, incluindo leprose, acne, e psoríase.

Compostos úteis para a modulação da sinalização de TLR em associação à reepitelização incluem, sem limitação, OM 174, CpG 7909, Eritoran, Isatoribina, agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" (Idera Pharmaceuticals), IMO 2055, CpG 10101, moduladores de receptores 4 semelhantes a "toll" (GlaxoSmithKline), agonistas de receptores 7/8 semelhantes a "toll" (Idera Pharmaceuticals), agonistas de TLR9 (Coley/sanofi-aventis), CRX 675, antagonistas de TLR9 (Coley), agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" da geração seguinte (Coley/Pfizer), Sotirimod, agonistas de receptores 3 semelhantes a "toll" (Innate Pharma), e agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" (AstraZeneca/Dynavax).

Metaloproteinases da matriz

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam atividade de metaloproteinase da matriz (MMP) na pele. A família MMP é composta de 28 membros de enzimas metalo dependentes que decompõem diferentes componentes da matriz extra-

celular (ECM) no corpo. MMP-1, -3, e -9 são responsáveis por degradar colágeno na derme humana e são regulados para cima em resposta a exposição UV. Esta atividade de MMP induzida por UV resulta em níveis reduzidos de colágeno, um fator chave subjacente no fotoenvelhecimento da pele.

5 Compostos úteis para reduzir a atividade de MMP em associação à reepitelização incluem, sem limitação queladores de zinco, queladores de ferro, doxiciclina, marimastat, trocade, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, RO 314724, Ilomastat, Inciclinida, D 1927, SE 205, inibidores de MMP (Millennium), inibidores de metaloelastase de macrófagos (Novartis), PCK 3145, 10 BB 2827, Apratastat, ONO 4817, inibidores de metaloproteinase da matriz (Procter & Gamble), ABT 518, SC 77964, SC 276, inibidores de metaloproteinase da matriz (Pfizer), SI 27, MPC 2130, GW 3333, inibidores de metaloproteinase da matriz (Cengent Therapeutics/De Novo), inibidores de metaloproteinase da matriz (LEO Pharma), inibidores de metaloproteinase da matriz (Shionogi), RO 282653, S 3536, MMP-12 inibidor (Serono), TMI 1, inibidores duplos do fator de necrose tumoral / de metaloproteinase da matriz (Roche), inibidores de protease (Biopharmacopae), inibidores de metaloproteinase da matriz-13 (Alantos), inibidores de metaloproteinase da matriz-13 (Wyeth), e anticorpos de metaloproteinase da matriz (Dyax).

20 Sinalização de neurotrofinas

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização de neurotrofina (NT) na pele. A família das neurotrofinas é composta de fator de crescimento nervoso (NGF), fator de crescimento cérebro-derivado (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) 25 e neurotrofina-4 (NT-4). Receptores de neurotrofinas de alta afinidade pertencem à família da tirosina quinase e incluem TrkA, TrkB, e TrkC. As neurotrofinas também interagem com p75NTR embora com uma menor afinidade. NGF, NT-3, e BDNF são expressados essencialmente por fibroblastos, embora também tenha sido observada expressão em fibras nervosas cutâneas 30 e miócitos nos músculos *arrector pili* e *panniculus carnosus*. Queratinócitos humanos proliferantes produzem e secretam NGF. TrkA e TrkB são essencialmente expressados em queratinócitos epidérmicos ao passo que TrkC é

encontrado em células nervosas cutâneas e no folículo capilar.

O início da expressão de neurotrofina é observado é recocemente no desenvolvimento embrionário murino no epitélio da pele e no mesênquima, e correlates com expressão de K5 e K14 epidérmica. A expressão
5 embrionária máxima se correlaciona com indução de folículo capilar em pele dorsal murina. As neurotrofinas também desempenham um papel crucial na migração, viabilidade e diferenciação de melanoblastos e melanócitos durante embriogênese.

Compostos úteis para a modulação da sinalização de neurotrofina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, forbol 12-tetra
10 decanoato 13 acetato.

Compostos a serem administrados durante reepitelização para tratar distúrbios de pigmentação

Depois da indução de reepitelização, os compostos terapêuticos
15 podem ser aplicados à pele de acordo com os métodos da invenção. Os compostos terapêuticos referidos são, por exemplo, compostos conhecidos para tratar distúrbios de pigmentação e compostos conhecidos para modular caminhos de sinalização associados com distúrbios de pigmentação (por exemplo, os caminhos descritos abaixo).

20 Caminhos de sinalização de melanocortina

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam caminhos de sinalização de melanocortina. Melanocortinas são peptídeos estruturalmente relacionados que regulam a pigmentação da pele e cabelo. Melanocortinas que ocorrem naturalmente são
25 derivadas de processamento enzimático seletivo de propiomelanocortina (POMC) e incluem ACTH e os hormônios estimuladores de melanócitos (α -MSH, β -MSH, e γ -MSH). A maioria dos tipos celulares na pele produzem melanocortinas e expressam receptores de melanocortina, compostos de 5 membros de receptores de proteína acoplados a proteína G (a saber MC-1R a MC-5R).
30

Há forte evidência implicando o caminho da melanocortina na regulação da pigmentação cutânea. Por exemplo, a administração sistêmica

exógena de α -MSH ou outras melanocortinas leva a um aumento observável na pigmentação da pele. Além disso, pacientes com mutações nulas em POMC ou mutações específicas em MC-1R têm cabelo ruivo e pigmentação da pele alterada. A sinalização da melanocortina também é induzida em resposta a inflamação e exposição à luz UV.

Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização de melanocortina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, MIF 1, CUV 1647, HP 228, Nemifitide, PT 14, RO 273225, antagonistas de receptores de melanocortina-4 (Gene Logic), agonistas de receptores de melanocortina-4 (Pharmacopeia), moduladores de receptores de melanocortina-4 (Neurocrine Biosciences), Bremelanotide, agonistas de receptores de melanocortina-4 (LION bioscience/Novartis), agonistas de receptores de melanocortina-4 (Melacure Therapeutics), TRG 2411, ZYC 200, agonistas de receptores de melanocortina-4 (Merck), CZEN 002, análogos de hormônios estimuladores de melanócitos (Zengen), melanocortin receptor antagonistas (Taisho), antagonistas de receptores melanocortina-4 (Santhera Pharmaceuticals), agonistas de receptores de melanocortina-4 (Palatin Technologies, Novo Nordisk, Amgen, Ipsen, LG Life Sciences, Amura, Eli Lilly, AnaMar Medical), CZEN 003, moduladores de receptores de melanocortina-4 (TransTech Pharma), antagonistas de receptores de melanocortina (Palatin Technologies), AP 214, e RO 0282425.

Atividade de tirosinase

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a expressão, estabilidade, e atividade de tirosinase. A produção de melanina é firmemente controlada por uma enzima denominada tirosinase; uma glicoproteína contendo cobre e ligada a membrana que é a etapa limitante de taxa na síntese de melanina. Outras enzimas importantes no caminho de produção de melanina incluem Dct e Tyrp1. Tirosinase é expressada somente em melanócitos e leva a deposição intracelular de melanina em organelas denominadas melanossomas. Os melanossomas podem então ser exportados dos melanócitos e absorvidos por queratinócitos adjacentes na pele ou por células proximais à bainha das raiz do

folículo.

Compostos úteis para a modulação da atividade de tirosinase em associação à reepitelização incluem, sem limitação, 5-Bromodeoxiuridina, TPA / insulina, TGF- β 1, TNF- α , Proteína de sinal Agouti, Peróxido de hidrogênio, Ceramida, Ácido di-hidrolipoico / ácido lipoico, Esfingosina-1-fosfato, Ácido lisofosfatídico, (-)-Epigallocatequina-3-galato / hinnoquitinol, Terrein, Piperlonguminina, Esfingosilfosforilcolina, Glucosamina / tunicamisina, Glutationa, Feldamicina, N-Butildeoxinojirimicina, D-Panteteína-S-sulfonato de cálcio, Ferritina, Feniltiourea, Hidroquinona, Ácido azelaico, Ácido Kójico, Ditiotreititol, Arbutin, L-Ascorbil-2-fosfato de magnésio, Ácido 2-O-a-D-glucopiranosil-L-ascórbico, ferulato de α -Tocoferil, Butilfenol 4-Terciário, Batocuproeina dissulfonato, Ácido elágico, Aloesina, Bisindolil-maleimida, 4,40-Di-hidroxibifenil, 4-n-Butilresorcinol, Ácido linoleico, 2,20-Di-hidróxi-5,50-dipropil-bifenil, TPA / fosfolipase D2, 25-Hidroxicolesterol, e Feniltiourea.

Moduladores de apoptose

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam melanócito apoptose. Recentes estudos dos melanócitos da pele interfolicular e dos folículos capilares têm implicado proteínas que mediam apoptose enquanto desempenham um papel crucial na manutenção da pigmentação normal da pele e dos cabelos. Por exemplo, a disrupção do gene Bcl2 nos melanócitos leva a uma significativa redução da produção de melanina levando a cabelo grisalho.

Compostos úteis para a modulação de apoptose em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Troglitazona, Rolipram, Antineoplas-ton A10, Genistein, Ukrain, Alvocidib, RO 318220, Dolastatina 10, Dietilnorspermina, Álcool perilílico, DMXAA, Exisulind, Daunorubicina lipossômica, Canfosfamida, Iodo I 131 tositumomab, Colcemida, Cefarantina, CPENSpm, Ácido betulínico, Tangeretina, Oblimersen, Motexafin gadolínio, LDI 200, EL 625, LXR 0152, Irofulven, LXR 0151, Dolastatina 15, Indisulam, E 21R, Bor-tezomib, Kahalalida F, Usambarensina, Sy 801, LG 100153, Deguelin, Lep-tofuranina A, Leptofuranina B, Leptofuranina C, Leptofuranina D, Interleucin-

4(38-37)-PE38KDELBMLOV, Discodermolida, Alfa-lactalbumina, Anticorpo monoclonal anti-Fas IgM CH11, Bilobalide, MF 13, Butirolactona, 2-Metoxiestradiol, t BCEU, Succinato de tocoferol, huN901-DM1, PAB 13, PAB 15, PAB 23, CEP 751, Lan 7, MX 33501, MX 28701, MX 901, Beta lapacone, 5 Tilmacoxib, Bcl-2 antagonistas (Abbott/Pfizer), estimuladores de apoptose (Tripos/MDS/Cell Pathways), INGN 241, DW 2282, Antineoplaston A10, D2A21, BMD 188, DDE 261, WHIP 154, WHIP 131, AP 1903, SR 45023A, Citotrienin A, Plitidepsina, estimuladores de apoptose (Apoptosis Technology), 3-BAABU, AG 17, FE 35A, Elemene, Tipifarnib, GTE TP90, Pralatrexato, 10 Isoharringtonine, GRB2 inibidores (SUGEN), SBA, CAP 232, LXR 1035, MX 781, Casiopeína II, K 22097, MX 6, OSI 461, WP 401, FE 35B, 3-IAABU, LY 139478, PCK 3145, RTA 401, RO 415253, SNS 595, Idronoxil, CHML, AMG 951, WHIP 232, WHIP 352, WHIP 353, Clofarabina, Diflomotecan, C 857, CP 248, Geranil tiglato, Trióxido arsênico, Aminoflavona, WHI 15 D11, EMAP II, Tachpyr, Brostalicina, MS 247, dicloridrato de histamina, HS 1030, Noscapina, moduladores de caspase (Molecumetics/Pharmacia), h-PRL-G129R, SC-alfa-alfa-delta-9, PC-SPEs, MDL 72527, Melarsoprol, C-BHA, Polifenon E, NB 301, Ácido gálico, Imexon, Análogos de indanocina (Salmedix), TS 2, TS 6, indutores de apoptose (Celera Genomics/EpiCept), 20 indutores de apoptose (Nanologix), Obatoclax, 3-BAABE, CAAX 2, indutores de apoptose (Idun/Pfizer Pharmaceuticals), R 440, COBRA-1, imunoconjugado Trastuzumab-DM1, Peptídeos constituintes recombinantes viscumín, colostrinín (ReGen Therapeutics), CATI – 1, WP 769, Ispinesib, BAY 361677, TLC 144, SU 9516, HDM2 inibidores (Johnson & Johnson Pharmaceutical 25 Research and Development, LLC), SPIKET-P, Thymosin beta-4, HA 14-1, DN 1924, Uroguanilina, XIAP, TP 38, BBL 22, 2-ME-D, SiLi D1, Anticorpo monoclonal anti-Fas RK-8, Anticorpo monoclonal anti-Fas Jo2, R 125224, Salvicine, E 7389, CGC 11047, PG 49088, Metvan, CS 1008, Anticorpo monoclonal anti-Notch-1, Artepillin C, MPC 2130, DJ 927, TAP Anti-CD33, SDX 30 101, Mapatumumab, BLyS radiomarcado, Homoharringtonina, HGS ETR2, PRIMA-1, AEG 35156, ALS 357, indutores de apoptose (EpiCept Corporation), indutores de apoptose (GeminX/Sequoia Sciences), Mitoquinone, AX

200, Pentamidina / clorpromazina, SJG 136, RIP inibidores (Apoxis), ST 1926, ESPA 1002, TKI 258, Bcl-2 inibidores (Kirin Brewery), análogos de discodermólido (Cellomics), CSP inibidores (ArQule), SB 743921, análogos de discodermólido (Kosan Bioscience), AS 1411, Imexon (Heidelberg Pharma), Catumaxomab, Rose bengal sódio, CAT 5001, análogos de 2-Metoxiestradiol (EntreMed), análogos de acilfulvene (MGI Pharma), indutores de apoptose derivados de safirin (Pharmacyclics), inibidores de caspase-3 (AstraZeneca), Desmetildeprenil (RetinaPharma Technologies), série MX 90745 (EpiCept/Myriad), Ertumaxomab, PBD 2131, RP 101, HDM2 inibidores (Cyclacel), indutores de apoptose (Aponetics AG), MCC/HA, E2F moduladores (ArQule), análogos de segunda geração SDX 101 (Salmedix), oxazolidinonas policíclicas (Abbott Laboratories), NV 18, EM 1421, terapêuticos de quassinóide (Tapestry Pharmaceuticals), terapêuticos de labdane diterpeno (Medexis), ZIO 101, Bcl-2 antagonistas (Ricerca), HGS TR2J, PRX 302, curaxins (Cleveland BioLabs), BZL 101, TST 10088, estimuladores de apoptose (Genentech), INOC 003, estimuladores de apoptose (Novartis), derivados de cianoaziridina (Amplimed), agonista de TRAIL receptor 2 (Affymax), JX 594, estimuladores de apoptose (Gentara), RC 8800, SBP 002, XG 102, PM 02734, p53-MDM2 inibidores (Ascenta Therapeutics), estimuladores de apoptose (Ascenta), AT 101, ZIO 102, YM 155, KP 772, MKC 1, TRO 19622, estimuladores de apoptose (Bionovo), CBP 501, terapêuticos de *midkine* (Cell Signals), Bcl-2 inibidores (Infinity/Novartis), inibidores de proteína do fuso de cinesina (Cytokinetics/GlaxoSmithKline), análogos de serratamolide (CRT/University of Barcelona), Ácido urocânico (BioCis Pharma), CHIR 265, AMG 655, NV 196, Ácido alfa-lactalbumina-oleico, estimuladores de apoptose (TetraLogic Pharmaceuticals), AFP 464, Rh-Apo2L, TK 54, indutores de apoptose (Advanced Life Sciences), Apomab, JB 991, e BI 2536.

Moduladores da sinalização de endotelina

30 Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização de endotelina. Membros da família de endotelina e de receptores de endotelina têm sido implicados

na diferenciação e proliferação de melanócitos. Especificamente, interferindo com a sinalização através da endotelina 3 e do receptor de endotelina tipo B leva a alterações na pigmentação da pele.

Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização de endotelina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, PD 147953, BQ 123, BQ 153, PD 142893, PD 145065, PD 151242, RO 462005, U 88999E, 50 235, SPI 1620, SB 209670, TAK 044, Bosentan, BQ 610, Enrasentan, BMS 182874, PD 156252, CGS 27830, L 749329, L 744453, BQ 485, PD 156707, PD 155080, CGS 26303, L 746072, IRL 2500, PD 159433, L 754142, A 127722, BQ 518, WS 75624B, EMD 94246, PD 159020, Sitaxsentan, TAK 225, RES 7011, PD 161721, RPR 111844, Darusentan, BMS 193884, SCH 54470, LU 127043, A 182086, A 206377, Atrasentan, PD 166557, PD 164997, PD 163070, L 749805, PD 166114, S 17162, SB 215355, ZD 1611, SB 234551, S 0139, CGS 31447, ZD 2574, ZD 4054, RO 485695, A 192621, SB 247083, A 200379, A 183491, RO 611790, J 104132, Daglutril, TA 0201, Fandosentan, ABT 546, LU 302872, TBC 11241, TBC 11192, PD 166309, CGS 26582, Tezosentan, LU 224332, ATZ 1993, FR 901533, YM 598, TMC 66, PD 164800, BQ 788, TBC 3711, TBC 3214, PABSA, RPR 118031A, K 8794, K 8768, Ambrisentan, Avosentan, SM 19712, J 112534, A 292438, Edonentan, J 105859, BSF 302146, YM 62899, A 306552, Clazosentan, e agonistas de receptores de endotelina B (Spectrum Pharmaceuticals).

Caminhos de receptores nucleares (por exemplo, Ácido Retinoico e Vitamina D)

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam caminhos de receptores nucleares, tais como os caminhos de sinalização de ácido retinoico ou da vitamina D. Estes caminhos têm sido ligados a iniciar a diferenciação de precursores de melanócitos em melanoblastos e melanossomas de estágios posteriores durante a embriogênese. A modulação destes caminhos em associação à reepitelização pode levar a um tratamento eficaz para distúrbios de pigmentação da pele.

Retinoides sinalizam através de duas classes de receptores nucleares: receptor de ácido retinoico (RAR) e receptor retinoico X (RXR). A Vitamina D e seu metabólito primário, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sinalizam através do receptor de vitamina D o qual é um membro da superfamília de receptores de esteroides.

Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização do ácido retinoico e da vitamina D em associação à reepitelização incluem, sem limitação, ácido trans-retinoico, N-retinoil-D-glucosamina, seletinoide G, Fenretinida, Liarozol, Tazaroteno, AM 580, Bexaroteno, Alitretinoína, AR 623, AGN 191701, SR 11237, CGP 52608, LG 100153, LGD 1550, LG 100567, AGN 193835, AGN 193836, MX 33501, MX 28701, MX 901, MDI 403, LGD 1324, AGN 194310, CD 437, UAB 8, CD 1599, TAC 101, SR 11383, LGD 1268, 4-Oxoretinol, ER 35794, BMS 185411, RO 415253, ER 38925, ER 65250, R 116010, BMS 292974, UAB 30, VN/14-1RA, BMS 297208, LG 101506, Tretinoína, L 007, Isotretinoína, PLT 99511, AGN ~~195183, AGN 194204, R 667, alfa agonistas de receptores de retinoide X,~~ gama agonistas de receptores do ácido retinoico (Locus), BMS 189453, bloqueadores de enzimas metabolizantes do ácido retinoico (Bioenvision), LXS/4-HPR, Seletinoide G, Rambazol, fenretinida, Carbenoxolona, Maxacalcitol, Seocalcitol, Falecalcitriol, Doxercalciferol, RO 245531, Calcipotriol, MC 1288, RO 237553, ST 232, CB 1267, 1-alfa-Hidroxivitamina D5, Tacalcitol, Inecalcitol, Paricalcitol, RO 259716, Calcitriol, RO 256760, RO 270574, Gemini, Atocalcitol, RO 269228, 1-alfa-hidróxi-24-epi-vitamina D5, BAL 2299, RO 262198, DN 101, BXL 353, BXL 490, análogos da vitamina D3 (BioXell/ProStrakan), RC 8800, Ostabolin, análogos da vitamina D3 (Schering AG), análogos da vitamina D (Aphios/Boston University), derivados da vitamina D3 (Astellas Pharma), Calcitiazol, e BXL 746.

Caminhos de sinalização de TGF β -SMAD, proteínas morfogenéticas ósseas, e fator de células-tronco

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o caminho de sinalização de TGF β -SMAD e os caminhos de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP). Membros de ambos

os caminhos de sinalização de BMP e TGF β têm sido implicados na proliferação e diferenciação de precursores de melanócitos precoces durante a embriogênese.

5 BMPs são proteínas secretadas que regulam amplamente a proliferação, diferenciação, e apoptose celular por sinalização através de BMP receptores. A análise bioquímica de sinalização mediada por BMP sugere que BMPs interagem com outras famílias de proteínas incluindo Wnt, Shh, TGF- β , EGF, FGF, Notch, e outras.

10 Durante o desenvolvimento, BMP-6 é expressada essencialmente nas camadas suprabasais da epiderme, e BMP-7 é encontrada essencialmente na camada basal da epiderme. A expressão de BMP-2 e BMP-4 está restrita essencialmente ao folículo capilar em desenvolvimento. BMP receptores-IA e BMP receptores-IB estão restritos aos queratinócitos suprabasais. Smad1, Smad5, Smad6, e Smad7, moléculas de sinalização a jusante no
15 caminho de BMP, também são expressadas na epiderme em desenvolvimento.

Durante a indução do folículo capilar embrionário, BMP-2 e BMP-IA são encontradas no espessamento de tecido embrionário capilar ao passo que BMP-4 e "noggin", um inibidor endógeno da sinalização de BMP,
20 são observados na camada de células mesenquimais abaixo do espessamento da epiderme. A sinalização de BMP-2 também está implicada na remodelagem dérmica, potencialmente através de uma interação com a família de metaloproteinase da matriz (MMP) de enzimas degradantes da matriz extracelular (ECM).

25 A modulação da sinalização molecular na pele embrionária e adulta são comumente mediadas através do caminho de TGF β -SMAD. Um dos principais caminhos a jusante é a síntese de colágeno 1, o colágeno primário na derme adulta. Esfingosina 1-fosfato e asiaticoside são moléculas que ocorrem naturalmente que podem reforçar a produção de colágeno
30 através de sinalização de TGF β 1/2-SMAD (Lee J. *et. al.* (2006) *Planta Med* 72:324-28 e Cuidan X. *et. al.* (2004) *JBC* 279:35255-62). TGF- β 3 também é expressado na pele e desempenha um papel no desenvolvimento e na regu-

lação de numeroos processos incluindo pigmentação.

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização do fator de células-tronco (SCF). Além de ser um marcador molecular para melanoblastos, o caminho de sinalização SCF/KIT é conhecido por desempenhar um papel crucial no desenvolvimento dos melanócitos. Interferindo com o caminho de sinalização de SCF leva a alterações na viabilidade dos melanoblastos e melanócitos através de ativação seletiva de caminhos de apoptose.

Compostos úteis para a modulação dos caminhos de TGF β -SMAD, BMP, e/ou SCF em associação à reepitelização incluem, sem limitação: Eptotermin alfa, "noggin", ativadores de proteínas morfogenéticas ósseas (Curis/Ortho Biotech), Fator de crescimento transformante-beta-3, Fator de crescimento transformante-beta-1, Fator de crescimento transformante-alfa, Cetermin, Metiodeto de Tamoxifeno, Decorin, Kahalalide F, Anticorpo monoclonal anti-TGF-beta 2G7, ADMP 1, Lerdelimumab, Metelimumab, TGF-beta antagonistas (GLYCODesign), A 161906, LF 984, Tetratiomolibdato, Tranilast, GC 1008, SEK 1005, TGF-beta antagonistas (Scios), SR2F, Stamulumab, compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), TJN 598, inibidores de TGF-beta RI quinase (Scios), nanopartículas de oligonucleotídeo TGF-beta (NanoDel), inibidores de receptores TGF-beta tipo I (In2Gen), TG-C, e Manose 6 fosfato.

Sinalização de citocinas

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização de citocina e de fatores de crescimento. Citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8), TNF- α , IL-6, e interferon γ e interferon α , entre outras, têm sido ligadas a alterações na pigmentação induzidas por inflamatórias. Imagina-se que a modulação das citocinas contribua significativamente para alterações na pigmentação alterando a expressão e/ou atividade de MCR-1. A expressão dos genes que codificam para as citocinas pró-inflamatórias é regulada para cima através do fator kappaB via nuclear (NF-kappaB) e AP-1, fatores de transcrição pró-inflamatórios de conhecimento geral. Portanto,

estímulos que induzem a regulação para cima do caminho NF-kappaB contribuem para a alteração dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e portanto para os distúrbios de pigmentação.

Compostos úteis para a modulação de citocina e fator de crescimento em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Imiquimod/Avara, IL-1alfa, partenolida, extrato de magnólia, magnolol, Prasterona, Iguratimod, Suplatast tosilato, Bindarit, Liarozol, UK 122802, ONO 4007, Stipipentol, DUP 983, DUP 630, DMXAA, ICZ, FPP 33, PP 33, Mesoporphirin, Semapimod, A 802715, Pirfenidona, Sho-seiryu-to, FR 167653, Pentoxifilina, Iboctadekin, Pimecrolimus, Temsirolimus, HEP 689, R 116010, Tadekinig alfa, Prasterona, PB 007, anticorpos monoclonais anti-interleucina-18 (CAT), ISIS 104838, Delmitide, P450RAI inibidores (Citocroma), ZNC 2381, R 115866, CLX 0921, Thymosin beta-4, M 50367, JTE 607, Licocalcona A, amplificadores de sinalização de vitamina D (Citocroma), TS 011, CF 101, Prasterone fosfocolina, Y 39041, análogos de RDP 58 (Genzyme/Sint:em), NPI 1302a-3, AVI 4557, Susalimod, inibidores da p38 MAP quinase (Uriach/Organon), MT 201, inibidores da secreção de interleucina-4/5 (Fournier/Zambon), LMP 160, LMP 420, PLR 14, AD-GL0001, CLX 090717, CLX 090502, CRX 102, Ciclosporin, ABT 325, IMS, K 832, CC 10004, inibidor de interleucina 6 (Y's Therapeutics), YSTH2, CR1 (Nuada), CRX 119, CRX 139, Golimumab, Rambazol, antagonistas de receptores de citocina (Trillium Therapeutics), inibidores de proteína cromossômica box -1 do grupo de alta mobilidade (Nautilus/Creabilis), CYT 007, TNFQb, QR 440, CTA 018, K 412, AN 0128, CRX 170, CRx 140, CRX 150, RC 8800, terapia genética de fator de necrose tumoral (Onc Bio), Proteína de ligação IL-18 recombinante, HM-PL 004, inibidores da tpl2 quinase, SPC 839, RTA 401, MPC 7869, compostos INDRA (Active Biotech), APC 0576, oligonucleotídeo de atração NF-kappa-B (Anesiva), BG 12, NF-kappa B/IKK2 inibidores (Uriach), Oligonucleotídeo antissenso NF-KappaB-p65 (Serono/InDex Pharmaceuticals), inibidores de I-kappa B quinase (Millennium Pharmaceuticals), compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), SIM 916, calagualina lipossômica (Plantacor), NF-kappa B inibidores (Serenex), SIM 688, NF-kappa B inibidores

(Scottish Biomedical), inibidores do caminho NFkappaB (4SC), Triterpenoides sintéticos (Reata Pharmaceuticals), RTA 402, Mecasermin, rinfabato, fator de crescimento-II insulino-semelhante, CEP 903, INX 4437, 486-STOP, anti-inflamatórios à base de carboidratos (Praxis/Fairchild), MZ 471, e MZ 5156.

Compostos a serem administrados durante reepitelização para tratar acne

Depois da indução de reepitelização, compostos terapêuticos podem ser aplicados na pele de acordo com os métodos da invenção. Os compostos terapêuticos referidos são, por exemplo, compostos conhecidos para tratar acne e compostos conhecidos para modular caminhos de sinalização associados com acne (por exemplo, os caminhos descritos abaixo).

Caminhos androgênicos

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização androgênica na pele. O aumento da sinalização androgênica na pele tem sido ligado definitivamente ao aumento do tamanho do folículo capilar e ao aumento do crescimento e diferenciação das glândulas sebáceas que são cruciais para o início da acne. De fato, o desenvolvimento da acne claramente é paralelo ao aumento dos níveis de androgênios através da puberdade e diminui nos anos posteriores da adolescência à medida que os níveis de androgênio atingem um platô. Além disso, pessoas com sinalização androgênica limitada ou uma falta completa de sinalização androgênica não desenvolvem acne.

Compostos e enzimas úteis para tratar acne reduzindo os níveis de androgênio na pele em associação à reepitelização incluem, sem limitação Bicalutamida, Zanoterona, Osaterona, Cioteronel, Nilutamida, WB 2838, PSK 3841, LG 2293, Louisianin A, SR 4980, SNA 4606, Abarelix, ZD 3980, LGD 1331, Elaiofilin, Efomicin G, L 10, L 39, L 35, L 37, L 2, I 41, VN 851, PH 45, Acetato de ciproterona (Barr Laboratories), antagonistas de receptores androgênicos (Karo Bio), antagonistas de receptores androgênicos seletivos (Biogen Idec), antagonistas de receptores androgênicos (Praecis), moduladores de receptores androgênicos seletivos (GTx), antagonistas de receptores androgênicos (Bristol-Myers Squibb), antagonistas de receptores

androgênicos (Astellas Pharma), Ostarine, e antagonistas de receptores androgênicos (Medivation).

Caminho do Ácido Retinoico

5 Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o caminho de sinalização de ácido retinoico. Este caminho tem sido ligado à morfogênese das glândulas pilossebáceas, incluindo formação de glândulas sebáceas, provavelmente através da mediação de interações epidérmico-mesenquimais no folículo embrionário. Os retinoides também têm um profundo efeito sobre a atividade das glândulas sebáceas: quantidades traço promovem crescimento e diferenciação de sebócitos, ao passo que doses maiores levam a atrofia de sebócitos e redução da produção de sebo. Retinoides sinalizam através de duas classes de receptores nucleares: receptor de ácido retinoico (RAR) e receptor retinoico X (RXR).

15 Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização de ácido retinoico em associação à reepitelização incluem, sem limitação, ácido trans-retinoico, N-retinoil-D-glucosamina, seletinoide G, Fenretinide, Liarozol, Tazarotene, AM 580, Bexarotene, Alitretinoin, AR 623, AGN 191701, SR 11237, CGP 52608, LG 100153, LGD 1550, LG 100567, AGN 20 193835, AGN 193836, MX 33501, MX 28701, MX 901, MDI 403, LGD 1324, AGN 194310, CD 437, UAB 8, CD 1599, TAC 101, SR 11383, LGD 1268, 4-Oxoretinol, ER 35794, BMS 185411, RO 415253, ER 38925, ER 65250, R 116010, BMS 292974, UAB 30, VN/14-1RA, BMS 297208, LG 101506, Tretinoína, L 007, Isotretinoína, PLT 99511, AGN 195183, AGN 194204, R 667, 25 alfa agonistas receptores de retinoide X, gama agonistas de receptores do ácido retinoico (Locus), BMS 189453, bloqueadores de enzimas metabolizantes do ácido retinoico (Bioenvision), LXS/4-HPR, Seletinoide G, Ramba-zol, fenretinida, e Carbenoxolona.

Receptores de reação ativada por proliferadores do peroxissoma

30 Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a família de receptores de resposta ativados por proliferadores do peroxissoma (PPAR). PPARs são fatores de transcrição

induzidos por ligante hormonal nuclear, que geralmente agem como sensores celulares de ácidos graxos poli-insaturados e outros derivados de ácidos graxos. PPAR α e PPAR β são ambos expressados em diferentes tempos e áreas da pele embrionária e adulta, enquanto PPAR γ tem sido ligado à produção de lipídeos das glândulas sebáceas. PPAR α é expressado na pele adulta depois de lesão e desempenha um papel importante na mediação da resposta de cura mediada por inflamatórias inicial. PPAR α e PPAR β são ambas expressadas constitutivamente no folículo capilar onde se imagina que desempenhem um papel ativo na mediação do ciclo do folículo capilar. Além de seu papel no desenvolvimento do folículo capilar, PPAR β também desempenha um papel crucial na mediação da restauração da pele em resposta a lesão. Finalmente, a expressão de PPAR tem sido associada à produção de lipídeos que pode ter relevância específica para produção de sebo nos folículos sebáceos. Portanto, inibidores seletivos dos subtipos PPAR podem levar a novos tratamentos da acne.

Compostos úteis para a modulação do caminho de sinalização PPAR em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Troglitazona, Pioglitazona, Englitazona, AY 31637, Darglitazona, Rosiglitazona, Ciglitazona, AD 5075, Bexarotena, Netoglitazona, BM 131246, BM 501050, Farglitazar, Balaglitazona, Reglitazar, GW 2570, GW 409890, Tesaglitazar, MK 0767, PD 72953, Ragaglitazar, GW 409544, Rivoglitazona, GW 1929, GW 9578, GW 0072, SB 219994, LG 101506, Metaglidasen, CLX 0921, LR 90, LY 510929, GW 501516, Naveglitazar, NC 2100, gama antagonistas PPAR (Bayer/GSK), LF 200337, GW 5393, alfa/gama agonistas PPAR (Eli Lilly), Muraglitazar, ARH 049020, MBX 2044, KT 6207, GW 7282, alfa/gama agonistas PPAR (Bayer), GW 590735, BAY 549801, L 764406, CLX 0940, NS 220, gama agonistas PPAR (Vita), Fenofibrato, 677954, LY 518674, AMG 131, KRP 101, agonistas PPAR (Merck & Co), DRF 4832, ONO 5129, Fenofibrato / metformina, Oxeglitazar, agonistas PPAR (GlaxoSmithKline), TY 51501, AA 10090, agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Karo Bio), moduladores de PPAR (Fournier Pharma), AZD 6610, 641597, delta agonistas PPAR (Nippon Chemiphar/Pfizer), pan agonistas

PPAR (Plexxikon), DRF 10945, AVE 0847, gama agonistas PPAR (Daiichi Sankyo), beta moduladores de receptores ativados por proliferação do peroxissoma (7TM Pharma), Peliglitazar, alfa agonistas PPAR (CrystalGenomics), alfa/gama agonistas PPAR (MaxoCore Pharmaceuticals), AVE 8134, 5 alfa agonistas PPAR (MaxoCore Pharmaceuticals), agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Novo Nordisk), delta agonistas PPAR (Eli Lilly), E 3030, agonistas PPAR (Metabolex), DRL 11605, LBM 642, agonistas alfa/gama de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Sanofi-Aventis), PLX 204, moduladores de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (AbGenomics), delta agonistas PPAR (Nippon Chemiphar/Cerenis), Fenofibrato / sinvastatina, 625019, CS 7017, CKD 501, 10 AVE 5376, delta agonistas PPAR (sanofi-aventis), Ezetimibe / Fenofibrato, RWJ 800025, Fenofibrato / cálcio rosuvastatina, AB 335 / cálcio rosuvastatina, Fenofibrato / rosuvastatina, Pioglitazone/TAK 536, CDT-Fenofibrato, 15 agonistas PPAR (Bayer), agonistas de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (Eli Lilly), KD 3010, GFT 505, LG 101506, Metaglidasen, LY 510929, Naveglitazar, NC 2100, gama antagonistas PPAR (Bayer/GSK), MBX 2044, BAY 549801, PPAR moduladores (Fournier Pharma), beta moduladores de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (7TM 20 Pharma), e moduladores de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (AbGenomics).

Sinalização Estrogênica

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização estrogênica. Sabe-se que os 25 estrogênios afetam numerosas condições relacionadas à pele, incluindo o início e a gravidade da acne. As mulheres têm uma deterioração estável na arquitetura de sua pele depois da menopausa a qual pode ser revertida por terapia de reposição hormonal (HRT). Foi demonstrado que a aplicação tópica de 17β -estradiol simula estes efeitos sem os efeitos colaterais periféricos da terapia de reposição hormonal (HRT) (Verdier-Sevrain *et. al.* (2006) 30 *Exp Dermatol* 15: 83-94 e Son ED *et. al.* (2005) *JID* 124: 1149-61).

Compostos úteis para a modulação de caminhos de sinalização

de estrogênio em associação à reepitelização incluem, sem limitação, 17 β -estradiol, estriol, estrona, estrogênios conjugados (por exemplo, Premarin, PremPro), ER moduladores seletivos do dietilestilbestrol (SERMS) (por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, clomifeno, bazedoxifeno, lasofixifeno, e ormeloxifeno), Fulvestrant, ICI 164384, Zindoxifeno, Panomifeno, CB 7386, RU 39411, LY 133314, RU 58668, ZK 119010, EMATE, Prolame, WS 7528, RU 16117, Yuehchukene, 3-Metil-3-hidróxi-calcona, Tesmilifeno, RU 45144, CDRI 85287, Metiodeto de Tamoxifeno, Estradiol / trimegestona, ICZ, EM 219, Etinilestradiol / gestodeno monofásico, Etinilestradiol / drospirenona, Complexo K, ZK 115194, Etinilestradiol / dienogest, J 893, BE 25327, Valerato de estradiol / dienogest, TS 17, Abarelix, Estradiol / noretisterona, Estradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / gestodene-trifásico, Centchroman, TS 33, EM 800, Estradiol / nomegestrol, SR 90067, OSW-1, K 7, Anordrin, Ospemifene, Alfa-Fetoproteína, Estradiol / testosterona, IP 1162, IP 1163, IP 1164, J 995, alfa antagonistas de receptores estrogênicos (Sumitomo), Estradiol / noretisterona, Etinilestradiol / desogestrel, Cipionato de estradiol / medroxiprogesterona, Etinilestradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / noretisterona, Estrogênios esterificados, Etinilestradiol / levonorgestrel, Etinilestradiol / noretisterona, Etinilestradiol / clormadinone, Estrogênios conjugados, Estradiol / didrogesterona, Trilostano, Etinilestradiol / etonogestrel, P 081, Etinilestradiol / norgestimate, EMM 210525, Acetato de estradiol vaginal, Estradiol / progestogênio, SM 16896, Acolbifene, Valerato de estradiol / medroxiprogesterona, Etinilestradiol / gestodene, NNC 450095, SDN 289, TZN 13, BAY 509062, MCC 565, NV 50, Estradiol / nomegestrol, EMM 310525, PSK 3987, S 401G, antagonistas de receptores estrogênicos puros (ProStrakan), E2CDS, J 811, J 861, Afimoxifeno, Enclomifeno, Estradiol / dienogest, BN 83495, SIM 916, ERB 196, Tamoxifeno, SIM 688, AP 1081, alfa moduladores de receptores estrogênio-relacionados (Phenex Pharmaceuticals), ORG 43228, e 8-Prenilnaringenin.

30 Citocina e sinalização de fatores de crescimento

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam citocina e sinalização de fatores de cresci-

mento. Pro-inflamatórias citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8), TNF- α , IL-6, e interferon γ e α , entre outros, são regulados para cima em resposta a acne inflamatória. Imagina-se que a modulação das citocinas contribua de modo significativo para a formação de lesões de cicatriz de acne comumente associadas à acne inflamatória prolongada. A expressão dos genes que codificam para as citocinas pró-inflamatórias é regulada para cima em resposta ao fator nuclear kappaB (NF-kappaB) e AP-1, fatores de transcrição pró-inflamatórios de conhecimento geral. Portanto, estímulos que induzem regulação para cima do caminho NF-kappaB contribuem para a alteração dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e portanto acne inflamatória.

Numerosos fatores de crescimento, incluindo mas não limitados a membros da família do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (incluindo fator de crescimento de queratinócitos), fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento insulino-semelhante (IGF), fator de crescimento de hepatócitos, hormônio de crescimento (GH), insulina, e fator de crescimento plaquetário (PDGF), também estão implicados na acne. Por exemplo, GH, IGF, FGF e insulina foram todos implicados na morfogênese das glândulas sebáceas bem como produção de sebo no adulto.

Compostos úteis para a modulação de citocina e sinalização de fatores de crescimento em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Imiquimod / Avara, IL-1alfa, partenolida, extrato de magnólia, magnolol, Prasterona, Iguratimod, Suplatast tosilato, Bindarit, Liarozol, UK 122802, ONO 4007, Stiripentol, DUP 983, DUP 630, DMXAA, ICZ, FPP 33, PP 33, Mesoporfirin, Semapimod, A 802715, Pirfenidona, Sho-seiryu-to, FR 167653, Pentoxifiline, Iboctadekin, Pimecrolimus, Temsirolimus, HEP 689, R 116010, Tadekinig alfa, Prasterona, PB 007, anticorpos monoclonais anti-interleucina-18 (CAT), ISIS 104838, Delmitide, P450RAI inibidores (Citocroma), ZNC 2381, R 115866, CLX 0921, Timosin beta-4, M 50367, JTE 607, Licochalcona A, amplificadores de sinalização de vitamina D (Citocroma), TS 011, CF 101, Prasterone phosphocholine, Y 39041, RDP 58 análogos (Genzyme/Synt:em), NPI 1302a-3, AVI 4557, Susalimod, inibidores de p38 MAP

quinase (Uriach/Organon), MT 201, inibidores da secreção de interleucina-4/5 (Fournier/Zambon), LMP 160, LMP 420, PLR 14, AD-GL0001, CLX 090717, CLX 090502, CRX 102, Ciclosporina, ABT 325, IMS, K 832, CC 10004, Inibidor de interleucina 6 (Y's Therapeutics), YSTH2, CR1 (Nuada),
5 CRX 119, CRX 139, Golimumab, Rambazol, antagonistas de receptores de citocina (Trillium Therapeutics), inibidores de proteína cromossômica box -1 do grupo de alta mobilidade (Nautilus/Creabilis), CYT 007, TNFQb, QR 440, CTA 018, K 412, AN 0128, CRX 170, CRx 140, CRX 150, RC 8800, terapia genética de fator de necrose tumoral (Onc Bio), proteína de ligação IL-18
10 recombinante, HMPL 004, inibidores de tpl2 quinase, SPC 839, RTA 401, MPC 7869, compostos INDRA (Active Biotech), APC 0576, oligonucleotídeo de atração NF-kappa-B (Anesiva), BG 12, NF-kappa B/IKK2 inibidores (Uriach), Oligonucleotídeo antissenso NF-KappaB-p65 (Serono/InDex Pharmaceuticals), inibidores de I-kappa B quinase (Millennium Pharmaceuticals),
15 compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), SIM 916, calagualine lipossômica (Plantacor), NF-kappa B inibidores (Serenex), SIM 688, NF-kappa B inibidores (Scottish Biomedical), inibidores do caminho NFkappaB (4SC), Triterpenoides sintéticos (Reata Pharmaceuticals), RTA 402, Mecasermin, rinfabato, fator de crescimento-II insulino-semelhante, CEP 903, INX
20 4437, 486-STOP, anti-inflamatórios à base de carboidratos (Praxis/Fairchild), MZ 471, MZ 5156, inibidores de IGF-1 receptores (Telik), HF 0299, EN 122002, antagonistas relacionados com IGF (Novo Nordisk/DGI BioTechnologies), NBI 31772, Pasireotide, Rinfabato, OGX 225, inibidores de IGFBP mono-específicos (OncoGeneX), IMC A12, inibidores de IGF-1R quinase
25 (Novartis), anticorpo anti-IGF-1R (Schering Plough), CP 751871, ATL 1101, anticorpo monoclonal anti-IGF-1 (Pierre Fabre Medicament/Merck), INSM 18, AVE 1642, antagonistas de receptores de fator de crescimento insulino-semelhante-1 (Insmmed), terapêuticos de fator de crescimento insulino-semelhante (Chlorogen), AMG 479, proteína de ligação de fator de crescimento insulino-semelhante 1 (Amgen), Troglitazona, Pioglitazona, Glimepiride, Englitazona, Insulintropina, CP 95253, Talibegron, Darglitazona, Rosiglitazone, RX 871024, U 10483, Peptídeo glucagon-semelhante -17-36 ami-

da, Ciglitazona, S 15261, AD 5075, Bexarotene, Formicina A, BM 130913, BM 131074, BM 170505, BM 131196, BM 131188, BM 131180, Netoglitazona, BM 131246, BM 501050, BM 131215, TLK 16998, V 411, Glisentide, AZM 134 (Alizyme), Farglitazar, INS 1, Balaglitazone, Reglitazar, LY 315902, SDZ PGU 693, GW 2570, Peptídeo glucagon-semelhante -1 (Amylin), Peptídeo glucagon-semelhante -1 (Watson), YM 440, TS 971, DRF 2189, MK 0767, DN 108, HQL 975, Galparan, LGD 1268, T 174, JTT 608, K 111, Raglitazar, KP 102, Dexlipotam, YM 268, Rivoglitazona, Tifenazóxido, Metformina, SB 219994, JTP 20993, R 102380, sensibilizadores de insulina (Incyte Corporation), FK 614, CLX 0900, CLX 0901, CLX 0100, CLX 0101, ALT 4037, sensibilizadores de insulina (Roche), BM 152054, Glibenclamida / metformina, DRF 554158, Metaglidasen, CLX 0921, DRF-NPPC, LP 100, LY 307161, BL 11282, BL 11778, NN 570014, NIP 223, NIP 221, MBX 2044, MBX 675, ativadores de receptores de insulina (Telik), Y 39677, Edaglitazone, ONO 5816, TLK 17411, EN 122001, EN 122004, BIM 23268, EML 4156, Imiglitazar, KF 72926, ST 1863, miméticos de insulina (Merck & Co), BLX 2001, sensibilizadores de insulina (Wellstat Therapeutics), Fenofibrato / metformina (Fournier Pharma), Glipizida / metformina (Bristol-Myers Squibb), Rosiglitazone / metformina, Sipoglitazar, Metformina / sulfonilureia (Depo-Med), SMP 862, insulina oral / sensibilizador de insulina (Diabetology), Pioglitazone / metformina, Pioglitazona / glimepirida, Rosiglitazona / glimepirida, 625019, MK 0431, CKD 501, Pioglitazona / TAK 536, Lanreotide, Seglitide, Vapreotide, Sermorelin, BIM 28011, Somatropin, L 692429, Examorelin, Pralmorelin, G120R, JO15X, Octreotida, compostos NSAC (Sapphire Therapeutics), SR 29001, Ibutamoren, TH 9506, Palifermin, L 163833, L 163689, Teduglutide, Somatropina mutante (JCR Pharmaceutical), NNC 260161, Tabimorelin, Somatorelin, Pegvisomant, Tesamorelin, L 163540, NNC 260722, NNC 260762, L 165034, L 168721, AOD 9604, miméticos de somatropina (Celera Genomics/Pfizer), Ipamorelin, L 739943, Capromorelin, G120K PEG, L 165666, LY 438434, LY 444711, LY 426410, EP 51216, L 163255, análogos de somatostatina (Ardana), CP 45959901, EP 51389, SM 130686, BIM 23244, GHRP-1, S 37435, Albumina / somatropina, CP 464709,

L 166446, Velafermin, CJC 1295, Pasireotide, EP 1572, PEG-GHRF, antagonistas de grelina (AEterna Zentaris), ATL 1103, TZP 101, MTC-Octreotida, RC 1291, Sermorelin (LAB International), antagonistas do GHRH (AEterna Zentaris), (compostos relacionados ao hormônio do crescimento (Neuren),
5 hormônio do crescimento de longa ação (Bolder BioTechnology), secretagogos do hormônio do crescimento (Elixir Pharmaceuticals), CAM 2029, CYT 009, GhrQb, GTP 200, SUN 11031, antagonista de receptores do hormônio do crescimento de longa ação (DiAthegen), PHA 794428, fator de crescimento epidérmico, RG 13022, Leflunomide, RG 83852, EMD 55900, Reve-
10 romicina A, fator semelhante a heparina-EGF, OLX 103, Anticorpo monoclonal anti-EGFR 528, Cetuximab DAPH 1, Toxina de fusão do fator de crescimento epidérmico, PD 153035, Conjugado anticorpo monoclonal anti-EGFR -DM1, MDX 447, Anticorpo monoclonal MINT5, Matuzumab, CGP 59326, SU 5271, Gefitinib, CGP 62706, Anticorpo monoclonal 108, Conjugado anticorpo
15 monoclonal B4G7-gelonina, Panitumumab, Erlotinib, Anticorpo monoclonal de carneiro anti-EGFR, Inibidores da tirosina quinase receptor de fator de crescimento epidérmico (AstraZeneca), CGP 74321, CGP 76627, PD 169540, PD 168393, PD 160678, RG 8803, PD 169414, DAB 720, CP 292597, scFv(14E1)-ETA, HER-2 inibidores de molécula pequena (Cengent
20 Therapeutics), BIBX 1382, Canertinib, PD 158780, PD 165557, PD 166075, CL 387785, Nimotuzumab, SU 5502, SU 5501, SU 5503, SU 5504, SU 5228, Tiazinotrienomicina B, Anticorpo catalítico anti-EGFR (Abgenix), Vandetanib, Sporostatin, EKI 785, PKI 166, Anticorpo monoclonal anti-EGFR-Y-90/Re-
25 188, Fator de crescimento epidérmico-genisteína, CRM 197, Anticorpo monoclonal anti-EGFR -Tc-99, Pelitinib, Lapatinib, PX 1041, PX 1031, Zalutumumab, Anticorpo monoclonal anti-EGFR KSB 107, DWP 401, Pazopanib, SC 100, EGFR/ErbB2 inibidores (Array BioPharma), MDX 214, ALT 110, IMC 11F8, Conjugados de fármacos de anticorpo EGFRvIII (Amgen), Anti-
30 corpo monoclonal anti-EGFR 806, XL 647, BMS 599626, INCB 7839, Inibidores da tirosina quinase EGFR/HER2 (Mitsubishi Pharma), Inibidores de quinase do fator de crescimento epidérmico (ImClone Systems), ARRY 334543, BIBW 2992, e proteínas anti-EGFR (Med Discovery).

Sinalização de receptores semelhantes a "toll"

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização de receptores semelhantes a "toll" (TLR). A família TLR de receptores da superfície celular inclui dez
5 membros de família conhecida em seres humanos geralmente envolvidos no reconhecimento de patógeno e estimulação do sistema imune inato. Vários estudos identificaram expressão diferencial de TLR 1, 2, 4, 5, e 9 em queratinócitos humanos em diferentes níveis da pele. A alteração na expressão de TLR normal tem sido associada a uma variedade de doenças e distúrbios
10 da pele humana, incluindo acne, leprose, e psoríase. Em particular, altos níveis de expressão de TLR2 em macrófagos associados a glândulas pilosebáceas em lesões de acne indicam uma relação para este subtipo de TLR na acne.

Compostos úteis para a modulação da sinalização de TLR em
15 associação à reepitelização incluem, sem limitação, OM 174, CpG 7909, Eritoran, Isatoribine, agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" (Idera Pharmaceuticals), IMO 2055, CpG 10101, moduladores de receptores 4 semelhantes a "toll" (GlaxoSmithKline), agonistas de receptores 7/8 semelhantes a "toll" (Idera Pharmaceuticals), agonistas de TLR9 (Coley/sanofi-
20 aventis), CRX 675, antagonistas de TLR9 (Coley), agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" da geração seguinte (Coley/Pfizer), Sotirimod, agonistas de receptores 3 semelhantes a "toll" (Innate Pharma), e agonistas de receptores 9 semelhantes a "toll" (AstraZeneca/Dynavax).

Sinalização de neurotrofina e neuroendocina

25 Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a sinalização de neurotrofinas (NT) na pele. A família de neurotrofinas é composta de fator de crescimento nervoso (NGF), fator de crescimento cérebro-derivado (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4 (NT-4). Receptores de neurotrofinas de alta afinidade pertencem à família de tirosina quinase e incluem TrkA, TrkB, e TrkC. As neurotrofinas também interagem com p75NTR, embora com uma menor afinidade.
30 de. NGF, NT-3, e BDNF são expressadas essencialmente por fibroblastos,

embora também tenha sido notada expressão em fibras nervosas cutâneas e miócitos nos músculos *arrector pili* e *panniculus carnosus*. Queratinócitos humanos proliferantes produzam e secretam NGF. TrkA e TrkB são essencialmente expressados em queratinócitos epidérmicos ao passo que TrkC é encontrado em células nervosas cutâneas e no folículo capilar.

O início da expressão de neurotrofinas é observado precocemente no desenvolvimento embrionário murino no epitélio e mesênquima da pele, e se correlaciona à expressão epidérmica de K5 e K14. A expressão embrionária máxima se correlaciona com indução de folículos capilares na pele dorsal murina. As neurotrofinas também desempenham um papel crucial na migração, viabilidade, e diferenciação de melanoblastos e melanócitos durante embriogênese.

A expressão de substância P sobre fibras nervosas proximais a glândulas sebáceas na pele de pacientes com acne sugere um possível papel para este caminho na patogênese da acne. Hormônio de liberação de corticotropina (CRH) e os receptores do CRH correspondentes também estão presentes nas glândulas sebáceas humanas onde se imagina que desempenham um papel na regulação da atividade de sebócitos em resposta a insulto físico. Além disso, a glândula sebácea é um alvo para hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH) cujos efeitos são mediados através do receptor de melanocortina-1.

Compostos úteis para a modulação da sinalização de neurotrofina e neuroendocina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, acetato de forbol 12-tetra decanoato 13, FK 224, RP 67580, CP 99994, GR 73632, Cizolirtine, Peptídeo G, Peptídeo D, L 732138, DAB389, substância P, RP 73613, RPR 111905, Aprepitant, Ezlopitant, AA 501, AV 608, ESP7, E 6006, L 759274, MIF 1, CUV 1647, HP 228, Nemifitide, PT 14, RO 273225, antagonistas de receptores de melanocortina-4 (Gene Logic), agonistas de receptores de melanocortina-4 (Pharmacopeia, Melacure Therapeutics, Merck, Palatin Technologies, Novo Nordisk, Amgen, Ipsen, LG Life Sciences, Eli Lilly, Amura), moduladores de receptores de melanocortina-4 (Neurocrine Biosciences), Bremelanotide, agonistas de receptores de melanocortina-4

(LION bioscience/Novartis), TRG 2411, ZYC 200, CZEN 002, análogos hormonais de estimulação de melanócitos (Zengen), antagonistas de receptores de melanocortina (Taisho), anágonistas de receptores de melanocortina-4 (Santhera Pharmaceuticals), CZEN 003, moduladores de receptores de melanocortina-4 (TransTech Pharma), antagonistas de receptores de melanocortina (Palatin Technologies), AP 214, RO 0282425, agonistas de receptores de melanocortina (AnaMar Medical), Corticorelin, CP 154526, CRH 9 41, SC 241, antagonista do fator de liberação de corticotropina (Pfizer), NBI 30775, SJ 948, DMP 695, SP 904, corticotropina releasing factor receptor antagonistas (Taisho), PD 171729, NGD 981, NBI 30545, NBI 31199, NBI 31200, DMP 696, NBI 27155, Urocortin, SV 030, IL 488, GSK 876008, NBI 34041, SSR 125543, NGD 982, antagonistas do fator de liberação de corticotrofina (Neurogen), AVE 4579, AAG 561, antagonista do fator de liberação de corticotropina 1 (Bristol-Myers Squibb), antagonistas de R1 e R2 receptores do fator de liberação de corticotropina (Neurocrine/GlaxoSmithKline), ONO 2333, TS 041, e antagonistas de R1 receptores do fator de liberação de corticotropina (Sanofi-Aventis).

Compostos a serem administrados durante reepitelização para aliviar ou prevenir a formação de cicatriz

Depois da indução de reepitelização, compostos terapêuticos podem ser aplicados na pele de acordo com os métodos da invenção. Os compostos terapêuticos referidos são, por exemplo, compostos conhecidos para aliviar ou prevenir a formação de cicatriz e compostos conhecidos para modular caminhos de sinalização associados com formação de cicatriz (por exemplo, os caminhos descritos abaixo).

Caminhos de sinalização de TGF- β

A família de proteínas de fator de crescimento transformante (TGF) tem funções pró-fibróticas que promovem formação de cicatriz. TGF- β 1 e TGF- β 2 estão ambos aumentados durante a cura de ferimentos no adulto e levam a aumento da produção de ECM e infiltração de células inflamatórias. Também foi demonstrado que TGF- β 1 diminui a expressão de metaloproteinase da matriz (MMP) ao mesmo tempo que aumenta a expres-

são de inibidores de MMP naturais. A proporção relativa de TGF- β 3 para TGF- β 1 também parece ser um regulador importante da formação de cicatriz. Em ferimentos fetais sem cicatriz, a expressão de TGF- β 3 está aumentada enquanto TGF- β 1 permanece constante, e na cicatrização de ferimentos os níveis de TGF- β 1 aumentam enquanto os níveis de TGF- β 3 diminuem.

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam os caminhos de sinalização de TGF- β 1, TGF- β 2, ou TGF- β 3 incluindo as proteínas da cascata de sinalização intracelular relacionadas, tais como SMADs. A modulação de sinalização molecular na pele embrionária e na adulta é comumente mediada através do caminho TGF β -SMAD. Um dos principais caminhos a jusante é a síntese de colágeno 1, o colágeno primário na derme adulta. A quantidade relativa de TGF- β 1 e TGF- β 3 tem sido ligada a se ou não uma cicatriz é produzida em resposta à cura de ferimentos.

Compostos úteis para a modulação dos caminhos TGF β -SMAD em associação à reepitelização incluem, sem limitação: Eptotermín alfa, "noggin", ativadores de proteínas morfogenéticas ósseas (Curis/Ortho Biotech), Fator de crescimento transformante-beta-3, Fator de crescimento transformante-beta-1, Fator de crescimento transformante-alfa, Cetermin, Metiodeto de Tamoxifeno, Decorin, Kahalalide F, Anticorpo monoclonal anti-TGF-beta 2G7, ADMP 1, Lerdelimumab, Metelimumab, TGF-beta antagonistas (GLYCODesign), A 161906, LF 984, Tetratiomolibdato, Tranilast, GC 1008, SEK 1005, TGF-beta antagonistas (Scios), SR2F, Stamulumab, compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), TJN 598, inibidores de TGF-beta RI quinase (Scios), nanopartículas de oligonucleotídeo TGF-beta (NanoDel), inibidores de receptores TGF-beta tipo I (In2Gen), TG-C, e Manose 6 fosfato.

Sinalização mediada por integrina e ECM

Em outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização mediada por ECM e integrina. Integrinas são receptores transmembrana heterodiméricos compostos de uma subunidade α e β . As integrinas mais proeminentes expressadas constitutiva-

mente na epiderme do adulto incluem $\alpha 2\beta 1$ (receptor de colágeno), $\alpha 3\beta 1$ (receptor de laminina 5), $\alpha 6\beta 4$ (receptor de laminina), e $\alpha v\beta 5$ (receptor de vitronectina). Integrinas adicionais, a saber $\alpha 5\beta 1$ (receptor de fibronectina), $\alpha v\beta 6$ (receptor de fibronectina e tenascina), e $\alpha 9\beta 1$ (receptor de tenascina) são expressadas em resposta a lesão da pele e cura de ferimento. Na pele normal, as integrinas são primariamente expressadas na camada basal e na bainha da raiz externa do folículo capilar. Células-tronco interfoliculares e de folículos capilares também são conhecidas por expressar níveis mais altos de $\beta 1$ integrina, uma assinatura molecular que é frequentemente usada para identificar e enriquecer células-tronco epiteliais.

Compostos úteis para a modulação dos caminhos de sinalização mediados por integrina em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Applaggin, Kistrin, RO 435054, MK 852, G 4120, SC 49992, TP 9201, Eptifibatide, Tirofiban, Anticorpo monoclonal anti-CD18, Abciximab, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 PS/2, Lefradafiban, SKF 107260, DU 728, Lamifiban, CGH 400, SC 52012, GR 91669, SKF 106760, Tetrafibrin, Xemilofiban, Lotrafiban, SB 208651, L 703014, MEDI 522, RWJ 50042, Halistatina, C 6822, SDZ GPI 562, TAK 029, SB 1, L 709780, Fradafiban, SB 6, GR 83895, YM 207, BIBW 98, RG 13965, EF 5077, YM 337, Contortrostatin, RWJ 50228, DMP 757, Rovelizumab, SB 207448, SC 56929, L 734217, Disagregin, G 7453, RO 438857, G 5598, RPR 110173, S 1197, ZD 2486, S 1762, FK 633, CY 9652, RO 443888, Sibrafiban, Natalizumab, Roxifiban, XR 300, NSL 9403, L 748415, ME 3277, P 246, TBC 772, RWJ 50271, SC 56631, TRM 147, PS 028, Orbofiban, Alnidofibatide, USB IPA 1302, Anticorpo monoclonal PMA5, Anticorpo monoclonal AZ1, MA 16N7C2, RP 431, SB 223245, L 703801, DMP 802, BIO 1050, BIO 1272, L 738167, SR 121566, XU 063, SR 121787, MS 180, MS 28168, ME 3229, antagonistas de integrina (Integra LifeSciences), Alfa D modulador, Cilengitide, ZD 7349, MLN 0002, T 250, SB 236392, Conjugado peptídico de doxorubicina, XR 299, antagonistas de integrina (Celltech), SB 265123, XV 454, MLN 2201, L 734115, SH 306, Cromafiban, TS 963, TS 943, Accutin, Elarofiban, UR 12947, Gantofiban, GR 233548, SM 20302, antagonistas de alfaV-beta3 re-

ceptores (Shire), NSL 96184, SC 68448, FR 158999, S 137, SM 256, antagonistas de integrina (SIDR), XJ 735, SQ 885, UR 3216, TR 9109, TR 14035, TR 14531, CP 4632, SC 72115, XU 065, VLA-4 antagonistas (Biogen/Merck), CT 5219, SB 273005, L 750034, VLA-4 antagonistas (Elan/Wyeth), CP 4685, TBC 3486, TBC 3342, ME 3230, RBx 4638, XT 199, VO 514, SB 267268, IVL 745, AR 0510, AR 0598, LFA-1 antagonistas (ICOS), antagonistas de receptores de integrina (Johnson & Johnson), ER 68203, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 HP1/2, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 TA-2, Anticorpo monoclonal anti-VLA-4 R1-2, S 787, CT 747, CT 757, CT 767, L 806978, antagonistas de integrina (Merck & Co), SC 65811, SJ 874, TBC 4257, IC 747, antagonista de integrina (Bayer), VCAM/VLA-4 antagonistas (Wyeth, Kaken), S 247, BIRT 0377, VLA-1 inhibitor (Biogen Idec), RP 593, HMR 1794, TAK 024, antagonistas de integrina (Sigma Tau), 559090, antagonistas de receptores de vitronectina (Uriach), VLA-4 antagonistas (Uriach), Valategrast, R 1295, antagonistas de integrina (Targesome), antagonistas de alfa-6 integrina (Dyax), polissacarídeos lineares biologicamente ativos (BioTie Therapies), TBC 4746, LFA-1 antagonistas (Tanabe Seiyaku), RBx 7796, Volociximab, CDP 323, F 200, T 0047, CNTO 95, inibidores de alfa 2 beta 1 integrina (BioTie Therapies), E 7820, BIO 5192, PS 460644, DW 908e, inibidores de integrina (Jerini), inibidores de integrina av-Beta3 (Nuevolution), R 1541, antagonista de antígeno-1 associado à função linfocitária (Bristol-Myers Squibb), LFA-1 antagonistas (Boehringer Ingelheim), TBC 3804, anticorpo anti-alfa-5 beta-1 integrina (Pfizer), antagonistas de receptores de integrina (Johnson & Johnson), anticorpos monoclonais anti-alfa-v beta-6 (Biogen Idec), e antagonistas de alfa 4 integrina (Elan).

Fator de crescimento de insulina

Em uma modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam o caminho do fator de crescimento de insulina (IGF). Foi demonstrado recentemente que IGF desempenha um papel como um modulador mitogênico de queratinócitos humanos derivado de uma cicatriz semelhante a queloide. A biodisponibilidade de IGF no ambiente de cura de ferimentos é parcialmente regulada pelos níveis relativos de proteínas de

ligação de IGF a IGF receptores.

Compostos úteis para a modulação dos caminhos do fator de crescimento de insulina em associação à reepitelização incluem, sem limitação: Mecasermin, rinfabato, fator de crescimento-II insulino-semelhante, CEP 903, INX 4437, 486-STOP, anti-inflamatórios à base de carboidratos (Praxis/Fairchild), MZ 471, MZ 5156, inibidores de IGF-1 receptores (Telik), HF 0299, EN 122002, antagonistas relacionados com IGF (Novo Nordisk/DGI BioTechnologies), NBI 31772, Pasireotide, Rinfabato, OGX 225, inibidores de IGFBP mono-específicos (OncoGeneX), IMC A12, inibidores de IGF-1R quinase (Novartis), anticorpo anti-IGF-1R (Schering Plough), CP 751871, ATL 1101, anticorpo monoclonal anti-IGF-1 (Pierre Fabre Medicament/Merck), INSM 18, AVE 1642, antagonistas de receptores do fator de crescimento-1 insulino-semelhante (Insmad), terapêuticos do fator de crescimento insulino-semelhante (Chlorogen), AMG 479, e proteína de ligação do fator de crescimento-1 insulino-semelhante (Amgen).

Sinalização de citocinas

Interleucinas e outras citocinas também são importantes reguladores da formação de cicatriz. IL-6 e IL-8 são responsáveis pela migração e ativação de células inflamatórias em resposta a ferimento. IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que atenua a resposta inflamatória e imagina-se que contribua para a cura de ferimentos sem cicatriz.

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização de citocina e inflamação. As citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, e interferon γ e α , entre outras, são reguladas para cima em resposta a lesão da pele. Imagina-se que a modulação de citocinas contribua para a capacidade relativa da pele para formar uma cicatriz em resposta a lesão. A expressão dos genes que codificam as citocinas pró-inflamatórias é regulada para cima em resposta ao fator kappaB via nuclear (NF-kappaB) e AP-1, fatores de transcrição pró-inflamatórios de conhecimento geral. Portanto, estímulos que induzem a regulação para cima do caminho NF-kappaB contribuem para a alteração dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e portanto a formação de

cicatriz.

Compostos úteis para a modulação de citocina e sinalização de fatores de crescimento em associação à reepitelização incluem, sem limitação, Imiquimod / Avara, IL-1alfa, partenolide, extrato de magnólia, magnolol, Prasterona, Iguratimod, Suplatast tosilato, Bindarit, Liarozol, UK 122802, ONO 4007, Stiripentol, DUP 983, DUP 630, DMXAA, ICZ, FPP 33, PP 33, Mesoporfirin, Semapimod, A 802715, Pirfenidona, Sho-seiryu-to, FR 167653, Pentoxifilina, Iboctadekin, Pimecrolimus, Temsirolimus, HEP 689, R 116010, Tadekinig alfa, Prasterona, PB 007, anticorpos monoclonais anti-interleucina-18 (CAT), ISIS 104838, Delmitide, P450RAI inibidores (Citocroma), ZNC 2381, R 115866, CLX 0921, Thymosin beta-4, M 50367, JTE 607, Licochalcone A, amplificadores de sinalização de vitamina D (Citocroma), TS 011, CF 101, Prasterona fosfocholina, Y 39041, RDP 58 análogos (Genzyme/Synt:em), NPI 1302a-3, AVI 4557, Susalimod, inibidores de p38 MAP quinase (Uriach/Organon), MT 201, inibidores da secreção de interleucina-4/5 (Fournier/Zambon), LMP 160, LMP 420, PLR 14, AD-GL0001, CLX 090717, CLX 090502, CRX 102, Ciclosporin, ABT 325, IMS, K 832, CC 10004, Inibidor de interleucina 6 (Y's Therapeutics), YSTH2, CR1 (Nuada), CRX 119, CRX 139, Golimumab, Rambazol, antagonistas de receptores de citocina (Trillium Therapeutics), inibidores de proteína cromossômica box -1 do grupo de alta mobilidade (Nautilus/Creabilis), CYT 007, TNFQb, QR 440, CTA 018, K 412, AN 0128, CRX 170, CRx 140, CRX 150, RC 8800, terapia genética de fator de necrose tumoral (Onc Bio), proteína de ligação IL-18 recombinante, HMPL 004, inibidores da tpl2 quinase, SPC 839, RTA 401, MPC 7869, compostos INDRA (Active Biotech), APC 0576, oligonucleotídeo de atração NF-kappa-B (Anesiva), BG 12, NF-kappa B/IKK2 inibidores (Uriach), Oligonucleotídeo antissenso NF-KappaB-p65 (Serono/InDex Pharmaceuticals), inibidores de I-kappa B quinase (Millennium Pharmaceuticals), compostos antissenso NeuGene (AVI BioPharma), SIM 916, liposomal calagualina (Plantacor), NF-kappa B inibidores (Serenex), SIM 688, NF-kappa B inibidores (Scottish Biomedical), inibidores do caminho de NFkappaB (4SC), Triterpenoides sintéticos (Reata Pharmaceuticals), e RTA 402.

Sinalização de fator de crescimento

Membros da família de fator de crescimento plaquetário (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF) também têm sido implicados como citocinas pró-fibróticas. A expressão destes fatores de crescimento é transitória em ferimentos sem cicatriz embrionários, porém mais prolongada em ferimentos na pele adulta. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é regulado para cima durante a cura de ferimentos sem cicatriz, mas permanece inalterada em ferimentos de adultos. Esta observação implica que alterações diferenciais na angiogênese podem modular a taxa e a natureza da reação de cura de ferimentos.

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam sinalização de fatores de crescimento. Numerosos fatores de crescimento, incluindo mas não limitados a membros da família de fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (incluindo fator de crescimento de queratinócitos), fator de crescimento de hepatócitos, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de tecido conjuntivo (CTGF), e fator de crescimento plaquetário (PDGF), desempenham um papel na formação de cicatriz. Por exemplo, PDGF regula a produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas como uma parte da reação de cura de ferimentos natural.

Compostos úteis para modular a sinalização de fatores de crescimento em associação à reepitelização incluem, sem limitação: SNK 863, 11A8 SAP, PD 145709, U 86983, Fator de crescimento de fibroblastos, Anticorpo monoclonal de carneiro anti-PDGF/bFGF, Fator de crescimento de fibroblastos / hialuronan, Trafermin, Repifermin, SU 4984, SU 5402, SU 6668, RG 8803, Sibrotuzumab, SU 9803, SU 9902, antagonistas de bFGF receptores (Praecis), Tetratiomolibdato, Tranilast, inibidores de VEGF e FGF receptores (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research e Development, LLC), TMPP, anticorpos HuCAL de receptores do fator de crescimento de fibroblastos (MorphoSys/ProChon Biotech), Anticorpo monoclonal anti-FAP F19-I-131, Talabostat, TBC 1635, antagonistas do fator de crescimento de fibroblastos (Encysive), MOR 201, Fator de crescimento de fibroblastos -18,

TKI 258, SSR 128129, Fator de crescimento de fibroblastos 1, inibidores de receptores do fator de crescimento de fibroblastos (Kirin Brewery), BIBF 1120, XL 999, BMS 582664, FGLL, anticorpos de receptor-3 do fator de crescimento de fibroblastos (Progenika Biopharma), inibidores de receptores do fator de crescimento de fibroblastos (Astex Therapeutics), anticorpos monoclonais de receptores do fator de crescimento de fibroblastos (ImClone), Esqualamina, Bevacizumab, Semaxanib, RPI 4610, Anticorpo monoclonal de carneiro anti-VEGF (KS Biomedix Holdings), Pegaptanib, AMG 706, Ranibizumab, Sorafenib, CP 547632, SU 9803, SU 9902, Vatalanib, MV 833, NM 3, IMC 1C11, Vandetanib, Tetratiomolibdato, Anticorpo monoclonal 2C3, EG 004, VEGF Trap, TMPP, inibidores de KDR quinase (Merck), anticorpos monoclonais anti-VEGFR (ImClone), SP 5.210C, ABT 828, GFB 116, AZD 2171, imunoterapêutico de VEGF (Protherics), CDP 791, CEP 7055, inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (Encysive), derivados de lipocalin (Pieris), anticorpo monoclonal de fator de crescimento-2 endotelial vascular, KRN 633, Axitinib, Sunitinib, TKI 258, E 7080, KRN 951, Anticorpo monoclonal anti-FLT-1, Bevasiranib, HYB 220, Veglin, XL 844, CX 3543, XL 647, VEGF-B antagonistas (Zenyth Therapeutics), terapêuticos anti-VEGF (Pharmexa), Fator de crescimento endotelial vascular (Genix), IMC 1121B, BAY 579352, BIBF 1120, XL 999, XL 184, AG 13958, SU 14813, SB 509, CT 322, OSI 930, XL 880, BMS 582664, ZK 304709, inibidores de VEGF receptor quinase (Affymax), inibidores de KDR quinase (Wyeth), XL 820, VEGFR2 inibidores (ChemDiv), CHIR 265, inibidores de KDR quinase (Amgen), VEGF antagonistas (Vegenics), PTC 299, antagonistas de VEGF receptores 2 (Astellas Pharma), anticorpos monoclonais antineuropilina (ImClone), IMC 18F1, VEGF antagonistas (Novagali Pharma), antagonistas de VEGF de longa ação (Bolder BioTechnology), Sulfato de dextrano, Fator de crescimento plaquetário, SCH 13929, Melatonin, Imatinib, SU 102, AG 1296, AG 1295, PD 170262, Becaplermin, Anticorpo monoclonal de carneiro anti-PDGF/bFGF, CDP 860, SU 6668, AMG 706, Sorafenib, KI 6783, RPR 101511A, KN 1022, CT 52923, CP 868596, GFB 111, Axitinib, Sunitinib, Zveg3, CR 002, GEM 21S, inibidores de PDGFR tirosina quinase (Johnson & Johnson), inibidores

de tirosina quinase (SuperGen), PDGF inibidores (Archemix), BAY 579352, BIBF 1120, alfa e beta anticorpos anti-PDGF receptores (ImClone Systems), XL 999, ZK 304709, XL 820, FG 3019, e inibidores do fator de crescimento de tecido conjuntivo (FibroGen/Sankyo).

5 Metaloproteinases da matriz

Em ainda outra modalidade, a invenção refere-se à administração de compostos que modulam a atividade de metaloproteinase da matriz (MMP) na pele. A família de MMP é composta de 28 membros de enzimas metalo dependentes que decompõem diferentes componentes da matriz extracelular (ECM) no corpo. MMP-1, -3, e -9 são responsáveis por degradação de colágeno na derme humana e são reguladas para cima em resposta à lesão.

Compostos úteis para reduzir a atividade de metaloproteinase da matriz em associação à reepitelização incluem, sem limitação: queladores de zinco, queladores de ferro, doxiciclina, marimastat, trocade, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, RO 314724, Ilomastat, Inciclinida, D 1927, SE 205, MMP inibidores (Millennium), inibidores de metaloelastase de macrófagos (Novartis), PCK 3145, BB 2827, Apratastat, ONO 4817, inibidores de metaloproteinase da matriz (Procter & Gamble), ABT 518, SC 77964, SC 276, inibidores de metaloproteinase da matriz (Pfizer), SI 27, MPC 2130, GW 3333, inibidores de metaloproteinase da matriz (Cengent Therapeutics/De Novo, LEO Pharma, Shionogi), RO 282653, S 3536, MMP-12 inibidor (Serono), TMI 1, inibidores duplos do fator de necrose tumoral / de metaloproteinase da matriz (Roche), inibidores de protease (Biopharmacopae), inibidores de metaloproteinase da matriz -13 (Alantos, Wyeth), e anticorpos de metaloproteinase da matriz (Dyax).

Formulações Farmacêuticas

A invenção refere-se a métodos para tratar condições de pele tratando pele sofrendo reepitelização com um composto que modula caminhos envolvidos em condições de pele relacionadas ao envelhecimento, distúrbios de pigmentação, acne, e formação de cicatriz (por exemplo, os compostos descritos acima).

A administração de um composto da invenção pode ser por

quaisquer meios adequados. O composto pode ser contido em qualquer quantidade apropriada em qualquer substância de veículo adequada, e geralmente está presente em uma quantidade de 1 a 95% em peso do peso total da composição. A composição pode ser proporcionada em uma forma de dosagem que é adequada para a via de administração oral, parenteral (por exemplo, por via intravenosa, por via intramuscular), retal, cutânea, nasal, vaginal, por inalante, na pele (emplastro), ou ocular. Deste modo, a composição pode estar sob a forma de, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, granulados, suspensões, emulsões, soluções, géis incluindo hidrogéis, pastas, pomadas, cremes, emplastros, banhos, dispositivos de liberação osmótica, supositórios, enemas, injetáveis, implantes, sprays, ou aerossóis. As composições podem ser formuladas de acordo com a prática farmacêutica convencional (vide, por exemplo, Remington: The Science e Practice of Pharmacy, 20th edition, 2000, ed. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, e Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick e J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York).

Cada composto da invenção pode ser formulado em uma variedade de modos que são conhecidos na técnica.

Formulações de Liberação Controlada e/ou Prolongada

A administração de qualquer um dos compostos desta invenção nos quais o agente ativo é formulado para liberação controlada e/ou prolongada, é útil, por exemplo, quando o agente tem (i) um índice terapêutico estreito (por exemplo, a diferença entre a concentração plasmática levando a efeitos colaterais prejudiciais ou reações tóxicas e a concentração plasmática levando a um efeito terapêutico é pequena; geralmente, o índice terapêutico, TI, é definido como a proporção de dose letal mediana (LD_{50}) para dose eficaz mediana (ED_{50})); (ii) uma janela de absorção estreita no trato gastrointestinal; (iii) uma meia-vida biológica curta; ou (iv) o perfil farmacocinético de cada componente deve ser modificado para maximizar a contribuição de cada agente, quando usados juntos, para uma quantidade que é terapêuticamente eficaz para tratar uma condição da pele selecionada entre uma condição de pele relacionada com envelhecimento, um distúrbio de pigmentação,

acne, e formação de cicatriz. Por conseguinte, uma formulação de liberação gradual pode ser usada para evitar dosagem frequente que pode ser necessária de modo a sustentar os níveis plasmáticos de ambos os agentes em um nível terapêutico. Por exemplo, em composições orais preferenciais da invenção, são observadas meia-vida e durações da permanência média de dez a vinte horas para os agentes da invenção.

Muitas estratégias podem ser perseguidas para obter liberação controlada e/ou prolongada na qual a taxa de liberação excede a taxa de metabolismo do composto terapêutico. Por exemplo, pode ser obtida liberação controlada por meio da seleção apropriada de parâmetros e ingredientes da formulação (por exemplo, composições e revestimentos de liberação controlada apropriados). Exemplos incluem composições de comprimido ou cápsula de unidade única ou múltipla, soluções oleosas, suspensões, emulsões, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, emplastros, e lipossomas. O mecanismo de liberação pode ser controlado de tal modo que o agente ativo seja liberado em intervalos periódicos.

Formulações de liberação controlada e/ou prolongada podem incluir um polímero degradável ou não-degradável, hidrogel, organogel, ou outro constructo físico que modifica a bioabsorção, meia-vida ou biodegradação do agente. A formulação de liberação controlada e/ou prolongada pode ser um material que é pintado ou aplicado de modo diverso sobre o sítio afligido, quer internamente ou externamente. Em um exemplo, a invenção proporciona um bolo ou implante biodegradável que é inserido cirurgicamente em ou próximo a um sítio de interesse.

Hidrogéis podem ser usados em formulações de liberação controlada para quaisquer dos agentes ativos desta invenção. Os polímeros referidos são formados de macrômeros com uma região polimerizável, não-degradável que é separada por no mínimo uma região degradável. Por exemplo, a região não-degradável hidrossolúvel pode formar o núcleo central do macrômero e tem no mínimo duas regiões degradáveis as quais são fixadas ao núcleo, de tal modo que na degradação, as regiões não degradáveis (em particular um gel polimerizado) sejam separadas, conforme descrito na

Baichwal, na Patente dos Estados Unidos Nº 6.245.356, descreve formas de dosagens sólidas orais de liberação gradual que incluem partículas aglomeradas de um medicamento terapeuticamente ativo em forma amorfa, um agente gelificante, um agente de reforço da resistência de gel ionizável e um diluente inerte. O agente gelificante pode ser uma mistura de uma goma de xantano e uma goma de alfarroba capaz de reticulação com a goma de xantano quando as gomas são expostas a um fluido ambiental. Preferencialmente, o agente de reforço do gel ionizável age reforçando a força de reticulação entre a goma de xantano e a goma de alfarroba e deste modo prolongando a liberação do componente de medicamento da formulação. Além de goma de xantano e goma de alfarroba, agentes gelificantes aceitáveis que também podem ser usados incluem os agentes gelificantes de conhecimento geral na técnica. Exemplos incluem gomas que ocorrem naturalmente ou naturalmente modificadas tais como alginatos, goma carragenana, pectina, goma guar, amido modificado, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, e outros materiais celulósicos ou polímeros, tais como, por exemplo, sódio carboximetilcelulose e hidroxipropil celulose, e misturas dos precedentes.

Em outra formulação útil para os agentes ativos da invenção, Baichwal e Staniforth, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.135.757, descrevem uma granulação de liberação lenta de livre escoamento para uso como um excipiente farmacêutico que inclui cerca de 20 a 70% ou mais em peso de um material hidrofílico que inclui um heteropolissacarídeo (tal como, por exemplo, goma de xantano ou um derivado da mesma) e um material polisacarídeo capaz de reticular o heteropolissacarídeo (tal como, por exemplo, galactomananos, e o mais preferencialmente goma de alfarroba) na presença de soluções aquosas, e cerca de 30 a 80% em peso de um enchimento farmacêutico inerte (tal como, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, xilitol, frutose ou misturas dos mesmos). Depois de misturar o excipiente com um agente ativo da invenção, a mistura é diretamente prensada em formas de dosagens sólidas tais como comprimidos. Os comprimidos formados deste modo liberam lentamente o medicamento quando ingeridos

e expostos aos fluidos gástricos. Variando a quantidade de excipiente em relação ao medicamento, pode ser obtido um perfil de liberação lenta.

Em outra formulação útil para o agente ativo da invenção, Shell, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.007.790, descreve formas de dosagens de fármacos orais de liberação gradual que liberam um fármacos em solução em uma taxa controlada pela solubilidade do fármaco. A forma de dosagem compreende um comprimido ou cápsula que inclui uma pluralidade de partículas de uma dispersão de um fármaco de solubilidade limitada (tal como, por exemplo, prednisolona, ou qualquer outro agente útil na presente invenção) em um polímero reticulado hidrofílico, dilatável em água que mantém sua integridade física durante a vida da dosagem mas depois disso se dissolve rapidamente. Uma vez ingeridas, as partículas dilatam promovendo retenção gástrica e permitem que o fluido gástrico penetre nas partículas, dissolva o fármaco, e lixivie este das partículas, assegurando que o fármaco atinja o estômago no estado de solução, o qual é geralmente melhor tolerado pelo estômago do que fármaco em estado sólido. A eventual dissolução programada do polímero depende da natureza do polímero e do grau de reticulação. O polímero é não-fibrilar e substancialmente hidrossolúvel em seu estado não-reticulado, e o grau de reticulação é suficiente para permitir que o polímero permaneça insolúvel pelo período de tempo desejado, normalmente no mínimo a partir de cerca de quatro horas até oito horas ou ainda doze horas, com a escolha dependendo do fármaco incorporado e do tratamento médico envolvido. Exemplos de polímeros reticulados adequados que podem ser usados na invenção são gelatina, albumina, alginato de sódio, carboximetil celulose, álcool polivinílico, e quitina. Dependendo do polímero, pode ser obtida reticulação por tratamento térmico ou radiação ou através do uso de agentes de reticulação tais como aldeídos, poliaminoácidos, íons metálicos e similares.

Microesferas de silicone para liberação de fármaco gastrointestinal controlada pelo pH que são úteis na formulação de quaisquer dos agentes ativos da invenção foram descrita por Carelli *et. al.*, Int. J. Pharmaceutics 179: 73-83, 1999. As microesferas descritas deste modo são hidrogéis de

polímeros semi-interpenetrantes sensíveis ao pH feitos de proporções variáveis de ácido poli(metacrílico-co-metilmetacrilato) (Eudragit L100 ou Eudragit S100) e polietileno glicol reticulado 8000 que são encapsulados dentro de microesferas de silicone na faixa de tamanho de 500 a 1000 μm .

5 Formulações de liberação lenta podem incluir um revestimento que não é prontamente hidrossolúvel mas é lentamente atacado e removido por água, ou através do qual água pode permear lentamente. Portanto, por exemplo, um agente ativo da invenção pode ser revestido por pulverização com uma solução de um aglutinante sob condições de fluidificação continuamente, tal como descrito por Kitamori *et. al.* (Patente dos Estados Unidos 10 N° 4.036.948). Aglutinantes hidrossolúveis incluem amido pregelatinizado (por exemplo, amido de milho pregelatinizado, amido de batata-inglesa pregelatinizado), amido modificado pregelatinizado, celuloses hidrossolúveis (por exemplo, hidroxipropil-celulose, hidroximetil-celulose, hidroxipropilmetil- 15 celulose, carboximetil-celulose), polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, dextrina, goma arábica e gelatina, e aglutinantes solúveis em solventes orgânicos, tais como derivados celulósicos (por exemplo, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetil-celulose, etilcelulose).

 Ainda outra forma de agentes de liberação gradual pode ser pre- 20 parada por microencapsulação de partículas de agente em membranas as quais agem como células de microdiálise. Em uma formulação similar, o fluido gástrico permeia as paredes da microcápsula e dilata a microcápsula, permitindo que o um ou mais agentes ativos dialisem (vide, por exemplo, Tsuei *et. al.*, Patente dos Estados Unidos N° 5.589.194). Um sistema de 25 liberação gradual disponível comercialmente deste tipo consiste em microcápsulas tendo membranas de goma acácia / gelatina / álcool etílico. Este produto está disponível na Eurand Limited (França) sob o nome comercial Diffucaps®. Microcápsulas formuladas deste modo podem ser carregadas dentro de uma cápsula de gelatina convencional ou transformadas em com- 30 primidos.

 Outros exemplos de formulação de liberação prolongada são descritos na Patente dos Estados Unidos N° 5.422.123. Deste modo, um

sistema para a liberação controlada de uma substância ativa pode incluir (a) um núcleo de depósito compreendendo uma quantidade eficaz da substância ativa e tendo forma geométrica definida, e (b) uma plataforma de suporte aplicada ao núcleo de depósito, em que o núcleo de depósito contém no mínimo a substância ativa, e no mínimo um membro selecionado entre o grupo consistindo em (1) um material polimérico o qual dilata em contato com água ou líquidos aquosos e um material polimérico gelificável em que a proporção do material polimérico dilatável para o material polimérico gelificável é na faixa de 1:9 a 9:1, e (2) um único material polimérico tendo tanto propriedades de dilatação quanto de gelificação, e em que a plataforma de suporte é um suporte elástico, aplicado ao referido núcleo de depósito de modo que cobre parcialmente a superfície do núcleo de depósito e segue alterações devidas a hidratação do núcleo de depósito e é lentamente solúvel e/ou lentamente gelificável em fluidos aquosos. A plataforma de suporte pode compreender polímeros tais como hidroxipropilmetilcelulose, plastificantes tais como um glicerídeo, aglutinantes tais como polivinilpirrolidona, agentes hidrofílicos tais como lactose e sílica, e/ou agentes hidrofóbicos tais como estearato de magnésio e glicerídeos. O um ou mais polímeros tipicamente compõem de 30 a 90% em peso da plataforma de suporte, por exemplo cerca de 35 a 40%. Plastificantes podem compor no mínimo 2% em peso da plataforma de suporte, por exemplo cerca de 15 a 20%. Um ou mais aglutinantes, um ou mais agentes hidrofílicos e um ou mais agentes hidrofóbicos tipicamente totalizam até cerca de 50% em peso da plataforma de suporte, por exemplo cerca de 40 a 50%.

25 A formação de um complexo de fármaco-ciclodextrina pode modificar a solubilidade do fármaco, a taxa de dissolução, propriedades de biodisponibilidade, e/ou estabilidade.

Ciclodextrinas poliméricas também foram preparadas, conforme descrito nos Requerimentos de Patente dos Estados Unidos N^{os} 10/021.294 e 10/021.312. Os polímeros de ciclodextrinas formados deste modo podem ser úteis para agentes ativos da presente invenção. Estas ciclodextrinas poliméricas multifuncionais estão disponíveis comercialmente na Insert The-

rapeutics, Inc., Pasadena, CA.

Como uma alternativa a combinação direta com agentes, ciclodextrinas podem ser usadas como um aditivo auxiliar, por exemplo como um veículo, diluente ou solubilizante. Formulações que incluem ciclodextrinas e outros agentes ativos da presente invenção podem ser preparadas por métodos similares às preparações das formulações de ciclodextrina descritas aqui, neste requerimento de patente.

Formas de Dosagens Sólidas para Uso Oral

Formulações para uso oral incluem comprimidos contendo o um ou mais ingredientes ativos em uma mistura com excipientes não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes ou enchimentos (por exemplo, sacarose e sorbitol), agentes lubrificantes, deslizantes, e antiadesivos (por exemplo, estearato de magnésio, estearato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados, ou talco).

Formulações para uso oral também podem ser proporcionadas como comprimidos mastigáveis, ou como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo.

Deste modo, para composições adaptadas para uso oral, um veículo oral (por exemplo, uma cápsula) contendo a partir de entre 0,01% a 25% (em peso/ peso) de agente ativo. A cápsula pode ser tomada uma a quatro vezes ao dia, ou conforme necessário.

25 Formulações Tópicas

Nos métodos da invenção, compostos da invenção podem ser liberados na pele em uma formulação tópica. Formulações tópicas incluem, sem limitação, cremes, loções, géis, hastes, pomadas, sprays, espumas, emplastros, aerossóis, curativos de ferimentos, e gotas. As formulações podem ser administradas, por exemplo, usando um aplicador por spray de dose medida, uma microagulha, iontoforese, reforço de penetração do ultrassom, eletroporação, nano/microinjeção, esponja, ou aplicando e espalhando

a formulação manualmente.

Podem ser usados quaisquer veículos convencionais farmacologicamente e cosmeticamente aceitáveis. Por exemplo, compostos podem ser administrados em formulações lipossômicas que permitem que os compostos biologicamente ativos penetrem na pele. As formulações lipossômicas referidas são descritas, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos N^os 5.169.637; 5.000.958; 5.049.388; 4.975.282; 5.194.266; 5.023.087; 5.688.525; 5.874.104; 5.409.704; 5.552.155; 5.356.633; 5.032.582; 4.994.213; e Publicação de Patente Internacional PCT N^o WO 96/40061.

Exemplos de outros veículos apropriados são descritos na Patente dos Estados Unidos N^o 4.877.805 e na Publicação de Patente Europeia N^o 0586106A1. Veículos adequados da invenção também podem incluir óleo mineral, petrolato, polideceno, ácido esteárico, miristato de isopropila, estearato de polioxila 40, álcool estearílico, ou óleo vegetal.

As formulações podem incluir vários colorantes convencionais, fragrâncias, espessantes (por exemplo, goma de xantano), conservantes, umectantes, emolientes (por exemplo, óleos de hidrocarboneto, ceras, ou silicones), demulcentes, excipientes emulsificantes, dispersantes, reforçadores da penetração, agentes plastificantes, conservantes, estabilizantes, demulsificantes, agentes umectantes, emulsificantes, umidificantes, adstringentes, desodorantes, e similares podem ser adicionados para proporcionar benefícios adicionais e melhorar a sensação e/ou aspecto da preparação tópica.

As formulações tópicas da invenção tipicamente terão um pH de entre 5,5 e 8,5 e incluem a partir de cerca de 0,000001% a 10% (em peso/vol), desejavelmente 0,001% a 0,1% (em peso/vol), dos compostos da invenção.

Antioxidantes

As formulações da invenção também podem conter um ou mais antioxidantes. Antioxidantes úteis incluem, sem limitação, tióis (por exemplo, aurotioglucose, ácido di-hidrolipoico, propiltiouracila, tioredoxina, glutathiona, cisteína, cistina, cistamina, ácido tioldipropiônico), sulfoximinas (por exemplo,

butionina-sulfoximinas, homo-cisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas, e penta-, hexa- e heptationina-sulfoximina), queladores metálicos (por exemplo, ácidos α -hidróxi-graxos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido cítrico, ácido láctico, e ácido málico, ácido húmico, ácido biliar, extratos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA, e DTPA), vitaminas (por exemplo, vitamina E, vitamina C, palmitato de ascorbila, Mg fosfato de ascorbila, e acetato de ascorbila), fenóis (por exemplo, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisol, ubiquinol, ácido nordi-hidroguaiarético, tri-hidroxibutirofenona), benzoatos (por exemplo, benzoato de coniferila), ácido úrico, manose, galato de propila, selênio (por exemplo, selênio-metionina), estilbenos (por exemplo, óxido de estilbeno e óxido de transestilbeno), e combinações dos mesmos.

Antioxidantes que podem ser incorporados nas formulações da invenção incluem antioxidantes naturais preparados a partir de extratos de plantas, tais como extratos de aloe vera; abacate; camomila; equinácea; ginkobiloba; ginseng; chá verde; urze; jojoba; lavanda; capim limão; alcaçuz; malva; aveia; hortelã-pimenta; erva de São João; salgueiro; gualtéria; trigo extrato de batata-doce selvagem; extratos marinhos; e misturas dos mesmos.

A quantidade total de antioxidante incluída nas formulações pode ser a partir de 0,001% a 3% em peso, preferencialmente 0,01% a 1% em peso, em particular 0,05% a 0,5% em peso, com base no peso total da formulação.

Excipientes Emulsificantes

Formulações da invenção podem incluir adicionalmente um ou mais excipientes emulsificantes. Excipientes emulsificantes que podem ser usados nas formulações da invenção incluem, sem limitação, compostos pertencentes às seguintes classes: ácidos graxos polietoxilados, PEG-diésteres de ácidos graxos, PEG-mono-éster de ácidos graxos e misturas de diésteres, ésteres de ácidos graxos de glicerol de polietileno glicol, produtos da transesterificação álcool-óleo, ácidos graxos poliglicerizados, ésteres de ácidos graxos de propileno glicol, misturas de ésteres de propileno glicol e ésteres de glicerol, mono- e diglicerídeos, esterol e derivados de esterol, és-

teres de ácidos graxos de sorbitano de polietileno glicol, éteres alquílicos de polietileno glicol, ésteres de açúcar, fenóis de alquila de polietileno glicol, copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos graxos de sorbitano, ésteres de ácidos graxos de alcoóis inferiores, tensoativos iônicos, ésteres de tocoferol, e ésteres de esterois. Exemplos disponíveis comercialmente para cada classe de excipiente são proporcionados abaixo.

Ácidos graxos polietoxilados podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de tensoativos de monoésteres de ácidos graxos polietoxilados disponíveis comercialmente incluem:

10 PEG 4-100 monolaurato (série Crodet L, Croda), PEG 4-100 mono-oleato (série Crodet O, Croda), PEG 4-100 monoestearato (série Crodet S, Croda, e Myrj Series, Atlas/ICI), PEG 400 diestearato (série Cithrol 4DS, Croda), PEG 100, 200, ou 300 monolaurato (série Cithrol ML, Croda), PEG 100, 200, ou 300 mono-oleato (série Cithrol MO, Croda), PEG 400 dioleato (série Cithrol 4DO, Croda), PEG 400-1000 monoestearato (série Cithrol MS, Croda), PEG-1 estearato (Nikkol MYS-1EX, Nikko, e Coster K1, Condea), PEG-2 estearato (Nikkol MYS-2, Nikko), PEG-2 oleato (Nikkol MYO-2, Nikko), PEG-4 laurato (Mapeg® 200 ML, PPG), PEG-4 oleato (Mapeg® 200 MO, PPG), PEG-4 estearato (Kessco® PEG 200 MS, Stepan), PEG-5 estearato (Nikkol 20 TMGS-5, Nikko), PEG-5 oleato (Nikkol TMGO-5, Nikko), PEG-6 oleato (Algon OL 60, Auschem SpA), PEG-7 oleato (Algon OL 70, Auschem SpA), PEG-6 laurato (Kessco® PEG300 ML, Stepan), PEG-7 laurato (Lauridac 7, Condea), PEG-6 estearato (Kessco® PEG300 MS, Stepan), PEG-8 laurato (Mapeg® 400 ML, PPG), PEG-8 oleato (Mapeg® 400 MO, PPG), PEG-8 25 estearato (Mapeg® 400 MS, PPG), PEG-9 oleato (Emulgante A9, Condea), PEG-9 estearato (Cremophor S9, BASF), PEG-10 laurato (Nikkol MYL-10, Nikko), PEG-10 oleato (Nikkol MYO-10, Nikko), PEG-12 estearato (Nikkol MYS-10, Nikko), PEG-12 laurato (Kessco® PEG 600 ML, Stepan), PEG-12 oleato (Kessco® PEG 600 MO, Stepan), PEG-12 ricinoleato (CAS N° 9004-30 97-1), PEG-12 estearato (Mapeg® 600 MS, PPG), PEG-15 estearato (Nikkol TMGS-15, Nikko), PEG-15 oleato (Nikkol TMGO-15, Nikko), PEG-20 laurato (Kessco® PEG 1000 ML, Stepan), PEG-20 oleato (Kessco® PEG 1000 MO,

Stepan), PEG-20 estearato (Mapeg® 1000 MS, PPG), PEG-25 estearato (Nikkol MYS-25, Nikko), PEG-32 laurato (Kessco® PEG 1540 ML, Stepan), PEG-32 oleato (Kessco® PEG 1540 MO, Stepan), PEG-32 estearato (Kessco® PEG 1540 MS, Stepan), PEG-30 estearato (Myrj 51), PEG-40 laurato (Crodet L40, Croda), PEG-40 oleato (Crodet O40, Croda), PEG-40 estearato (Emerest® 2715, Henkel), PEG-45 estearato (Nikkol MYS-45, Nikko), PEG-50 estearato (Myrj 53), PEG-55 estearato (Nikkol MYS-55, Nikko), PEG-100 oleato (Crodet O-100, Croda), PEG-100 estearato (Ariacel 165, ICI), PEG-200 oleato (Albunol 200 MO, Taiwan Surf.), PEG-400 oleato (LACTOMUL, Henkel), e PEG-600 oleato (Albunol 600 MO, Taiwan Surf.). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ácidos graxos polietoxilados acima.

Diésteres de ácidos graxos de polietileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de diésteres de ácidos graxos de polietileno glicol disponíveis comercialmente incluem: PEG-4 dilaurato (Mapeg® 200 DL, PPG), PEG-4 dioleato (Mapeg® 200 DO, PPG), PEG-4 diestearato (Kessco® 200 DS, Stepan), PEG-6 dilaurato (Kessco® PEG 300 DL, Stepan), PEG-6 dioleato (Kessco® PEG 300 DO, Stepan), PEG-6 diestearato (Kessco® PEG 300 DS, Stepan), PEG-8 dilaurato (Mapeg® 400 DL, PPG), PEG-8 dioleato (Mapeg® 400 DO, PPG), PEG-8 diestearato (Mapeg® 400 DS, PPG), PEG-10 dipalmitato (Polyaldo 2PKFG), PEG-12 dilaurato (Kessco® PEG 600 DL, Stepan), PEG-12 diestearato (Kessco® PEG 600 DS, Stepan), PEG-12 dioleato (Mapeg® 600 DO, PPG), PEG-20 dilaurato (Kessco® PEG 1000 DL, Stepan), PEG-20 dioleato (Kessco® PEG 1000 DO, Stepan), PEG-20 diestearato (Kessco® PEG 1000 DS, Stepan), PEG-32 dilaurato (Kessco® PEG 1540 DL, Stepan), PEG-32 dioleato (Kessco® PEG 1540 DO, Stepan), PEG-32 diestearato (Kessco® PEG 1540 DS, Stepan), PEG-400 dioleato (série Cithrol 4DO, Croda), e PEG-400 diestearato série Cithrol 4DS, Croda). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos diésteres de ácidos graxos de polietileno glicol acima.

Misturas de PEG-mono- e diésteres de ácidos graxos podem ser usadas como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de

misturas de PEG-mono- e diésteres de ácidos graxos disponíveis comercialmente incluem: PEG 4-150 mono, dilaurato (Kessco® PEG 200-6000 mono, Dilaurato, Stepan), PEG 4-150 mono, dioleato (Kessco® PEG 200-6000 mono, Dioleate, Stepan), e PEG 4-150 mono, diestearato (Kessco® 200-6000 mono, Distearate, Stepan). Formulações da invenção podem incluir uma ou mais das misturas de PEG-mono- e diésteres de ácidos graxos acima.

Ésteres de ácidos graxos de glicerol de polietileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ésteres de ácidos graxos de glicerol de polietileno glicol disponíveis comercialmente incluem: PEG-20 gliceril laurato (Tagat® L, Goldschmidt), PEG-30 gliceril laurato (Tagat® L2, Goldschmidt), PEG-15 gliceril laurato (série Glycerox L, Croda), PEG-40 gliceril laurato (série Glycerox L, Croda), PEG-20 gliceril estearato (Capmul® EMG, ABITEC), e Aldo® MS-20 KFG, Lonza), PEG-20 gliceril oleato (Tagat® O, Goldschmidt), e PEG-30 gliceril oleato (Tagat® O2, Goldschmidt). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ésteres de ácidos graxos de glicerol de polietileno glicol acima.

Produtos da transesterificação álcool-óleo podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos produtos da transesterificação álcool-óleo disponíveis comercialmente incluem: óleo de rícino PEG-3 (Nikkol CO-3, Nikko), óleo de rícino PEG-5, 9, e 16 (série ACCONON CA, ABITEC), óleo de rícino PEG-20, (Emalex C-20, Nihon Emulsion), óleo de rícino PEG-23 (Emulgante EL23), óleo de rícino PEG-30 (Incrocas 30, Croda), óleo de rícino PEG-35 (Incrocas-35, Croda), óleo de rícino PEG-38 (Emulgante EL 65, Condea), óleo de rícino PEG-40 (Emalex C-40, Nihon Emulsion), óleo de rícino PEG-50 (Emalex C-50, Nihon Emulsion), óleo de rícino PEG-56 (Eumulgin® PRT 56, Pulcra SA), óleo de rícino PEG-60 (Nikkol CO-60TX, Nikko), óleo de rícino PEG-100, óleo de rícino PEG-200 (Eumulgin® PRT 200, Pulcra SA), óleo de rícino hidrogenado PEG-5 (Nikkol HCO-5, Nikko), óleo de rícino hidrogenado PEG-7 (Cremophor WO7, BASF), óleo de rícino hidrogenado PEG-10 (Nikkol HCO-10, Nikko), óleo de rícino

hidrogenado PEG-20 (Nikkol HCO-20, Nikko), óleo de rícino hidrogenado PEG-25 (Simulsol® 1292, Seppic), óleo de rícino hidrogenado PEG-30 (Nikkol HCO-30, Nikko), óleo de rícino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH 40, BASF), óleo de rícino hidrogenado PEG-45 (Cerex ELS 450, Auschem Spa),
5 óleo de rícino hidrogenado PEG-50 (Emalex HC-50, Nihon Emulsion), óleo de rícino hidrogenado PEG-60 (Nikkol HCO-60, Nikko), óleo de rícino hidrogenado PEG-80 (Nikkol HCO-80, Nikko), óleo de rícino hidrogenado PEG-100 (Nikkol HCO-100, Nikko), óleo de milho PEG-6 (Labrafil® M 2125 CS, Gattefosse), óleo de amêndoas PEG-6 (Labrafil® M 1966 CS, Gattefosse),
10 óleo do caroço do abricó PEG-6 (Labrafil® M 1944 CS, Gattefosse), azeite de oliva PEG-6 (Labrafil® M 1980 CS, Gattefosse), óleo de amendoim PEG-6 (Labrafil® M 1969 CS, Gattefosse), óleo da amêndoa da palma hidrogenado PEG-6 (Labrafil® M 2130 BS, Gattefosse), óleo da amêndoa da palma PEG-6 (Labrafil® M 2130 CS, Gattefosse), trioleína PEG-6 (Labrafil® M
15 2735 CS, Gattefosse), óleo de milho PEG-8 (Labrafil® WL 2609 BS, Gattefosse), glicerídeos de milho PEG-20 (Crovol M40, Croda), glicerídeos de amêndoa PEG-20 (Crovol A40, Croda), PEG-25 trioleato (TAGAT® TO, Goldschmidt), óleo da amêndoa da palma PEG-40 (Crovol PK-70), glicerídeos de milho PEG-60 (Crovol M70, Croda), glicerídeos de amêndoa PEG-
20 60 (Crovol A70, Croda), triglicerídeo caprílico / cáprico PEG-4 (Labrafac® Hydro, Gattefosse), glicerídeos caprílicos / cápricos PEG-8 (Labrasol, Gattefosse), glicerídeos caprílicos / cápricos PEG-6 (SOFTIGEN®767, Huls), lauroil macrogol-32 glicerídeo (GELUCIRE 44/14, Gattefosse), estearoil macrogol glicerídeo (GELUCIRE 50/13, Gattefosse), mono, di, tri, tetraésteres de
25 óleos vegetais e sorbitol (SorbitoGlyceride, Gattefosse), tetraisoestearato de pentaeritritila (Crodamol PTIS, Croda), diestearato de pentaeritritila (Albunol DS, Taiwan Surf.), tetraoleato de pentaeritritila (Liponate PO-4, Lipo Chem.), tetraestearato de pentaeritritila (Liponate PS-4, Lipo Chem.), tetracaprilato tetracaprato de pentaeritritila (Liponate PE-810, Lipo Chem.), e tetraoctanoato de pentaeritritila (Nikkol Pentarate 408, Nikko). Também incluídos como
30 óleos nesta categoria de tensoativos são vitaminas lipossolúveis, tais como vitaminas A, D, E, K, e etc.. Deste modo, derivados destas vitaminas, tais

como PEG-1000 succinato de tocoferila (TPGS, disponível na Eastman), também são tensoativos adequados. Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos produtos da transesterificação álcool-óleo acima.

Ácidos graxos poliglicerizados podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ácidos graxos poliglicerizados disponíveis comercialmente incluem: poligliceril-2 estearato (Nikkol DGMS, Nikko), poligliceril-2 oleato (Nikkol DGMO, Nikko), poligliceril-2 isoestearato (Nikkol DGMIS, Nikko), poligliceril-3 oleato (Caprol® 3GO, ABITEC), poligliceril-4 oleato (Nikkol Tetraglyn 1-O, Nikko), poligliceril-4 estearato (Nikkol Tetraglyn 1-S, Nikko), poligliceril-6 oleato (Drewpol 6-1-O, Stepan), poligliceril-10 laurato (Nikkol Decaglyn 1-L, Nikko), poligliceril-10 oleato (Nikkol Decaglyn 1-O, Nikko), poligliceril-10 estearato (Nikkol Decaglyn 1-S, Nikko), poligliceril-6 ricinoleato (Nikkol Hexaglyn PR-15, Nikko), poligliceril-10 linoleato (Nikkol Decaglyn 1-LN, Nikko), poligliceril-6 pentaoleato (Nikkol Hexaglyn 5-O, Nikko), poligliceril-3 dioleato (Cremophor GO32, BASF), poligliceril-3 diestearato (Cremophor GS32, BASF), poligliceril-4 pentaoleato (Nikkol Tetraglyn 5-O, Nikko), poligliceril-6 dioleato (Caprol® 6G20, ABITEC), poligliceril-2 dioleato (Nikkol DGDO, Nikko), poligliceril-10 trioleato (Nikkol Decaglyn 3-O, Nikko), poligliceril-10 pentaoleato (Nikkol Decaglyn 5-O, Nikko), poligliceril-10 septaoleato (Nikkol Decaglyn 7-O, Nikko), poligliceril-10 tetraoleato (Caprol® 10G4O, ABITEC), poligliceril-10 decaisoestearato (Nikkol Decaglyn 10-IS, Nikko), poligliceril-101 decaoleato (Drewpol 10-10-O, Stepan), mono poligliceril-10, dioleato (Caprol® PGE 860, ABITEC), e poligliceril poliricinoleato (Polymuls, Henkel). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ácidos graxos poliglicerizados acima.

Ésteres de ácidos graxos de propileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ésteres de ácidos graxos de propileno glicol disponíveis comercialmente incluem: monocaprilato de propileno glicol (Capryol 90, Gattefosse), monolaurato de propileno glicol (Lauroglicol 90, Gattefosse), oleato de propileno glicol (Lutrol OP2000, BASF), miristato de propileno glicol (Mirpyl), monoestearato de propileno glicol (LIPO PGMS, Lipo Chem.), hidroxiestearato de propileno glicol,

ricinoleato de propileno glicol (PROPYMULS, Henkel), isoestearato de propileno glicol, mono-oleato de propileno glicol (Myverol P-O6, Eastman), dicaprilato dicaprato de propileno glicol (Captex® 200, ABITEC), dioctanoato de propileno glicol (Captex® 800, ABITEC), caprilato caprato de propileno glicol (LABRAFAC PG, Gattefosse), dilaurato de propileno glicol, diestearato de propileno glicol (Kessco® PGDS, Stepan), dicaprilato de propileno glicol (Nikkol Sefsol 228, Nikko), e dicaprato de propileno glicol (Nikkol PDD, Nikko). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ésteres de ácidos graxos de propileno glicol acima.

10 Misturas de ésteres de propileno glicol e ésteres de glicerol podem ser usadas como excipientes para as formulações da invenção. Uma mistura preferencial é composta dos ésteres de ácido oleico de propileno glicol e glicerol (Arlacel 186). Exemplos destes tensoativos incluem: oleico (ATMOS 300, ARLACEL 186, ICI), esteárico (ATMOS 150). Formulações da
15 invenção podem incluir uma ou mais das misturas de ésteres de propileno glicol e ésteres de glicerol acima.

Mono- e diglicerídeos podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de disponíveis comercialmente mono- e diglicerídeos incluem: monopalmitoleína (C16:1) (Larodan), monoelaidina (C18:1) (Larodan), monocaproína (C6) (Larodan), monocaprilin (Larodan), monocaprin (Larodan), monolaurina (Larodan), monomiristato de glicerila (C14) (Nikkol MGM, Nikko), mono-oleato de glicerila (C18:1) (PECEOL, Gattefosse), mono-oleato de glicerila (Myverol, Eastman), glicerol mono-oleato / linoleato (OLICINE, Gattefosse), glicerol monolinoleato (Maisine, Gattefosse), ricinoleato de glicerila (Softigen® 701, Huls), monolaurato de glicerila (ALDO® MLD, Lonza), glicerol monopalmitato (Emalex GMS-P, Nihon), glicerol monoestearato (Capmul® GMS, ABITEC), mono- e dioleato de glicerila (Capmul® GMO-K, ABITEC), gliceril palmítico / esteárico (CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18), acetato de glicerila (Lamegin® EE, Grunau GmbH),
25 laurato de glicerila (Imwitor® 312, Huls), citrato / lactato / oleato / linoleato de glicerila (Imwitor® 375, Huls), caprilato de glicerila (Imwitor® 308, Huls), caprilato / caprato de glicerila (Capmul® MCM, ABITEC), mono- e diglicerídeos
30

de ácido caprílico (Imwitor® 988, Huls), glicerídeos caprílicos / cápricos (Imwitor® 742, Huls), Monoglicerídeos mono-e diacetilados (Myvacet® 9-45, Eastman), monoestearato de glicerila (Aldo® MS, Arlacel 129, ICI), ésteres de ácido láctico de mono e diglicerídeos (LAMEGIN GLP, Henkel), dicaproína (C6) (Larodan), dicaprina (C10) (Larodan), dioctanoína (C8) (Larodan), dimiristina (C14) (Larodan), dipalmitina (C16) (Larodan), diestearina (Larodan), dilaurato de glicerila (C12) (Capmul® GDL, ABITEC), dioleato de glicerila (Capmul® GDO, ABITEC), ésteres de glicerol de ácidos graxos (GELUCIRE 39/01, Gattefosse), dipalmitoleína (C16:1) (Larodan), 1,2 e 1,3-dioleína (C18:1) (Larodan), dielaidina (C18:1) (Larodan), e dilinoleína (C18:2) (Larodan). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos mono- e diglicerídeos acima.

Esterol e derivados de esterois podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de esterois e derivados de esterois disponíveis comercialmente incluem: colesterol, sitoesterois, lanoesterois, PEG-24 éter de colesterol (Solulan C-24, Amerchol), PEG-30 colestanol (Fitosterol série GENEROL, Henkel), PEG-25 fitosterol (Nikkol BPSH-25, Nikko), PEG-5 esterois de soja (Nikkol BPS-5, Nikko), PEG-10 esterois de soja (Nikkol BPS-10, Nikko), PEG-20 esterois de soja (Nikkol BPS-20, Nikko), e PEG-30 esterois de soja (Nikkol BPS-30, Nikko). Formulações da invenção podem incluir um ou mais do esterois e derivados de esterois acima.

Ésteres de ácidos graxos de sorbitano de polietileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ésteres de ácidos graxos de sorbitano de polietileno glicol disponíveis comercialmente incluem: PEG-10 laurato de sorbitano (Liposorb L-10, Lipo Chem.), PEG-20 monolaurato de sorbitano (Tween® 20, Atlas/ICI), PEG-4 monolaurato de sorbitano (Tween® 21, Atlas/ICI), PEG-80 monolaurato de sorbitano (Hodag PSML-80, Calgene), PEG-6 monolaurato de sorbitano (Nikkol GL-1, Nikko), PEG-20 monopalmitato de sorbitano (Tween® 40, Atlas/ICI), PEG-20 monoestearato de sorbitano (Tween® 60, Atlas/ICI), PEG-4 monoestearato de sorbitano (Tween® 61, Atlas/ICI), PEG-8 monoestearato de sorbitano (DACOL MSS, Condea), PEG-6 monoestearato de sor-

bitano (Nikkol TS106, Nikko), PEG-20 triestearato de sorbitano (Tween® 65, Atlas/ICI), PEG-6 tetraestearato de sorbitano (Nikkol GS-6, Nikko), PEG-60 tetraestearato de sorbitano (Nikkol GS-460, Nikko), PEG-5 mono-oleato de sorbitano (Tween® 81, Atlas/ICI), PEG-6 mono-oleato de sorbitano (Nikkol TO-106, Nikko), PEG-20 mono-oleato de sorbitano (Tween® 80, Atlas/ICI), PEG-40 oleato de sorbitano (Emalex ET 8040, Nihon Emulsion), PEG-20 trioleato de sorbitano (Tween® 85, Atlas/ICI), PEG-6 tetraoleato de sorbitano (Nikkol GO-4, Nikko), PEG-30 tetraoleato de sorbitano (Nikkol GO-430, Nikko), PEG-40 tetraoleato de sorbitano (Nikkol GO-440, Nikko), PEG-20 monoisoestearato de sorbitano (Tween® 120, Atlas/ICI), PEG hexaoleato de sorbitol (Atlas G-1086, ICI), polissorbato 80 (Tween® 80, Pharma), polissorbato 85 (Tween® 85, Pharma), polissorbato 20 (Tween® 20, Pharma), polissorbato 40 (Tween® 40, Pharma), polissorbato 60 (Tween® 60, Pharma), e hexaestearato de sorbitol PEG-6 (Nikkol GS-6, Nikko). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ésteres de ácidos graxos de sorbitano de polietileno glicol acima.

Éteres de alquila de polietileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de éteres de alquila de polietileno glicol disponíveis comercialmente incluem: PEG-2 éter oleílico, oleth-2 (Brij 92/93, Atlas/ICI), PEG-3 éter oleílico, oleth-3 (Volpo 3, Croda), PEG-5 éter oleílico, oleth-5 (Volpo 5, Croda), PEG-10 éter oleílico, oleth-10 (Volpo 10, Croda), PEG-20 éter oleílico, oleth-20 (Volpo 20, Croda), PEG-4 éter laurílico, laureth-4 (Brij 30, Atlas/ICI), PEG-9 éter laurílico, PEG-23 éter laurílico, laureth-23 (Brij 35, Atlas/ICI), PEG-2 éter cetílico (Brij 52, ICI), PEG-10 éter cetílico (Brij 56, ICI), PEG-20 éter cetílico (Brij 58, ICI), PEG-2 éter estearílico (Brij 72, ICI), PEG-10 éter estearílico (Brij 76, ICI), PEG-20 éter estearílico (Brij 78, ICI), e PEG-100 éter estearílico (Brij 700, ICI). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos éteres de alquila de polietileno glicol acima.

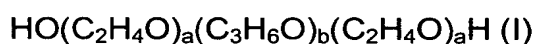
Ésteres de açúcar podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ésteres de açúcar disponíveis comercialmente incluem: diestearato de sacarose (SUCRO ESTER 7, Gatte-

fosse), diestearato / monoestearato de sacarose (SUCRO ESTER 11, Gattefosse), dipalmitato de sacarose, monoestearato de sacarose (Crodesta F-160, Croda), monopalmitato de sacarose (SUCRO ESTER 15, Gattefosse), e monolaurato de sacarose (Monolaurato de sacarose 1695, Mitsubisbi-Kasei).

5 Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ésteres de açúcar acima.

Fenóis de alquila de polietileno glicol podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de fenóis de alquila de polietileno glicol disponíveis comercialmente incluem: nonilfenol série
 10 PEG-10-100 (Triton série X, Rohm & Haas) e éter de octilfenol série PEG-15-100 (Triton série N, Rohm & Haas). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos fenóis de alquila de polietileno glicol acima.

Copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Estes tensoativos estão disponíveis sob vários nomes comerciais, incluindo um ou
 15 mais da série Synperonic PE (ICI), série Pluronic® (BASF), Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare, e Plurodac. O termo genérico para estes polímeros é "poloxâmero" (CAS 9003-11-6). Estes polímeros têm a fórmula I:



20 onde "a" e "b" denotam o número de unidades de polioxietileno e polioxipropileno, respectivamente. Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos polímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno acima.

Polioxietilenos, tais como PEG 300, PEG 400, e PEG 600, podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção.

25 Ésteres de ácidos graxos de sorbitano podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de ésteres de ácidos graxos de sorbitano disponíveis comercialmente incluem: monolaurato de sorbitano (Span-20, Atlas/ICI), monopalmitato de sorbitano (Span-40, Atlas/ICI), mono-oleato de sorbitano (Span-80, Atlas/ICI), monoestearato de
 30 sorbitano (Span-60, Atlas/ICI), trioleato de sorbitano (Span-85, Atlas/ICI), sesquioleato de sorbitano (Arlacel-C, ICI), triestearato de sorbitano (Span-65, Atlas/ICI), monoisoestearato de sorbitano (Crill 6, Croda), e sesquiestea-

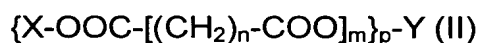
rato de sorbitano (Nikkol SS-15, Nikko). Formulações da invenção podem incluir um ou mais ésteres de ácidos graxos de sorbitano acima.

Ésteres de álcoois inferiores (C2 a C4) e ácidos graxos (C8 a C18) são tensoativos adequados para uso na invenção. Exemplos destes tensoativos incluem: oleato de etila (Crodamol EO, Croda), miristato de isopropila (Crodamol IPM, Croda), palmitato de isopropila (Crodamol IPP, Croda), linoleato de etila (Nikkol VF-E, Nikko), e linoleato de isopropila (Nikkol VF-IP, Nikko). Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos ésteres de ácidos graxos de álcoois inferiores acima.

Tensoativos iônicos podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Exemplos de tensoativos iônicos úteis incluem: caproato de sódio, caprilato de sódio, caprato de sódio, laurato de sódio, miristato de sódio, miristolato de sódio, palmitato de sódio, palmitoleato de sódio, oleato de sódio, ricinoleato de sódio, linoleato de sódio, linolenato de sódio, estearato de sódio, lauril sulfato de sódio (dodecil), tetradecil sulfato de sódio, lauril sarcossinato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio, colato de sódio, taurocolato de sódio, glicocolato de sódio, deoxicolato de sódio, taurodeoxicolato de sódio, glicodeoxicolato de sódio, ursodeoxicolato de sódio, quenodeoxicolato de sódio, tauroquenodeoxicolato de sódio, glicokenodeoxicolato de sódio, colilsarcosinato de sódio, N-metil taurocolato de sódio, fosfatidas de gema de ovo, lecitina de soja hidrogenada, dimiristoil lecitina, lecitina, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, cardiolipina, esfingomieliina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, dietanolamina, fosfolipídeos, fosfato de éter oleílico de polioxietileno-10, produtos da esterificação de álcoois graxos ou etoxilatos de álcoois graxos, com ácido ou anidrido fosfórico, carboxilatos de éteres (por oxidação do grupamento OH terminal de etoxilatos de álcoois graxos), monoglicerídeos succinilados, estearil fumarato de sódio, succinato de hidrogênio de propileno glicol de estearoila, ésteres de ácido tartárico mono / diacetilado de mono- e diglicerídeos, ésteres de ácido cétrico de mono-, diglicerídeos, gliceril-lacto ésteres de ácidos graxos, lactilatos de acila, ésteres lactílicos de ácidos graxos, estearoil-2-lactilato de sódio, estearoil lactilato de

sódio, sais de alginato, alginato de propileno glicol, sulfatos de alquila etoxilados, benzenossulfonas de alquila, α -olefina sulfonatos, isetionatos de acila, tauratos de acila, alquil gliceril éter sulfonatos, octil sulfossuccinato de sódio, undecilenamideo-MEA-sulfossuccinato de sódio, brometo de hexadecil triamônio, brometo de decil trimetil amônio, brometo de cetil trimetil amônio, cloreto de dodecil amônio, sais de benzildimetil amônio de alquila, sais de diisobutil fenoxietoxidimetil benzilamônio, sais de alquilpiridínio, betaínas (trialquilglicina), lauril betaína (N-lauril,N,N-dimetilglicina), e aminas etoxiladas (amina de coco de polioxietileno-15). Para simplicidade, contraíons típicos são proporcionados acima. Será reconhecido por uma pessoa versada na técnica, no entanto, que pode ser usado qualquer contraíon bioaceitável. Por exemplo, embora os ácidos graxos sejam mostrados como sais de sódio, outros contraíons de cátion também podem ser usados, tais como, por exemplo, cátions de metais de álcali ou amônio. Formulações da invenção podem incluir um ou mais dos tensoativos iônicos acima.

Ésteres de tocoferol e ésteres de esterol, conforme descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^os 6.632.443 e 6.191.172, cada um dos quais é incorporado aqui, por meio de referência, podem ser usados como excipientes para as formulações da invenção. Estes ésteres de tocoferol e esterol são descritos pela fórmula II:



em que X é selecionado entre α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, colesterol, 7-de-idrocolesterol, campesterol, esitoesterol, ergosterol, e stigmasterol; p é 1 ou 2; m é 0 ou 1; n é um inteiro de 0 a 18; e Y é uma porção hidrofílica selecionada entre poliálcoois, poliéteres, e derivados dos mesmos.

Os excipientes emulsificantes presentes nas formulações da invenção estão presentes em quantidades tais que o veículo forma dispersão uniforme dos compostos da invenção. As quantidades relativas de tensoativos requeridas são prontamente determinadas observando as propriedades da dispersão resultante, conforme determinado usando técnicas de rotina para medir solubilidades. A claridade ótica da dispersão aquosa pode ser

medida usando técnicas quantitativas de rotina para avaliação da turbidez. Por exemplo, uma formulação da invenção pode incluir a partir de 0,001% até 10% em peso, preferencialmente 0,01% até 5% em peso, de excipiente emulsificante.

5 Agentes gelificantes

Formulações da invenção também podem conter um ou mais agentes gelificantes. Agentes gelificantes úteis incluem, sem limitação, hidroxietilcelulose (disponíveis comercialmente como hidroxietilcelulose NATROSOL[®] produzida pela Aqualon), hidroxipropilcelulose (disponíveis comercialmente como hidroxipropilcelulose KLUCEL[®] produzida pela Aqualon),
10 polímeros de ácido acrílico reticulado (tal como o produto disponível comercialmente polímero de ácido acrílico reticulado CARBOPOL[®], produzido pela Goodrich), polímero cruzado de MVE/MA decadieno (tal como o produto disponível comercialmente polímero cruzado de MVE/MA decadieno STABILIZE[®],
15 produzido pela ISP), copolímero de PVM/MA (tal como o produto disponível comercialmente copolímero de PVM/MA GANTREZ[®], produzido pela ISP), acrilatos / acrilonitrogênios de amônio (disponíveis comercialmente como acrilatos / acrilonitrogênios de amônio HYPAN[®]), carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, carbômero (carboxipolimetileno, CAS 541823-57-9; dos
20 quais diferentes graus com vários pesos moleculares estão disponíveis comercialmente), álcool cetoestearílico, dióxido de silício coloidal, gelatina, goma guar, sódio ou cálcio carboximetil celulose, hidroxietil ou hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, metil ou etil celulose, maltodextrina, álcool polivinílico, carbonato de propileno, povidona, alginato de propileno glicol,
25 alginato de sódio de ácido algínico, glicolato de amido de sódio, amido, e sacarose. Tipicamente, o agente gelificante, quando usado, está presente em uma quantidade entre cerca de 0,5% a cerca de 10% em peso da composição. Mais particularmente, para polímero de ácido acrílico reticulado CARBOPOL[®] a faixa de percentagem de peso composicional preferencial é
30 entre cerca de 2% a cerca de 6%, ao passo que para hidroxietilcelulose NATROSOL[®] ou hidroxipropilcelulose KLUCEL[®] a faixa de percentagem é entre cerca de 0,5% a cerca de 4%. Desejavelmente, a faixa de percentagem de

peso composicional para polímero cruzado de PVM/MA decadieno STABILEZE® e acrilatos / acrilonitrogênios de amônio HYPAN® é entre cerca de 1% a cerca de 4%. A faixa de percentagem de peso composicional preferencial para polivinilpirrolidona é entre cerca de 0,5% e cerca de 10%.

5 Hidrocoloides

Formulações da invenção podem conter um ou mais hidrocoloides. Hidrocoloides úteis incluem, sem limitação, Carbopol, incluindo Carbopol 940, carragenana, agar, goma de xantano, goma de alfarroba poliglucomanano, e gelatina.

10 Agentes de Reticulação

Formulações da invenção podem conter um ou mais agentes de reticulação para formar uma ligação química entre as moléculas do polímero para gelificar a dispersão, formando um corpo sólido. Exemplos de agentes de reticulação para goma de alfarroba, guar ou guar quimicamente modificado são galactose, titanato orgânico ou ácido bórico. Quando o hidrocoloide é um poliglucomanano (por exemplo, Konjak®), bórax pode ser usado como um agente de reticulação. Quando se usa goma de xantano, um reticulador adequado para goma de xantano é manose. Se goma de alfarroba for usada como o princípio ativo hidrocoloide, lactose ou outro oligossacarídeo adequado pode ser usado.

20 Plastificantes

Formulações da invenção podem conter um ou mais plastificantes. Plastificantes úteis incluem, sem limitação, alquil glicóis, polialquilenoglicóis (por exemplo, polietileno glicol e/ou polipropileno glicol), benzoato de benzila, clorobutanol, óleo mineral, (mistura CTFA de óleos minerais, por exemplo, Amerchol L-101, Protalan M-16, Protalan M-26), petrolato (CTFA, mistura de petrolato, por exemplo, Amerchol CAB, Forlan 200), álcoois de lanolina, sorbitol, triacetina, sebacato de dibutila, ftalato de dietila, glicerina, petrolactama e citrato de trietila.

30 Outros Ingredientes Biologicamente Ativos

Caso desejado, as formulações da invenção podem ser combinadas com ingredientes ativos adicionais. Desejavelmente, os compostos

da invenção e o ingrediente ou ingredientes ativos adicionais são formulados juntos. A quantidade de um ingrediente ativo adicional incluída dependerá do efeito desejado e do ingrediente ativo que é selecionado. Em geral, a quantidade de um ingrediente ativo adicional varia a partir de cerca de 0,0001% a cerca de 20%, preferencialmente a partir de cerca de 0,01% a cerca de 10%, ou ainda cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso.

Outros agentes biologicamente ativos que podem ser usados nos métodos, kits, e composições da invenção incluem anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios, retinoides, agentes antiandrogênicos, imunossuppressores, abridores de canal, antimicrobianos, ervas (por exemplo, palmito serra), extratos (por exemplo, extrato de Souhakuhi), vitaminas (por exemplo, biotina), cofatores, psoraleno, antralina, e antibióticos.

Anti-histamínicos

Em algumas modalidades, um anti-histamínico pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Anti-histamínicos úteis incluem, sem limitação, etanolaminas (por exemplo, bromodifenidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenidrinato, difenidramina, difenilpiralina, e doxilamina); Etileno diaminas (por exemplo, feniramina, pirilamina, tripelennamina, e triprolidina); Fenotiazinas (por exemplo, dietazina, etopropazina, metdilazina, prometazina, tietilperazina, e trimeprazina); Alquilaminas (por exemplo, acrivastina, bromfeniramina, clorfeniramina, desbromfeniramina, dexclorfeniramina, pirrobutamina, e triprolidina); Piperazinas (por exemplo, buclizina, cetirizina, clorciclizina, ciclizina, meclizina, hidroxizine); piperidinas (por exemplo, astemizol, azatadina, cipro-heptadina, desloratadina, fexofenadina, loratadina, cetotifen, olopatadina, fenindamina, e terfenadina); e Anti-histamínicos atípicos (por exemplo, azelastina, levocabastina, metapirileno, e feniltroxamina). Podem ser empregados tanto Anti-histamínicos não-sedativos quanto sedativos. Anti-histamínicos não-sedativos incluem loratadina e desloratadina. Anti-histamínicos sedativos incluem azatadina, bromodifenidramina; clorfeniramina; clemizol; cipro-heptadina; dimenidrinato; difenidramina; doxilamina; meclizina; prometazina; pirilamina; tietilperazina; e tripelennamina.

Outros anti-histamínicos adequados para uso nas composições, métodos, e kits da invenção são acrivastina; ahistan; antazolina; astemizol; azelastina; bamipina; bepotastina; bietanautina; bromfeniramina; carbinoxamina; cetirizina; cetoxime; clorociclizina; cloropiramina; cloroten; clorfenoxamina; cinnarizina; clemastina; clobenzepam; clobenztropina; clocinizina; ciclizina; dectropina; dexclorfeniramina; maleato de dexclorfeniramina; difenilpiralina; doxepin; ebastina; embramina; emedastina; epinastina; cloridrato de etimemazina; fexofenadina; histapirrodina; hidroxizina; isoprometazina; isotipendila; levocabastina; mebidrolina; mequitazina; metafurileno; metapirileno; metron; mizolastina; olapatadina; orfenadrina; fenindamina; feniramina; feniltoloxamina; p-metildifenidramina; pirrobutamina; setastina; talastina; terfenadina; tenildiamina; tiazinamium; cloridrato de tonzilamina; tolpropamina; triprolidina; e tritoqualina.

Análogos de anti-histamínicos podem ser usados nas composições, métodos, e kits da invenção. Análogos de anti-histamínicos incluem 10-piperazinilpropilfenotiazina; dicloridrato de 4-(3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil)-1-piperazinaetanol; 1-(10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-10H-fenotiazin-2-il)-(9Cl) 1-propanona; 3-metoxiciproheptadina; cloridrato de 4-(3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil)piperazina-1-etanol; 10,11-di-hidro-5-(3-(4-etoxicarbonil-4-fenilpiperidino)propilideno)-5H-dibenzo(a,d)ciclo-hepteno; aceprometazina; acetofenazina; alimemazin (por exemplo, cloridrato de alimemazin); aminopromazina; benzimidazol; butaperazina; carfenazina; clorfenetazina; clormidazol; cinprazol; desmetilastemizol; desmetilciproheptadina; dietazina (por exemplo, cloridrato de dietazina); etopropazina (por exemplo, cloridrato de etopropazina); cloridrato de 2-(p-bromofenil-(p'-tolil)metóxi)-N,N-dimetil-etilamina; metilbrometo de N,N-dimetil-2-(difenilmetóxi)-etilamina; EX-10-542A; fenetazina; fuprazol; metil 10-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)fenotiazin-2-il cetona; lerisetron; medrilamina; mesoridazina; metilpromazina; N-desmetilprometazina; nilprazol; nortioridazina; perfenazina (por exemplo, enantato de perfenazina); 10-(3-dimetilaminopropil)-2-metiltio-fenotiazina; cloridrato de 4-(dibenzo(b,e)tiepin-6(11H)-ilideno)-1-metil-piperidina; proclorperazina; promazina; propiomazina (por exemplo,

cloridrato de propiomazina); rotoxamina; rupatadine; Sch 37370; Sch 434; tecastemizol; tiazinamium; tiopropazato; tioridazina (por exemplo, cloridrato de tioridazina); e 3-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo(a,d)ciclo-hepten-5-ilideno)-tropano.

5 Outros compostos que são adequados para uso nas composições, métodos, e kits da invenção são AD-0261; AHR-5333; alinastina; arpromidina; ATI-19000; bermastina; bilastin; Bron-12; carebastina; clorfenamina; clofurenadina; corsim; DF-1105501; DF-11062; DF-1111301; EL-301; elbanizina; F-7946T; F-9505; HE-90481; HE-90512; hivenyl; HSR-609; icotidina; KAA-276; KY-234; lamiakast; LAS-36509; LAS-36674; levocetirizina; levoprotilina; metoclopramida; NIP-531; noberastina; oxatomida; PR-881-884A; quisultazina; rocastina; selenotifen; SK&F-94461; SODAS-HC; tagorizina; TAK-427; temelastina; UCB-34742; UCB-35440; VUF-K-8707; Wy-49051; e ZCR-2060.

15 Ainda outros compostos que podem ser usados nas composições, métodos, e kits da invenção são descritos nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 3.956.296; 4.254.129; 4.254.130; 4.282.233; 4.283.408; 4.362.736; 4.394.508; 4.285.957; 4.285.958; 4.440.933; 4.510.309; 4.550.116; 4.692.456; 4.742.175; 4.833.138; 4.908.372; 5.204.249; 20 5.375.693; 5.578.610; 5.581.011; 5.589.487; 5.663.412; 5.994.549; 6.201.124; e 6.458.958.

Agentes Antimicrobianos

Em algumas modalidades, um agente antimicrobiano pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Agentes antimicrobianos úteis incluem, sem limitação, benzoato de benzila, cloreto de benzalcônio, ácido benzoico, álcool benzílico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, metacresol canforado, fenol canforado, hexilresorcinol, cloreto de metilbenzetônio, cetrimida, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, glicerina, imidureia, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, acetato de fenilmercúrico, borato de fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de 30 potássio, benzoato de sódio, proprionato de sódio, ácido sórbico, e tiomer-sal.

O antimicrobiano pode ser a partir de cerca de 0,05% a 0,5% em peso da composição total, exceto por fenol canforado e metacresol canforado. Para fenol canforado, as percentagens em peso preferenciais são cerca de 8% a 12% de cânfora e cerca de 3% a 7% de fenol. Para metacresol canforado, as percentagens em peso preferenciais são cerca de 3% a 12% de cânfora e cerca de 1% a 4% de metacresol.

Agentes Anti-Inflamatórios

Em algumas modalidades, um agente anti-inflamatório pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Agentes anti-inflamatórios úteis incluem, sem limitação, Fármacos anti-Inflamatórios não-Esteroides (NSAIDs) (por exemplo, sódio naproxen, sódio diclofenaco, potássio diclofenaco, aspirina, sulindac, diflunisal, piroxicam, indometacina, ibuprofen, nabumetone, colina trissalicilato de magnésio, salicilato de sódio, ácido salicilsalicílico (salsalato), fenoprofen, flurbiprofen, cetoprofen, meclofenamato de sódio, meloxicam, oxaprozin, sulindac, e tolmetin), inibidores de COX-2 (por exemplo, rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, e lumiracoxib), e corticosteroides (por exemplo, dipropionato de aclometasona, ancinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetazol, desonida, desoximetasona, dexametasona, diacetato de diflorasona, acetonida de flucinolona, flumetasona, fluocinonida, flurandrenolida, halcinonida, propionato de halobetasol, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, prednisolona, ou acetonida de triancinolona).

Imunossupressores

Em algumas modalidades, um imunossupressor não-esteróide pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Imunossupressores adequados incluem ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, everolimus, e pimecrolimus.

As ciclosporinas são metabólitos fúngicos que compreendem uma classe de oligopeptídeos cíclicos que agem como imunossupressores. Ciclosporina A é um polipeptídeo cíclico hidrofóbico consistindo em onze aminoácidos. Ela liga e forma um complexo com o receptor intracelular ci-

clofilina. O complexo ciclosporina / ciclofilina liga a e inibe calcineurina, uma fosfatase protéica serina-treonina-específica Ca^{2+} -calmodulina-dependente. Calcineurina media eventos de transdução de sinal requeridos para ativação de células T (revisado por Schreiber *et. al.*, em *Cell* 70:365-368, 1991). Ciclosporinas e seus análogos funcionais e estruturais suprimem a resação imune dependente de células T inibindo transdução de sinal disparado por antígeno. Esta inibição reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2.

Muitas ciclosporinas diferentes (por exemplo, ciclosporina A, B, C, D, E, F, G, H, e I) são produzidas por fungos. Ciclosporina A é uma disponível comercialmente sob o nome comercial NEORAL da Novartis. Análogos estruturais e funcionais de ciclosporina A incluem ciclosporinas tendo um ou mais aminoácidos fluorados (descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.227.467); ciclosporinas tendo aminoácidos modificados (descritas, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.122.511 e 4.798.823); e ciclosporinas deuteradas, tais como ISAtx247 (descritas na Publicação do Requerimento de Patente dos Estados Unidos Nº 2002/0132763 A1). Análogos de ciclosporina adicionais são descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 6.136.357, 4.384.996, 5.284.826, e 5.709.797. Análogos de ciclosporina incluem, mas não estão limitados a, D-Sar (α -SMe)³ Val²-DH-Cs (209-825), Allo-Thr-2-Cs, Norvaline-2-Cs, D-Ala(3-acetilamino)-8-Cs, Thr-2-Cs, e D-MeSer-3-Cs, D-Ser(O-CH₂CH₂-OH)-8-Cs, e D-Ser-8-Cs, os quais são descritos em Cruz *et. al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 143 (2000).

Tacrolimus e análogos de tacrolimus são descritos por Tanaka *et. al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 109: 5031 (1987)) e nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 4.894.366, 4.929.611, e 4.956.352. Compostos FK506-relacionados, incluindo FR-900520, FR-900523, e FR-900525, são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.254.562; O-aril, O-alquil, O-alquenil, e O-alquinilmacrolídeos são descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.250.678, 5.532.248, 5.693.648; amino O-aril macrolídeos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.262.533; alquilideno macrolídeos são des-

critos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.284.840; N-heteroaril, N-alquileteroaril, N-alquenileteroaril, e N-alquinileteroaril macrolídeos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.208.241; aminomacrolídeos e derivados dos mesmos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.208.228; fluoromacrolídeos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.189.042; amino O-alquil, O-alquenil, e O-alquinilmacrolídeos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.162.334; e halomacrolídeos são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.143.918.

Tacrolimus é extensivamente metabolizado pelo sistema oxidase de função mista, em particular, pelo sistema do citocromo P-450. O mecanismo primário de metabolismo é demetilação e hidroxilação. Apesar de vários metabólitos de tacrolimus provavelmente apresentarem atividade biológica imunossupressiva, é reportado que o metabólito 13-demetila tem a mesma atividade que tacrolimus.

Pimecrolimus é o derivado 33-epi-cloro da macrolactama ascomicina. Análogos estruturais e funcionais do pimecrolimus são descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6.384.073.

Análogos estruturais e funcionais de rapamicina incluem derivados de rapamicina mono- e diacilados (Patente dos Estados Unidos Nº 4.316.885); profármacos hidrossolúveis de rapamicina (Patente dos Estados Unidos Nº 4.650.803); ésteres de ácido carboxílico (Publicação de patente internacional PCT Nº WO 92/05179); carbamatos (Patente dos Estados Unidos Nº 5.118.678); ésteres de amida (Patente dos Estados Unidos Nº 5.118.678); ésteres de biotina (Patente dos Estados Unidos Nº 5.504.091); ésteres fluorados (Patente dos Estados Unidos Nº 5.100.883); acetais (Patente dos Estados Unidos Nº 5.151.413); éteres silílicos (Patente dos Estados Unidos Nº 5.120.842); derivados bicíclicos (Patente dos Estados Unidos Nº 5.120.725); dímeros de rapamicina (Patente dos Estados Unidos Nº 5.120.727); O-arila, O-alquila, O-alquenila e O-alquinila derivados (Patente dos Estados Unidos Nº 5.258.389); e rapamicina deuterada (Patente dos Estados Unidos Nº 6.503.921). Análogos de rapamicina adicionais são descritos nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.202.332 e 5.169.851.

Retinoides

Em algumas modalidades, um retinoide pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Retinoides incluem, sem limitação, ácido 13-cis-retinoico, adapaleno, ácido trans-retinoico total, e etretinato.

5

Abridores de Canal

Em algumas modalidades, um abridor de canal pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Abridores de canal úteis incluem, sem limitação, minoxidila, diazóxido, e fenitoína.

10

Antiandrogênicos

Em algumas modalidades, um antiandrogênico pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Antiandrogênicos úteis incluem, sem limitação, finasterida, flutamida, diazóxido, 11alfa-hidroxiprogesterona, cetoconazol, RU58841, dutasterida, fluridila, QLT-7704, e oligonucleotídeos antiandrogênicos.

15

Antibióticos

Em algumas modalidades, um antibiótico pode ser usado nas composições, métodos, e kits da invenção. Antibióticos úteis incluem, sem limitação, penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cepalotina, cefapirin, cefradina, cefaloridina, cefazolin, cefamandol, cefuroxima, cefalexin, cefprozila, cefaclor, loracarbef, cefoxitin, cefmatozol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir, cefpirome, cefepime, BAL5788, BAL9141, imipenem, ertapenem, meropenem, astreonam, clavulanato, sulbactam, tazobactam, estreptomicina, neomicina, canamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, ampicin, netilmicin, espectinomicina, sisomicin, dibecalin, isepamicin, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, eritromicina, azitromicina, clarithromicina, telitromicina, ABT-773, lincomicina, clindamicina, vancomicina, oritavancin, dalbavancin, teicoplanin, quinupristin e dalfopristin, sulfanilamida, ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxa-

20

25

30

zol, sulfatalidina, linezolid, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, per-
floxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, temafloxacin, lomefloxacina, flero-
xacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacina, gatifloxacin,
moxifloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, metronidazol, daptomicina, gareno-
xacin, ramoplanin, faropenem, polimixin, tigeciclina, AZD2563, e trimetoprim.

Kits

A invenção também refere-se a kits para o tratamento de condi-
ções de pele incluindo condições de pele relacionadas ao envelhecimento,
distúrbios de pigmentação, acne, e formação de cicatriz . Em uma modali-
10 dade, os kits da invenção incluem um composto terapêutico e instruções pa-
ra administrar o composto terapêutico na pele sofrendo reepitelização. Nes-
ta modalidade, os kits também podem conter um meio para induzir reepiteli-
zação na pele. Além disso nesta modalidade, os kits também podem conter
um composto biologicamente ativo adicional.

15 Outras Modalidades

Todas as publicações, patentes, e requerimentos de patente
mencionados nesta especificação são aqui, a este requerimento de patente,
incorporados por meio de referência na mesma extensão como se cada pu-
blicação ou requerimento de patente independente fosse especificamente e
20 individualmente indicado para ser incorporado por meio de referência.

Apesar da invenção ter sido descrita em conexão com modali-
dades específicas da mesma, será entendido que é capaz de modificações
adicionais e este requerimento pretende cobrir quaisquer variações, usos, ou
adaptações da invenção seguindo, em geral, os princípios da invenção e
25 incluindo semelhantes desvios da presente descrição que estejam dentro da
prática conhecida ou habitual dentro da técnica à qual a invenção diz respei-
to e podem ser aplicados às características essenciais determinadas acima,
e segue o escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar uma condição de pele relacionada com envelhecimento em um indivíduo, compreendendo:

- 5 (a) induzir reepitelização da pele do referido indivíduo; e
(b) contactar as células da referida pele com um composto terapêutico,

em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida condição de pele relacionada com envelhecimento.

10 2. Método para tratar uma condição de pele relacionada com envelhecimento em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele está sofrendo reepitelização e em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida con-
15 dição de pele relacionada com envelhecimento.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida reepitelização é caracterizada por um estado semelhante ao embrionário.

20 4. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida reepitelização é caracterizada por uma falta substancial de um estrato córneo.

5. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula o caminho de sinalização de ácido retinoico.

25 6. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é selecionado entre o grupo consistindo em ácido trans-retinoico, N-retinoil-D-glucosamina, e seletinoide G.

30 7. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula o caminho de sinalização de estrogênio.

8. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é um composto selecionado entre o grupo consis-

tindo em 17 β -estradiol e moduladores de receptores estrogênicos seletivos.

9. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula o sistema de ubiquitina-proteassoma.

5 10. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula sinalização de citocina.

10 11. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é selecionado entre o grupo consistindo em Imiquimod e IL-1alfa.

12. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

15 13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida.

14. Método de acordo com a reivindicação 12, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

15. Método de acordo com as reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende remover o estrato córneo.

20 16. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um dispositivo.

25 17. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, removedor de estria, e removedor de células mortas.

30 18. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

19. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando

um produto químico.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotriptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

10 22. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação eletromagnética.

23. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

15 24. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

20 25. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

25 26. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

27. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

30 28. Método para tratar uma condição de pele relacionada com envelhecimento em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele foi rompida, e em que o composto terapêutico é administrado em uma

quantidade suficiente para melhorar a referida condição de pele relacionada com envelhecimento.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida disrupção é subepidérmica.

5 30. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida disrupção é dérmica.

31. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a referida disrupção não resulta em distúrbio do estrato córneo ou da epiderme superior.

10 32. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida disrupção foi induzida por um dispositivo.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

34. Método de acordo com a reivindicação 32, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

20 35. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida disrupção foi induzida por um produto químico.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

25 37. Método de acordo com a reivindicação 35, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotríptica do estrato córneo, tripsina, dispa-se, e termolisina.

30 38. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida disrupção foi induzida por radiação eletromagnética.

39. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando

eletroporação.

40. Método de acordo com a reivindicação 28, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

5 41. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida pele ter sido rompida.

10 42. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida pele ter sido rompida.

15 43. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

20 44. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o referido composto terapêutico modula um caminho selecionado entre o caminho de sinalização de ácido retinoico, o caminho de sinalização de estrogênio, o sistema de ubiquitina-proteassoma, e um caminho de sinalização de citocina.

45. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

25 46. Método de acordo com a reivindicação 45, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula epidérmica não-comprometida.

47. Método de acordo com a reivindicação 45, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

30 48. Método de acordo com as reivindicações 1, 2, ou 28 em que a referida condição de pele relacionada com envelhecimento é selecionada entre o grupo consistindo em rugas, manchas marrons, dispigmentação, falta de firmeza, coloração amarelada, telangiectasia, aspecto coriáceo, e malignidades cutâneas.

49. Método de acordo com as reivindicações 1, 2, ou 28, em que o indivíduo referido é um ser humano.

50. Método para tratar um distúrbio de pigmentação em um indivíduo, compreendendo:

- 5 (a) induzir reepitelização da pele do referido indivíduo; e
(b) contactar as células da referida pele com um composto terapêutico,

em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar o referido distúrbio de pigmentação.

10 51. Método para tratar um distúrbio de pigmentação em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele está sofrendo reepitelização e em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar o referido distúrbio de pigmentação.

15 52. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, em que a referida reepitelização é caracterizada por um estado semelhante ao embrionário.

20 53. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, em que a referida reepitelização é caracterizada por uma falta substancial de um estrato córneo.

25 54. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, em que o referido composto terapêutico é um composto que modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização de melanocortina, atividade de tirosinase, sinalização de apoptose, sinalização de endotelina, sinalização de receptores nucleares, sinalização de TGF β -SMAD, sinalização de fator de proteína morfogenética óssea, sinalização de fator de células-tronco, e sinalização de citocina.

55. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

30 56. Método de acordo com a reivindicação 55, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

57. Método de acordo com a reivindicação 55, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

58. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a referida indução de reepitelização compreende remover o estrato córneo.

5 59. Método de acordo com a reivindicação 51, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um dispositivo.

10 60. Método de acordo com a reivindicação 59, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

15 61. Método de acordo com a reivindicação 59, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

62. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um produto químico.

20 63. Método de acordo com a reivindicação 62, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

25 64. O Método de acordo com a reivindicação 62, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotríptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

65. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação eletromagnética.

30 66. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

67. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a referida

indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

5 68. Método de acordo com a reivindicação 50, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

10 69. Método de acordo com a reivindicação 50, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

70. Método de acordo com a reivindicação 50, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

15 71. Método para tratar um distúrbio de pigmentação em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele foi rompida, e em que o composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar o distúrbio de pigmentação.

20 72. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida disrupção é subepidérmica.

73. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida disrupção é dérmica.

25 74. Método de acordo com a reivindicação 72, em que a referida disrupção não resulta em distúrbio do estrato córneo ou da epiderme superior.

75. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida disrupção foi induzida por um dispositivo.

30 76. Método de acordo com a reivindicação 75, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

77. Método de acordo com a reivindicação 75, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

5 78. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida disrupção foi induzida por um produto químico.

79. Método de acordo com a reivindicação 78, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

10 80. Método de acordo com a reivindicação 78, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotríptica do estrato córneo, tripsina, dispa-se, e termolisina.

81. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida disrupção foi induzida por radiação eletromagnética.

15 82. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

20 83. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

84. Método de acordo com a reivindicação 71, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida pele ter sido rompida.

25 85. Método de acordo com a reivindicação 71, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida pele ter sido rompida.

30 86. Método de acordo com a reivindicação 71, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

87. Método de acordo com a reivindicação 71, em que o referido

composto terapêutico é um composto o qual modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização de melanocortina, atividade de tirosinase, sinalização de apoptose, sinalização de endotelina, sinalização de receptores nucleares, sinalização de TGF β -SMAD, sinalização de fator de proteína morfogenética óssea, sinalização de fator de células-tronco, e sinalização de citocina.

88. Método de acordo com as reivindicações 71, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

89. Método de acordo com a reivindicação 88, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

90. Método de acordo com a reivindicação 88, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

91. Método de acordo com as reivindicações 50, 51, ou 71, em que o referido distúrbio de pigmentação é selecionado entre o grupo consistindo em albinismo, melasma, vitiligo, agrisalamento capilar, sardas, hemocromatose, hemossiderose, e tinea versicolor.

92. Método de acordo com as reivindicações 50, 51, ou 71, em que o indivíduo referido é um ser humano.

93. Método para tratar acne em um indivíduo, compreendendo:
(a) induzir reepitelização da pele do referido indivíduo; e
(b) contactar as células da referida pele com um composto terapêutico,

em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida acne.

94. Método para tratar acne em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele está sofrendo reepitelização e em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida acne.

95. Método de acordo com a reivindicação 93 ou 94, em que a referida reepitelização é caracterizada por um estado semelhante ao embri-

onário.

96. Método de acordo com a reivindicação 93 ou 94, em que a referida reepitelização é caracterizada por uma falta substancial de um estrato córneo.

5 97. Método de acordo com a reivindicação 93 ou 94, em que o referido composto terapêutico é um composto que modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização androgênica, sinalização de ácido retinoico, sinalização de receptores de resposta ativados por proliferadores do peroxissoma, sinalização estrogênica, sinalização de citocina, 10 sinalização de fatores de crescimento, sinalização hormonal não-androgênica, sinalização de receptores semelhantes a "toll", e sinalização de neurotrofina e neuroendocina.

98. Método de acordo com a reivindicação 93 ou 94, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

15 99. Método de acordo com a reivindicação 98, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

100. Método de acordo com a reivindicação 98, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

20 101. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende remover o estrato córneo.

102. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um dispositivo.

25 103. Método de acordo com a reivindicação 102, em que o dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e remove-dor de células mortas.

30 104. Método de acordo com a reivindicação 102, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

105. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um produto químico.

5 106. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

10 107. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotríptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

108. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação eletromagnética.

15 109. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

110. Método de acordo com a reivindicação 93, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

20 111. Método de acordo com a reivindicação 93, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

25 112. Método de acordo com a reivindicação 93, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

30 113. Método de acordo com a reivindicação 93, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

114. Método para tratar acne em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêu-

tico, em que a referida pele foi rompida, e em que o composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida acne.

115. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção é subepidérmica.

5 116. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção é dérmica.

117. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção não resulta em distúrbio do estrato córneo ou da epiderme superior.

10 118. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção foi induzida por um dispositivo.

119. Método de acordo com a reivindicação 118, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

120. Método de acordo com a reivindicação 118, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

20 121. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção foi induzida por um produto químico.

122. Método de acordo com a reivindicação 121, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

25 123. Método de acordo com a reivindicação 121, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotriptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

30 124. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida disrupção foi induzida por radiação eletromagnética.

125. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial

usando eletroporação.

126. Método de acordo com a reivindicação 114, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

5 127. Método de acordo com a reivindicação 114, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida pele ter sido rompida.

10 128. Método de acordo com a reivindicação 114, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida pele ter sido rompida.

15 129. Método de acordo com a reivindicação 114, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

20 130. Método de acordo com a reivindicação 114, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização androgênica, sinalização de ácido retinoico, sinalização de receptores de resposta ativados por proliferadores do peroxissoma, sinalização estrogênica, sinalização de citocina, sinalização de fatores de crescimento, sinalização hormonal não-androgênica, sinalização de receptores semelhantes a "toll", e sinalização de neurotrofina e neuroendocina.

25 131. Método de acordo com a reivindicação 114, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

132. Método de acordo com a reivindicação 131, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

30 133. Método de acordo com a reivindicação 131, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

134. O método da reivindicações 93, 94, ou 114, em que o indivíduo referido é um ser humano.

135. Método para tratar ou prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo, compreendendo:

- (a) induzir reepitelização da pele do referido indivíduo; e
- (b) contactar as células da referida pele com um composto

5 terapêutico,

em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida formação de cicatriz.

136. Método para tratar ou prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele está sofrendo reepitelização e em que o referido composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida formação de cicatriz.

137. Método de acordo com as reivindicação 135 ou 136, em que a referida reepitelização é caracterizada por um estado semelhante ao embrionário.

138. Método de acordo com as reivindicação 135 ou 136, em que a referida reepitelização é caracterizada por uma falta substancial de um estrato córneo.

139. Método de acordo com a reivindicação 135 ou 136, em que o referido composto terapêutico é um composto que modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização de TGF- β , sinalização mediada por integrina e ECM, sinalização de fatores de crescimento de insulina, sinalização de citocina, sinalização de fatores de crescimento, e sinalização de metaloproteinase da matriz.

25 140. Método de acordo com a reivindicação 135 ou 136, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

141. Método de acordo com a reivindicação 140, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

30 142. Método de acordo com a reivindicação 140, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

143. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a refe-

rida indução de reepitelização compreende remover o estrato córneo.

144. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um dispositivo.

5 145. Método de acordo com a reivindicação 144, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

10 146. Método de acordo com a reivindicação 144, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

15 147. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando um produto químico.

148. Método de acordo com a reivindicação 147, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

20 149. Método de acordo com a reivindicação 147, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotriptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

25 150. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação eletromagnética.

151. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

30 152. Método de acordo com a reivindicação 135, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

153. Método de acordo com a reivindicação 135, em que o refe-

rido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

5 154. Método de acordo com a reivindicação 135, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

10 155. Método de acordo com a reivindicação 135, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

15 156. Método para tratar ou prevenir a formação de cicatriz em um indivíduo, compreendendo contactar as células da pele do referido indivíduo com um composto terapêutico, em que a referida pele foi rompida, e em que o composto terapêutico é administrado em uma quantidade suficiente para melhorar a referida formação de cicatriz.

157. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida disrupção é subepidérmica.

158. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida disrupção é dérmica.

20 159. Método de acordo com a reivindicação 157, em que a referida disrupção não resulta em distúrbio do estrato córneo ou da epiderme superior.

160. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida disrupção foi induzida por um dispositivo.

25 161. Método de acordo com a reivindicação 160, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em lixa, um disco de feltro, ultrassom, dermabrasão, microdermabrasão, um laser, uma mistura acelerada supersonicamente de salina e oxigênio, *removedor de estria*, e removedor de células mortas.

30 162. Método de acordo com a reivindicação 160, em que o referido dispositivo é selecionado entre o grupo consistindo em blocos de pedrapomes, blocos de Scotch-Brite, e microagulhas.

163. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida disrupção foi induzida por um produto químico.

5 164. Método de acordo com a reivindicação 163, em que o referido produto químico é selecionado entre o grupo consistindo em fenol, ácido tricloracético, e ácido ascórbico.

165. Método de acordo com a reivindicação 163, em que o referido produto químico é uma protease selecionada entre o grupo consistindo em papaína, bromelaína, enzima quimotriptica do estrato córneo, tripsina, dispase, e termolisina.

10 166. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida disrupção foi induzida por radiação eletromagnética.

167. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando eletroporação.

15 168. Método de acordo com a reivindicação 156, em que a referida indução de reepitelização compreende disrupção da camada epitelial usando radiação acústica.

20 169. Método de acordo com a reivindicação 156, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 24, ou 48 horas depois da referida pele ter sido rompida.

25 170. Método de acordo com a reivindicação 156, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, ou 21 dias depois da referida pele ter sido rompida.

171. Método de acordo com a reivindicação 156, em que o referido contato das células da referida pele com um composto terapêutico é realizado antes de indução de reepitelização da pele do referido indivíduo.

30 172. Método de acordo com a reivindicação 156, em que o referido composto terapêutico é um composto o qual modula um caminho selecionado entre o grupo consistindo em sinalização de TGF- β , sinalização mediada por integrina e ECM, sinalização de fatores de crescimento de insulina,

sinalização de citocina, sinalização de fatores de crescimento, e sinalização de metaloproteinase da matriz.

173. Método de acordo com a reivindicação 156, em que o referido composto terapêutico é uma célula.

5 174. Método de acordo com a reivindicação 173, em que a referida célula é capaz de induzir diferenciação de uma célula-tronco epidérmica não-comprometida.

175. Método de acordo com a reivindicação 173, em que a referida célula é capaz de diferenciação dentro de uma célula epidérmica.

10 176. Método de acordo com as reivindicações 135, 136, ou 173, em que o referido indivíduo é um ser humano.

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR CONDIÇÕES DE PELE"**.

5 A presente invenção refere-se a métodos, kits, e composições para tratar condições de pele relacionadas ao envelhecimento (por exemplo, rugas), distúrbios de pigmentação, acne, e formação de cicatriz, bem como métodos, kits, e composições para evitar formação de cicatriz.