



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

(11) PI 0910874-2 B1



(22) Data do Depósito: 24/03/2009

(45) Data de Concessão: 01/10/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO TÓPICA PARA USO NO TRATAMENTO TÓPICO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE QUE RESULTA DA PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E/OU PARA A PROMOÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDA TÓPICA NA PELE DE UM INDIVÍDUO E USO DA REFERIDA FORMULAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/66; A61K 47/40; A61P 17/18; A61K 31/355; A61K 31/385; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2008 US 61/041.551.

(73) Titular(es): ANTIPODEAN PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): MICHAEL PATRICK MURPHY; ROBIN A. J. SMITH; KENNETH MARTIN TAYLOR.

(86) Pedido PCT: PCT US2009038123 de 24/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/145982 de 03/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/09/2010

(57) Resumo: FORMULAÇÃO TÓPICA PARA USO NO TRATAMENTO TÓPICO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE QUE RESULTA DA PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E/OU PARA A PROMOÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDA TÓPICA NA PELE DE UM INDIVÍDUO E USO DA REFERIDA FORMULAÇÃO São revelados métodos e composições para tratamento de uma condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele de um indivíduo, incluindo a aplicação de uma formulação tópica que contém um composto antioxidante mitocondrialmente alvejado por cátion lipófilo e que libera uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele.

“FORMULAÇÃO TÓPICA PARA USO NO TRATAMENTO TÓPICO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE QUE RESULTA DA PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E/OU PARA A PROMOÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE FERIDA TÓPICA NA PELE DE UM INDIVÍDUO E USO DA REFERIDA FORMULAÇÃO”

5 REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO CORRELATO

Este pedido reivindica o benefício da data de depósito do Pedido Provisório US número 61/041.551, depositado em 1 de abril de 2008, o conteúdo total do mesmo sendo incorporado ao presente documento como referência.

ANTECEDENTES

10 Campo Técnico

A presente invenção se refere, de modo geral, às composições biomédicas e métodos para tratamento de doenças, transtornos e condições que afetam a pele. Especificamente, a presente invenção provê composições e métodos para tratamento das condições da pele que resultam da produção de espécies reativas de oxigênio na pele humana, tais como, foto-
15 envelhecimento e outras lesões na pele relacionadas à idade, por liberação altamente eficaz de antioxidantes aos fibroblastos e ceratinócitos da pele incluindo liberação aos mitocôndrios nestes tipos de célula.

Descrição da Técnica Correlata

Nos vertebrados superiores incluindo mamíferos e especificamente nos seres huma-
20 nos, a pele é o maior órgão do corpo e serve como uma interface ambiental importante, provendo um invólucro protetor que é importante para a homeostase. A outra camada de pele, a epiderme, é coberta pelo estrato córneo, uma camada protetora de pele constituída de células epidérmicas mortas (por exemplo, ceratinócitos) e proteínas de tecido conjuntivo extracelular que está continuamente sendo esfoliada conforme é substituída por novo material proveniente
25 da célula granular epidérmica subjacente, célula espinhosa, e camadas de células basais, onde a divisão celular contínua e síntese da proteína produzem novas células de pele e proteínas da pele (por exemplo, ceratina, colágeno). Abaixo da epiderme repousa a derme, onde os fibroblastos dérmicos elaboram as proteínas do tecido conjuntivo (por exemplo, colágeno, elastina, etc.) que se reúnem na matriz extracelular e estruturas fibrosas que fornecem a pele
30 sua flexibilidade, resistência e elasticidade. Os nervos, vasos sanguíneos, células musculares lisas, folículos capilares e glândulas sebáceas estão também presentes na derme.

A pele provê proteção físico-química contra lesões ambientais através de sua função de barreira, resistência mecânica e impermeabilidade à água. Células dendríticas epidérmicas (Langerhans) e migratórias, bem como leucócitos residentes na pele (por exemplo, linfócitos,
35 macrófagos, células mastóides) contribuem para a proteção imunológica enquanto melanócitos pigmentados na camada basal absorvem radiação ultravioleta potencialmente prejudicial (UV).

Contudo, a pele é também um grande alvo para lesão tóxica por um amplo espectro de agentes físicos (por exemplo, radiação UV) e químicos (por exemplo, xenobióticos) que são capazes de alterar sua estrutura e função. O estresse oxidante vem sendo considerado como um mediador principal de ambos o envelhecimento natural da pele e o fotoenvelhecimento (envelhecimento acelerado da pele devido à exposição aos raios ultravioleta), que são tipicamente acompanhados por um ou mais dos efeitos indesejados, tais como, formação de rugas, secura, irritação, perda da firmeza, alterações na textura, pigmentação ou espessura, aparecimento de vasos sanguíneos superficiais, aparecimento de tumores incluindo lesões benignas e pré-cancerígenas e outras sequelas. No envelhecimento natural incluindo envelhecimento da pele, o estresse oxidante se deriva do metabolismo oxidativo aeróbico, que ocorre em todas as células humanas e é necessário para manter a vida. No fotoenvelhecimento da pele, o estresse oxidante deriva da conversão fotoquímica da energia eletromagnética em espécies reativas de oxigênio (ROS) dentro das células da pele expostas à irradiação UV do sol. Vide, por exemplo, Mayachi, *Skin Diseases Associated with Oxidative Injury*, em *Oxidative Stress in Dermatology*, J. Fuchs (Ed.), Marcel Dekker, Inc., NY, 1993, pp. 323ff.

O estresse oxidante ajusta em movimento uma fileira complexa de respostas celulares (por exemplo, Xu e outros, 2006 *Am. J. Pathol.* 169:823; Xu e outros, 2006 *J. Biol. Chem.* 281:27389). Entre estas respostas está a ativação das vias de transdução de sinal que resulta na produção aumentada de metaloproteinases matrizes. As metaloproteinases matrizes degradam a matriz extracelular de colágeno que compreende tecido conjuntivo da pele (derme). A degradação da matriz extracelular dérmica, que é composta primariamente de colágeno do tipo I, prejudica a integridade estrutural da pele e é muito responsável pela aparência enrugada e fina da pele envelhecida e fotoenvelhecida. (Fisher e outros, 2002 *Arch. Dermatol.* 138:1462).

Adicionalmente, muitos poluentes ambientais são tanto oxidantes propriamente quando também catalisam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) direta ou indiretamente. Acredita-se que as ROS ativem a citoproliferação e/ou mecanismos de sinalização e sobrevivência da célula incluindo mecanismos que possam alterar (por exemplo, supra ou infraregulem em um modo estatisticamente significativo) as vias apoptóticas e outras reguladas que possam estar envolvidas na patogênese de vários transtornos da pele, incluindo doenças de fotossensibilidade e alguns tipos de malignidade cutânea.

A pele possui uma fileira de mecanismos de defesa que interagem com os tóxicos para impedir seus efeitos prejudiciais. Estes mecanismos protetores incluem moléculas enzimáticas e não enzimáticas que funcionam como antioxidantes potentes ou sistemas de degradação de oxidante. Infelizmente, estas defesas homeostáticas, embora altamente eficazes, possuem capacidade limitada e podem ser subjugadas, pelo que conduzindo a ROS aumentadas na pele que podem estimular o desenvolvimento de doenças degenerativas.

Várias abordagens para prevenir ou tratar estes transtornos mediados por ROS na pele se baseiam na administração tópica direta de vários antioxidantes em um esforço de bloquear a lesão oxidativa da proteína, DNA e fosfolípidos nos tecidos e células, de modo a restaurar a homeostase fisiológica (por exemplo, Farris, 2007 *Dermatol. Ther.* 20:322; Kang e outros, 2003, *J. Invest. Dermatol.* 120:835; Kohen, 1999 *Biomed. Pharmacother.* 53:181). Tais antioxidantes incluem cisteína N-acetila tópica (por exemplo, Kang e outros, 2003 *J. Invest. Dermatol.* 120:835), e outros antioxidantes tipicamente com base na forma predominante de ubiquinona humana, Coenzima Q10 (CoQ10). CoQ10, contudo, é um composto não alvejado fisiologicamente que geralmente exibe biodisponibilidade fraca, pelo menos em parte devido ao seu alto grau de hidrofobicidade, tornando difícil a obtenção de níveis protetores da atividade de antioxidante CoQ10 nos sítios de lesão oxidativa.

Outro antioxidante não alvejado é a ubiquinona artificial, idebenona, um análogo da Coenzima Q10. A idebenona mostrou possuir efeitos antioxidantes com base em sua capacidade de proteger a célula contra lesão por estresse oxidante em uma variedade de métodos bioquímicos, biológicos celulares e *in vivo* (por exemplo, Patente US Número 6.756.045) incluindo sua capacidade como um agente tópico para suprimir formação de célula por queimadura solar na pele viva (McDaniel e outros, 2005 *J. Cosmet. Dermatol.* 4:10; vide também revisão por Farris, 2007 *Dermatol. Ther.* 20:322). Idebenona também foi reportada como protegendo a pele da lesão em um experimento clínico controlado como um creme tópico (McDaniel e outros, 2005 *J. Cosmet. Dermatol.* 4:167), embora sua eficácia como um fotoprotetor antioxidante da pele tenha sido colocada em questão (Tournas e outros, 2006 *J. Invest. Dermatol.* 126:1185). A idebenona está disponível topicamente como um cosmético (Prevage®) e é comercializada por Allergan e Elizabeth Arden. Como um antioxidante não alvejado, contudo, a idebenona não possui capacidade de distribuir altas concentrações locais de atividade antioxidante ao tecido, sítios celulares e subcelulares onde a lesão oxidativa possa estar ocorrendo. Por exemplo, quando testada nos fibroblastos da pele concentrações maiores de idebenona que de CoQ10 foram necessárias para obter efeitos citoprotetores significativos, e nenhum composto foi capaz de acumular nos mitocôndrios, que são os sítios maiores para geração de ROS (Jauslin e outros, 2003, *FASEB J.* 17:1972). Um grande número de produtos dermatológicos tópicos tem a finalidade de proteger a pele contra o fotoenvelhecimento usando antioxidantes, porém geralmente fornecem apenas baixas concentrações de compostos antioxidantes e exibem absorção fraca na pele (Kang e outros, 2003 *J. Invest. Dermatol.* 120:835; Tournas e outros, 2006 *J. Invest. Dermatol.* 126:1185). Adicionalmente, a liberação benéfica, por antioxidantes não alvejados, tais como, CoQ10 ou idebenona, da atividade antioxidante para outros tipos de células da pele permanece para ser demonstrada.

Múltiplos processos respiratórios celulares complexos, oxidantes e metabólicos são regulados em e pelos mitocôndrios, a fonte de energia celular principal nos organismos

superiores. Estes processos incluem atividade de cadeia de transporte de elétron (ETC), que direciona a fosforilação oxidativa para produção de energia metabólica na forma de trifosfato de adenosina (ATP) e que também fundamenta um papel mitocondriano central na homeostase intracelular do cálcio.

Radicais livres altamente reativos que possuem o potencial de lesionar células e tecidos podem resultar da atividade mitocondrial alterada ou defeituosa, incluindo, porém não limitado a falha em qualquer etapa de ETC. Estes radicais livres podem incluir espécies reativas de oxigênio (ROS), tais como, superóxido, peroxinitrito e radicais hidroxila e potencialmente outras espécies reativas que podem ser tóxicas às células. Por exemplo, transdução de sinal induzida por UV e geração de ROS mostraram induzir a expressão da metaloproteínase matriz (MMP) na pele humana como parte do mecanismo molecular fundamentando fotoenvelhecimento (Kang e outros, 2003, J. Invest. Dermatol. 120:835).

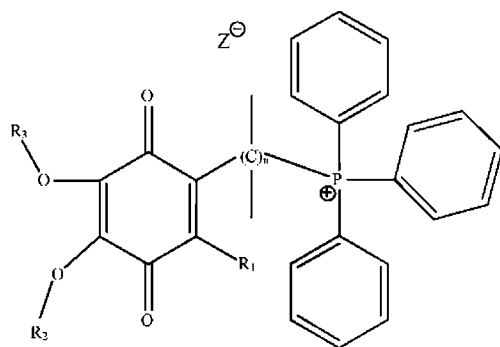
Claramente, existe a necessidade na técnica de composições e métodos aperfeiçoados para tratar as condições da pele que resultam da geração de ROS e lesão oxidativa, incluindo liberação eficaz de antioxidantes para sítios de pele de produção de ROS, tais como, mitocôndrios de ceratinócito e fibroblasto. As modalidades da invenção revelada presente-mente são direcionadas a esta necessidade e oferecem outras vantagens correlatas.

BREVE SUMÁRIO

De acordo com determinadas modalidades da presente invenção, é provido um método para tratamento de uma condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele de um indivíduo, o método compreendendo aplicação à pele de uma formulação tópica que compreende: (a) um composto antioxidante que compreende: (i) uma fração catiônica lipófila unida por uma fração de ligação a uma fração antioxidante; e (ii) um complemento aniônico para a dita fração catiônica, e (b) um excipiente farmacêutico ou veículo para uso tópico, onde a formulação libera uma quantidade farmacêuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele e a fração catiônica é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante, e onde o complemento aniônico é um ânion farmacêuticamente aceitável que não é um íon brometo ou um ânion nitrato e não exibe reatividade contra a fração antioxidante, a fração catiônica ou a fração de ligação e pelo que, tratando a condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele. Em determinadas modalidades, a fração antioxidante compreende pelo menos uma fração antioxidante que é selecionada de (i) uma quinona ou um quinol, (ii) vitamina E ou um derivado de vitamina E, (iii) ácido ascórbico ou um derivado de ácido ascórbico, (iv) ácido alfa-lipóico ou um derivado do mesmo, (v) um antioxidante para rompimento da cadeia, (vi) um fulereno derivatizado, (vii) um *spin trap*, (viii) uma fração antioxidante que é selecionada do grupo consistindo em hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolina-N-óxido, *t*-butilnitrosobenzeno, *t*-nitrosobenzeno e α -fenil-*t*-butilnitrona, e (ix) N-acetil cisteína. Em

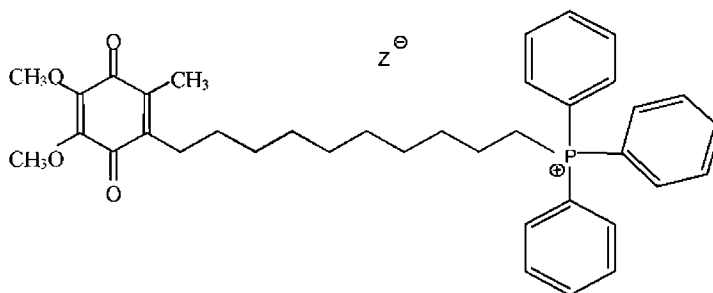
determinadas modalidades, a formulação tópica compreende, adicionalmente, ácido retinóico. Em determinadas modalidades o composto antioxidante é capaz de alterar (i) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto de pele humana, e (ii) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito de pele humana.

- 5 Em determinadas modalidades a fração catiônica lipófila é um cátion de trifenilfosfônio. Em determinadas modalidades o ânion farmacêuticamente aceitável não é um íon halogênio. Em determinadas modalidades o ânion farmacêuticamente aceitável não é nucleófilo. Em determinadas modalidades o ânion farmacêuticamente aceitável é um sulfonato de alquila. Em determinadas modalidades, o ânion farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em metanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e 2-naftalenossulfonato. Em determinadas modalidades, o ânion farmacêuticamente aceitável é metanossulfonato. Em determinadas modalidades, o composto antioxidante possui a fórmula I:



(I)

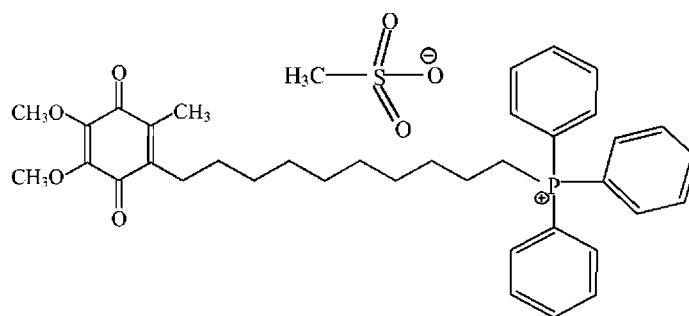
- 15 ou sua forma quinol, onde R₁, R₂, e R₃ são os mesmos ou diferentes e são selecionados de alquila C₁ a C₅ e H e onde n é um inteiro de 2 a 20, e onde Z é o complemento aniônico. Em determinadas modalidades adicionais, o Z é selecionado do grupo consistindo em um sulfonato de alquila, um sulfonato de arila e nitrato. Em determinadas modalidades C de (C)_n é saturado.
- 20 Em determinadas modalidades dos métodos descritos acima, o composto antioxidante apresenta a fórmula:



(II)

ou sua forma quinol, onde Z é o complemento aniônico.

Em determinadas modalidades o composto antioxidante apresenta a fórmula:



(III)

ou sua forma quinol.

Em determinadas modalidades o excipiente farmacêutico ou veículo compreende ciclodextrina. Em determinadas modalidades adicionais, o composto antioxidante e a ciclodextrina estão presentes em uma razão molar de composto para ciclodextrina que é cerca de 10:1 a cerca de 1:10. Em determinadas outras modalidades adicionais, o composto antioxidante e a ciclodextrina estão presentes em uma razão molar de composto para ciclodextrina que é selecionada do grupo consistindo em (i) cerca de 5:1 a cerca de 1:5, (ii) cerca de 4:1 a cerca de 1:4, (iii) cerca de 2:1 a cerca de 1:2, (iv) cerca de 1:1 e (v) cerca de 1:2. Em determinadas modalidades a ciclodextrina é β -ciclodextrina. Em determinadas modalidades o composto antioxidante e a ciclodextrina estão presentes em uma razão molar de composto para ciclodextrina que é de cerca de 1:2.

Em determinadas modalidades dos métodos descritos acima, a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio é caracterizada pela alteração de pelo menos um dentre (i) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto de pele humana e (ii) um indicador detectável de espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito de pele humana. Em determinadas outras modalidades a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio é caracterizada pela alteração de um dentre (i) um indicador detectável de espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto de pele humana e (ii) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito de pele humana. Em determinadas modalidades a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio é a lesão à pele relacionada à idade. Em determinadas modalidades adicionais, a lesão a pele relacionada à idade compreende fotoenvelhecimento. Em determinadas modalidades adicionais, o fotoenvelhecimento da pele compreende um ou mais dentre rugas, deposição de tecido cicatrizante, elasticidade alterada da pele, cor alterada da pele, textura alterada da pele, espessura alterada da pele, angioma, telangiectasia, queimaduras solares, secura, irritação da pele, neoplasia e tumores pré-cancerígenos. Em determinadas outras modalidades correlatas, a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio compreende uma infecção da pele. Em determinadas modalidades adicionais, a infecção da pele compreende pelo menos um dentre infecção bacteriana, infecção viral, infecção parasitária e infecção fúngica.

Em determinadas outras modalidades a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio compreende um ou mais dentre acne, amiloidose, um tumor benigno da pele, uma vesícula ou úlcera, doença bolhosa, câncer de pele, dermatite, eczema, inflamação, ictose, picada de inseto ou ferroadada de inseto, ceratose pilosa, prurido, psoríase, doença de escamação, erupção, vitiligo e transtorno das glândulas sudoríparas. Em determinadas modalidades o composto antioxidante é capaz de alterar (i) pelo menos um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto de pele humana que é selecionado do grupo consistindo na geração de espécies reativas de oxigênio, expressão de metaloproteinase matriz e um estado de fosforilação de cinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) e (ii) pelo menos um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito de pele humana que é selecionado do grupo consistindo na reação das espécies reativas de oxigênio, expressão de metaloproteinase matriz e um estado de fosforilação de cinase relacionada ao sinal extracelular (ERK). Em determinadas outras modalidades, a condição da pele que resulta da produção das espécies reativas de oxigênio compreende uma ou mais condições selecionadas do grupo consistindo em eritema, vermelhidão da pele e inflamação causadas por cirurgia a laser, terapia de radiação, queimaduras solares, rosácea, uma queimadura ou sepse.

De acordo com determinadas outras modalidades é provido um método para promoção da cura de ferida tópica na pele de um indivíduo, o método compreendendo aplicação à pele de uma formulação tópica que compreende: (a) um composto antioxidante que compreende: (i) uma fração catiônica lipófila unida por uma fração de ligação a uma fração antioxidante; e (ii) um complemento aniônico para a dita fração catiônica, e (b) um excipiente farmacêutico ou veículo para uso tópico, onde a formulação libera uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele e a fração catiônica é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante, e onde o complemento aniônico é um ânion farmacêuticamente aceitável que não é um íon brometo ou um ânion nitrato e não exibe reatividade contra a fração antioxidante, a fração catiônica ou a fração de ligação e pelo que, tratando a condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele. Em determinadas modalidades adicionais, a fração antioxidante compreende pelo menos uma fração antioxidante que é selecionada do grupo consistindo em: (i) uma quinona ou um quinol, (ii) vitamina E ou um derivado da vitamina E, (iii) ácido ascórbico ou um derivado de ácido ascórbico, (iv) ácido alfa-lipóico ou um derivado do mesmo, (v) um antioxidante para rompimento da cadeia, (vi) um fulereno derivatizado, (vii) um *spin trap*, (viii) uma fração antioxidante que é selecionada do grupo consistindo em hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolina-N-óxido, *t*-butilnitrosobenzeno, *t*-nitrosobenzeno e α -fenil-*t*-butilnitrona, e (ix) N-acetil cisteína. Em determinadas modalidades a formulação tópica compreende, adicionalmente, ácido retinóico. Em determinadas modalidades o composto

antioxidante é capaz de alterar (i) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto de pele humana, e (ii) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito de pele humana. Em determinadas modalidades a fração catiônica lipófila é um cátion de trifenilfosfônio. Em determinadas modalidades o ânion farmaceticamente aceitável não é um íon halogênio. Em determinadas modalidades o ânion farmaceticamente aceitável não é nucleófilo. Em determinadas modalidades o ânion farmaceticamente aceitável é um sulfonato de alquila. Em determinadas modalidades o ânion farmaceticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em metanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato e 2-naftalenossulfonato. Em determinadas modalidades o ânion farmaceticamente aceitável é metanossulfonato.

Estes e outros aspectos da invenção ficarão claros mediante referência à descrição detalhada que se segue e desenhos anexos. Todas as Patentes US, Publicações de Pedido de Patente US, Pedidos de Patente US, Patentes estrangeiras, Pedidos de Patente estrangeira e publicações diferentes de Patente referidos neste relatório descritivo e/ou listados na Folha de Dados do Pedido são incorporados ao presente documento como referência em sua totalidade, como se cada um tivesse sido incorporado individualmente. Os aspectos da invenção podem ser modificados, caso necessário para empregar conceitos das várias patentes, pedidos e publicações de modo a prover modalidades adicionais da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS VÁRIAS VISTAS DOS DESENHOS

A figura 1 mostra a indução da produção de ROS nos fibroblastos de pele humana cultivados nas gelosias de colágeno tridimensionais, seguindo tratamento com collagenase (MMP1).

A figura 2 mostra os efeitos do mesilato de MitoQ₁₀ na produção de ROS nos fibroblastos de pele humana cultivados nas gelosias de colágeno tridimensionais, seguindo tratamento com collagenase (MMP1).

A figura 3 mostra os efeitos do mesilato de MitoQ₁₀ na expressão de MMP1 nos fibroblastos de pele humana cultivados em gelosias, seguindo tratamento com collagenase (MMP1).

A figura 4 mostra efeitos do mesilato de MitoQ₁₀ na fosforilação de ERK nos ceratinócitos humanos cultivados.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Determinadas modalidades da invenção revelada aqui se baseiam na descoberta surpreendente de que um composto antioxidante conforme descrito no presente documento, que compreende uma fração catiônica que é capaz de alvejar mitocondrialmente uma fração antioxidante ligada pode ser formulado em uma formulação tópica que distribui uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele.

Especificamente, foi descoberto que os compostos antioxidantes das formulações tópicas e métodos de tratamento descritos no presente documento biodistribuem inesperadamente e são eficazes nos ceratinócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos seguindo-se administração tópica à pele humana e agem assim de um modo que provê atividade antioxidante a tais células e tecidos circundantes em um nível suficiente para conferir benefício terapêutico. A descoberta dos depositantes assim oferece vantagens sem precedentes e não previstas em relação aos esforços anteriores para liberar topicamente qualquer composto antioxidante para tratamento de uma condição da pele que resulte da produção das espécies reativas de oxigênio na pele, e pode ser considerada como especialmente digna de atenção onde nenhum antioxidante administrado topicamente conhecido anteriormente foi eficazmente liberado e tenha mostrado atividade antioxidante benéfica, em ambos tipos de célula, fibroblastos e ceratinócitos da pele. Além disto, formulações tópicas contendo os compostos antioxidantes descritos no presente documento fornecem benefício farmacêutico e cosmético eficaz usando concentrações menores de compostos antioxidantes que são necessários aos antioxidantes tópicos descritos anteriormente.

Consequentemente, determinadas modalidades preferidas contemplam formulações tópicas que contêm os compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados descritos no presente documento para emprego benéfico (por exemplo, benéfico em modo terapêutico ou cosmético) em concentrações que possuem teor mais baixo (por exemplo, em um modo estatisticamente significativo) em relação à concentração necessária para qualquer antioxidante tópico descrito anteriormente, tais como antioxidantes tópicos descritos anteriormente que não possuem a fração catiônica presentemente revelada que é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante. Tais concentrações inferiores podem ser de pelo menos 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou mais em relação às concentrações necessárias para o antioxidante tópico descrito anteriormente, tais como os antioxidantes tópicos descritos anteriormente que não possuem a fração catiônica presentemente revelada que é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante, de modo a obter um efeito terapêutico e/ou cosmético comparável; determinadas modalidades correlatas contemplam a obtenção de tais benefícios em concentrações de compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados que podem ser inferiores a um quinto, um centésimo, cinco centésimos, um milésimo, cinco milésimos, dez milésimos, ou vinte milésimos da concentração necessária para qualquer antioxidante tópico descrito anteriormente que não possui a fração catiônica revelada presentemente que é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração de antioxidante, ou menos, em vista do acúmulo descrito no presente documento nos mitocôndrios celulares dos presentes compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados.

As modalidades reveladas no presente documento assim incluem composições e métodos para o tratamento de uma condição da pele que resulta da produção das espécies

reativas de oxigênio na pele de um indivíduo e especificamente nos fibroblastos e ceratinócitos da pele.

Em determinadas modalidades preferidas que se referem ao tratamento de uma condição da pele que resulta da produção de ROS na pele de um indivíduo, o tratamento inclui
5 contato da pele do indivíduo, por exemplo, por aplicação direta à pele de uma formulação tópica conforme descrita, de um modo que afeta o indivíduo e/ou o tecido da pele do indivíduo e/ou uma ou mais pluralidade de células de modo a obter um efeito farmacológico desejado e/ou um efeito fisiológico e/ou efeito cosmético. O efeito pode ser profilático em termos de prevenção completa ou parcial de uma doença ou transtorno, tal como uma condição que
10 resulte da produção de ROS na pele ou um sinal ou sintoma do mesmo e/ou o efeito pode ser terapêutico em termos de alívio dos sintomas ou sinais ou provisão de uma cura completa ou parcial para tal transtorno ou doença e/ou impedindo substancialmente um efeito adverso atribuível ao transtorno ou doença.

De acordo com determinadas modalidades, um método para tratamento pode incluir,
15 portanto, qualquer tratamento, prevenção ou inibição de um transtorno ou doença em um indivíduo e nas modalidades especificamente preferidas, uma condição da pele que resulta da produção de ROS na pele. O indivíduo pode ser um invertebrado, um vertebrado, tal como um mamífero, incluindo seres humanos e primatas não humanos e nas modalidades especificamente preferidas é um ser humano.

20 Modalidades correlatas contemplam, por meio de exemplo: (i) prevenção da doença ou transtorno (por exemplo, condição da pele que resulta de ROS) de ocorrer em um indivíduo que pode ser predisposto à doença ou transtorno, porém que ainda não foi diagnosticado como apresentando a mesma; (ii) inibição da doença ou transtorno, isto é, impedindo sua progressão; ou (iii) alívio ou melhora da doença ou transtorno, isto é, causando regressão.
25 Assim, o tratamento conforme empregado no presente documento inclui, por exemplo, reparo ou regeneração do tecido danificado ou lesionado ou células, tais como, em um sítio de lesão da pele relacionada à idade (por exemplo, fotoenvelhecimento) ou tratamentos profiláticos para prevenir tal lesão, por exemplo, antes da exposição do indivíduo a uma fonte de estresse oxidante que pode promover produção de ROS na pele, tal como, radiação UV, agentes químicos (incluindo outros agentes tópicos, tais como, compostos medicinais, farmacêuticos ou
30 cosméticos) ou antes da quimioterapia.

Também conforme citado acima, as modalidades presentemente reveladas derivam, em parte, da observação inesperada e surpreendente de que uma formulação tópica compreendendo o composto antioxidante descrito no presente documento distribui uma quantidade
35 terapeuticamente eficaz do antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos a pele. Consequentemente, o composto antioxidante que compreende uma fração catiônica que é capaz de alvejar mitocondrialmente uma fração antioxidante ligada, pode permear a pele e ser liberado,

exibindo surpreendentemente os efeitos antioxidantes em ambos tipos de célula.

Nenhum dos esforços precedentes para aplicar formulações tópicas de outros compostos antioxidantes, nem a caracterização anterior dos compostos antioxidantes descritos no presente documento seriam capazes de prever que as presentes formulações poderiam apresentar efeitos antioxidantes nos fibroblastos e ceratinócitos da pele para uso no tratamento da condição da pele que resulta da produção de ROS na pele. Sem desejar estar ligado a qualquer teoria, a retenção por tais compostos de atividade antioxidante eficaz, seguindo-se administração tópica, permeação do estrato córneo e absorção na epiderme (incluindo ceratinócitos epidérmicos) e adicionalmente seguindo-se a penetração na camada dérmica (incluindo atualização pelos fibroblastos dérmicos), são consideradas como sendo inesperadas. Adicionalmente, de acordo com uma teoria não limitante, acredita-se que o efeito terapêutico descrito presentemente derive, pelo menos em parte, do alvejamento mitocondrial da fração antioxidante para mitocôndrios dos fibroblastos e ceratinócitos da pele, porém os efeitos terapêuticos podem também derivar, em parte, dos efeitos extramitocondriais dos compostos antioxidantes descritos no presente documento (por exemplo, nos componentes da via de transdução de sinal celular) e/ou dos efeitos extracelulares (por exemplo, nos efeitos ROS na matriz extracelular).

De acordo com as concretizações preferidas são providas composições e métodos direcionados ao uso de uma formulação tópica que compreende (a) um composto antioxidante que compreende (i) uma fração catiônica lipófila ligada por uma fração de ligação a uma fração antioxidante e (ii) um complemento aniônico para a fração catiônica; e (b) um veículo farmacêutico ou excipiente para uso tópico, onde a formulação tópica distribui uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele e a fração catiônica é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante e onde o complemento aniônico é um ânion farmaceuticamente aceitável que não é um íon brometo ou um ânion nitrato e não exibe reatividade contra a fração antioxidante, a fração catiônica ou a fração de ligação e pelo que, tratando a condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele.

Os compostos antioxidantes preferidos para uso de acordo com as modalidades descritas no presente documento incluem aqueles descritos no presente documento e outros que são conhecidos na técnica e que são revelados, por exemplo, no WO 2005/019232, WO 2005/019233, Pedido de Publicação US número 2006/0229278 (US A.N. 11/355518), Publicação de Pedido US número 2007/0238709 (US A.N. 10/568654) e US A.N. 10/568.655, todos os quais são incorporados como referência conforme citado acima. Nos mesmos podem ser encontrados detalhes adicionais com relação à seleção de uma fração catiônica lipófila, que nas concretizações preferidas, pode ser cátion trifenilfosfônio e de um complemento aniônico para tal fração catiônica, que não é nucleófilo e não é um íon halogênio, e que pode ser um

ânion incluindo um ânion farmacêuticamente aceitável, tal como um sulfonato de alquila (por exemplo, metanossulfonato, etanossulfonato) ou *p*-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 2-naftalenossulfonato ou semelhantes e de uma fração de ligação (por exemplo, uma cadeia de carbono substituída ou não substituída de 2-20 átomos de carbono, preferivelmente 3-15 átomos de carbono, mais preferivelmente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono incluindo ligantes substituídos descritos no presente documento e nas publicações citadas) para ligação da fração catiônica a uma fração antioxidante.

A fração antioxidante pode ser nas concretizações preferidas, uma quinona ou quinol, tal como a quinona encontrada na mitoquinona ou ubiquinona (ou sua forma quinol) e que em outras concretizações preferidas pode ser vitamina E ou derivado da vitamina E (por exemplo, α -tocoferol, succinato de α -tocoferol, acetato de α -tocoferol, tocotrienol, ácido α -tocoferiloxiacético, análogo do ácido acético do éter α -tocoferol [ácido 2,5,7,8-tetrametil-2R-(4R,8R,12-trimetiltridecil)croman-6-iloxiacético (α -TEA)] ou derivados revelados no WO 2005/032544 e nas Patentes US números 5.869.703 e 6.387.882), ácido ascórbico ou um derivado de ácido ascórbico (por exemplo, sais de ascorbato, ácido desidroascórbico, ascorbilpalmitato, etc.), ácido α -lipóico ou um derivado do mesmo (por exemplo, N-(6'-8-dimercaptooctanoil)-2-aminoetanossulfonato de sódio e N-(6,8-dimercaptooctanoil)-L-aspartato de sódio (Noda e outros, 2003 *Res. Comm. Mol. Path. Pharmacol.* 113:133; ou compostos revelados na Patente US número 6.951.877 e na EP 1.371.640), outro antioxidante de rompimento de cadeia (por exemplo, Buettner 1993 *Arch. Biochem. Biophys.* 300:535), um fulereno derivatizado (por exemplo, Barky e outros, 2007 *Int. J. Nanomed.* 2:639), um *spin trap* (por exemplo, conforme descrito em Halliwell e Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine* (3ª edição) 1999, Oxford Univ. Press, ou outros *spin traps* conhecidos na arte) e/ou outra fração antioxidante, por exemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolina-*N*-óxido, *t*-butilnitrosobenzeno, *t*-nitrosobenzeno, α -fenil-*t*-butilnitrona ou N-acetil cisteína.

Assim, em determinadas modalidades preferidas, ubiquinona artificial MitoQ® metanossulfonato de ([10-(4,5-dimetóxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-cicloexadien-1-il)decil]trifenilfosfônio; WO 05/019232) é alvejado pelos mitocôndrios por anexação covalente da fração de antioxidante de ubiquinona a um cátion trifenilfosfônio lipófilo. Em razão do grande potencial eletroquímico da membrana interna mitocondrial que é gerado pelo acoplamento quimio-osmótico da cadeia de transporte de elétrons (ETC) para fosforilação oxidativa mitocondrial, os cátions de trifenilfosfônio MitoQ® se acumulam dentro dos mitocôndrios celulares em níveis até 1.000 vezes maiores que aqueles obtidos por antioxidantes não alvejados, tais como, Coenzima Q ou seus análogos não alvejados (por exemplo, idebenona), permitindo que a fração antioxidante bloqueie a peroxidação de lipídeos e proteja os mitocôndrios de lesão oxidativa.

Excipientes farmacêuticos ou veículos para uso tópico são descritos no presente documento e conhecidos na técnica e também podem ser encontrados no WO2005/019232, WO

2005/019233, Publicação de Pedido US número 2006/0229278 (U.S. A.N. 11/355518), Publicação de Pedido US número 2007/0238709 (U.S. A.N. 10/568654) e U.S.A.N 10/568.655 e podem em determinadas modalidades preferidas incluir ciclodextrina (por exemplo, β -ciclodextrina). Em determinadas modalidades correlatas a ciclodextrina pode estar presente em uma formulação tópica que compreende o composto antioxidante descrito no presente documento em uma razão molar de composto para ciclodextrina que é de cerca de 10:1 a cerca de 1:10 e em determinadas outras modalidades correlatas, tal razão molar de composto para ciclodextrina pode ser de cerca de 5:1 a cerca de 1:5, de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, de cerca de 2:1 a cerca de 1:2, cerca de 1:1 ou cerca de 1:2, onde no contexto dos parâmetros quantitativos “cerca de” pode ser entendido como refletindo uma variação quantitativa que pode ser mais ou menos o valor citado em 0,5 unidades logarítmicas (por exemplo, “logs” ou ordens de grandeza), mais preferivelmente não mais de 0,4 unidades log, mais preferivelmente não mais de 0,3 unidades log, ainda mais preferivelmente, não mais de 0,2 unidades log e mais preferivelmente não mais de 0,1-0,15 unidades log.

Condições da Pele

O método para distribuir a formulação tópica contendo o composto antioxidante pode variar, porém tipicamente envolve a aplicação de uma formulação da invenção a uma área da pele propensa ou afetada por uma condição da pele que resulta da produção de ROS, tal como, lesão a pele relacionada a idade, por exemplo, fotoenvelhecimento ou qualquer outra condição da pele ou transtorno associado, causado ou afetado por envelhecimento intrínseco e/ou envelhecimento extrínseco. A condição da pele relacionada ao envelhecimento pode envolver, por exemplo, rugas, manchas senis, lesão pelo sol (especificamente estresse oxidante induzido por radiação UV), imperfeições, pele hiperpigmentada, manchas senis, espessura aumentada da pele, perda de elasticidade da pele e teor de colágeno e/ou pele seca.

As modalidades da presente invenção assim se referem às preparações farmacêuticas ou cosméticas benéficas (“cosmeceuticas”) que podem ser usadas na prevenção, gerenciamento ou tratamento de várias condições da pele e, especificamente, condições da pele que resultam da produção de ROS na pele de um indivíduo, as condições da pele podendo se relacionar aos problemas criados pelas doenças, infecções, envelhecimento, exposição aos elementos ou de outra forma. Um versado na técnica apreciará que os exemplos que se seguem são meramente representativos das condições da pele que incluem condições da pele que resultam da produção de ROS na pele de um indivíduo e que as condições da pele diferentes daquelas listadas aqui podem ser tratadas de acordo com as modalidades da presente invenção. Por exemplo, as modalidades da presente invenção podem ser usadas para prevenir, gerenciar ou tratar qualquer dos que se seguem.

Nas modalidades preferidas as composições e métodos revelados no presente documento encontrarão uso no tratamento ou prevenção dos efeitos relacionados à idade sobre

a pele, que são frequentemente atribuídos à lesão causada por radicais livres de oxigênio. Os radicais livres de oxigênio podem danificar as células e acredita-se aceleram as doenças cancerígenas e relacionadas à idade. A lesão da pele relacionada à idade também pode ser causada por anos de lesão pelo sol, nutrição fraca, níveis altos de estresse, exposição à poluição ambiental e determinadas escolhas de estilo de vida, tais como, uso de cigarro, álcool ou uso de drogas. Exemplos representativos dos efeitos do envelhecimento na pele incluem, porém não estão limitados a secura, irritação, desenvolvimento de linhas finas e rugas, afinamento e espessamento da pele, perda de elasticidade, aumento da flacidez, perda de firmeza, perda de uniformidade da cor (tonalidade), alterações na cor ou textura (incluindo textura da superfície da pele áspera ou grossa), áreas de hiperpigmentação (frequentemente denominadas manchas de idade ou senis), pigmentação manchada, tal como púrpura actínica (manchas púrpuras na pele criadas por pequenas hemorragias), vasos sanguíneos visíveis incluindo hemangiomas senis (formações semelhantes a domos vermelhos sobre a pele) e telangiectasias (capilares rompidos na face), número aumentado de tumores benignos (por exemplo, ceratoses seborréicas) e tumores pré-cancerígenos (por exemplo, ceratose actínica), perda das glândulas sudoríparas e oleosas, perda de cabelos, pêlos indesejados e fotoenvelhecimento (tais como onde a luz ultravioleta do sol danifica determinadas fibras na pele denominadas elastina, fazendo com que a pele fique flácida, estique e perca sua capacidade de retornar a forma após estiramento).

Acne, incluindo todos os tipos de acne envolvendo a pele e suas glândulas oleosas e folículos capilares em todos os estágios, pode ser outra categoria de condição da pele que pode ser tratada benéficamente pelos métodos descritos no presente documento, incluindo, por exemplo, acnes comum, acne rosácea (erupção vermelha predominantemente na face), quelóides de acne na nuca (erupção por barba), acne conglobata, acne cosmética (causada por cosméticos), acne fulminante, acne medicamentosa (causada por início ou parada de um medicamento), acne de bebê, cloracne (causada por exposição aos hidrocarbonetos clorados), dermatite perioral ou acne observada em condições endocrinológicas caracterizada por secreção excessiva de androgênio, e semelhantes, nas fases inflamatória ativa (formação de pústula, pápula, comedão) e não inflamatória (formação de cabeça preta e cisto) e fase pós-inflamatória (cura, cicatrização e cicatrizado).

As composições reveladas presentemente (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar amiloidose, que é o acúmulo de várias proteínas insolúveis (amilóides) em vários órgãos. A amiloidose confinada à pele é denominada amiloidose cutânea localizada, primária, e inclui, por exemplo, amiloidose por líquen e amiloidose macular e amiloidose cutânea, localizada, primária, nodular.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar infecções bacterianas da pele, incluindo, por

exemplo, foliculite infecciosa, celulite, abscesso cutâneo, erisipela, eritrasma, foliculite, furúnculos, carbúnculos, hidradenite supurativa, impetigo e pioderma gangrenoso, linfadenite, linfangite, infecção por necrose subcutânea, doença por estreptococos do grupo A invasivo, síndrome de pele escaldada por estafilococos e paroníquia.

5 As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar tumores benignos da pele, incluindo, por exemplo, dermatofibroma, cistos epidérmicos, tumores e má formação dos vasos, quelóides, ceratoacantomas, lipomas, nevos pigmentosos, ceratoses seborréicas, marcas na pele e lesões vasculares.

10 As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar bolhas (vide também, doenças bolhosas, infra), feridas ou úlceras, que podem ser causadas por uma variedade de condições, doenças ou por exposição aos elementos físicos, incluindo, por exemplo, queimaduras, exposição ao sol, feridas, ulceração produzida pelo frio, perda de mobilidade (por exemplo, feridas de leito ou
15 úlceras por pressão), feridas de cancro, herpes simples, impetigo, picadas ou ferroadas de insetos, incontinência pigmentar, leucemia, câncer de pele, diabetes, AIDS, transtornos circulatórios, transtornos do tecido conjuntivo, doença granulomatosa crônica, granuloma inguinal, mormo, síndrome de hiper-IgE, hipertensão, micose fungóide, fascite necrosante, artrite reumatóide, anemia de célula falciforme, esporotricose, *vibrio vulnificus* (espécie de bactéria capaz de causar lesões cutâneas letais), vermes, granulomatose de Wegener, estase venoso e
20 outras condições, doenças ou infecções possuindo etiologias semelhantes. Estas podem incluir doenças bolhosas que são doenças geralmente caracterizadas por formação de bolhas na pele e incluem, por exemplo, penfigóide bolhoso, dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa adquirida, doença de imunoglobulina A linear, pênfigo foliáceo, pênfigo comum e penfigóide cicatricial.
25

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar câncer da pele e lesão da pele resultando de qualquer tipo de tratamento de câncer (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia incluindo medula óssea ou enxerto hematopoiético, GVHD, etc.). Exemplos de cânc
30 cer de pele incluem, por exemplo, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, melanoma maligno, doença de Bowen, sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma, carcinoma de célula Merkel e doença de Paget do mamilo.

As composições reveladas presentemente (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar dermatite, que é frequentemente caracterizada
35 como uma inflamação superficial ou erupção da pele consistindo em vermelhidão, edema, gotejamento, aspereza, escamação e algumas vezes vesículas. Prurito é comum na dermatite. Eczema é um termo frequentemente usado intercaladamente com dermatite. Exemplos

de dermatite ou eczema incluem, por exemplo, dermatite atópica (também denominada eczema infantil ou flexural), dermatite de contato (incluindo alérgica e irritante), eczema xerótico (também referido como eczema asteatótico, craquelê ou craquelado, prurido de inverno ou prurido invernal), dermatite esfoliativa, dermatite das mãos e dos pés, neurodermatite (por exemplo, líquen simples crônico), dermatite seborréica (crosta láctea [dermatite seborréica do couro cabeludo do recém-nascido], caspa), eczema discóide (também referida como eczema numular, eczema exudativa, eczema microbiana), desidrose, eczema venoso (eczema gravitacional, dermatite de estase, dermatite de estase eczema varicoso, dermatite herpetiforme (Doença de Duhring), autoeczematização (também referida como, manifestação alérgica da candidíase, autossensibilização), dermatite cercarial (por exemplo, prurido do nadador ou espécie de dermatite cercarial) dermatite de contato induzida por urushiol, que é também denominada dermatite toxicodendrona e dermatite de contato causada de espécies de plantas como a hera (por exemplo, carvalho venenoso, hera venenosa, *rhus coriaria*), dermatite solar e dermatite de contato irritante das mãos.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos também podem ser empregadas para tratar infecções da pele por fungos o que lesiona a pele em parte pelo extermínio da ceratina, um componente primário de proteína da pele, cabelos e unhas. Exemplos de infecções da pele por fungos incluem, porém não estão limitados à candidíase (sapinhos), dermatofitoses, *tinea crucis* ou intertrigo uma micose da região da virilha, *tinea* (tinha) versicolor, *tinea pedis* (pé de atleta), *tinea crucis* (infecção fúngica nas partes íntimas), tinha do corpo (dermatofitose no corpo), tinha da cabeça (dermatofitose no couro cabeludo), tinha da face (fungos da face), oncomicose e paroníquia (infecções das unhas).

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar os transtornos dos cabelos, que incluem, por exemplo, alopecia (ambas de cicatrização e não cicatrização), hirsutismo, pseudofoliculite da barba (cabelos encravados), e transtornos da haste do pêlo.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar hipersensibilidade, transtornos inflamatórios, autoimunes e semelhantes que podem incluir, por exemplo, reações alérgicas, dermatose neutrófila febril aguda, erupções e reações medicamentosas, dermatomiosite, eritema (por exemplo, eritema multiforme e eritema nodoso), granuloma anular, urticárias, peniculite, pênfigos, pioderma gangrenoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritrodermia, lúpus eritematoso discóide, lúpus eritematoso sistêmico, escerodoma, púrpura trombocitopênica, reação a vacinação e outras doenças ou condições conforme mencionadas no presente documento ou de outra forma conhecidas dos versados na técnica e assim as composições reveladas presentemente (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser usadas para tratar o eritema, vermelhidão da pele, inflamação causada por cirurgia a laser,

terapia de radiação, queimadura solar ou como ocorre nas condições da pele, tais como, rosácea, queimadura e/ou sepse.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar ictiose que é uma família de condições dermatológicas frequentemente caracterizada por pele escamosa que pode lembrar vagamente as escamas de um peixe. Estas condições são causadas principalmente por anormalidades genéticas e incluem, por exemplo, ictiose bolhosa de Siemens, ictiose comum, ictiose lamelar, ictiose ligada em X, hiperkeratose epidermolítica, ictiose adquirida, ictiose do tipo Harlequin, síndrome de Netherton, síndrome de Sjogren-Larsson, eritroceratoderma ictioso variável.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar picadas e ferroadas de insetos ou picadas e ferroadas de outros artrópodes, que podem incluir, por exemplo, picadas e ferroadas causadas por formigas de fogo, vespas, vespas americanas malhadas de amarelo, marimbondos caçadores, abelhas, pulgas, carrapatos, ácaros, percevejos, aranhas, mosquitos, etc.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar ceratose pilosa, que é uma condição folicular genética muito comum que se manifesta pelo aparecimento de protuberâncias ásperas na pele e pode incluir, por exemplo, ceratose pilosa vermelha (protuberâncias inflamadas, vermelhas), alba (áspera, pele inchada sem irritação), face rubra (erupção cutânea avermelhada nas bochechas) e transtornos correlatos.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar infecções parasitárias da pele e seus efeitos de lesão em potencial na pele, que podem incluir, por exemplo, larva migrans cutânea, parasitose ilucionária, infestação por piolhos, sarna, sarcoidose, tripanossomíase ou doença do sono, leishmaníase e doença do sono africana.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar fotolesão por radiação ionizante, que pode causar edema, vasodilatação, infiltração linfocítica e neutrófila na derme, ceratinócitos disceratóticos, espongiose da epidermia, além de outras condições (por exemplo, relacionadas à idade) conforme mencionado no presente documento ou de outra forma conhecido de um versado na técnica.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar prurido, que se refere de modo geral à ictiose da pele podendo resultar de muitos transtornos, condições e infecções da pele conforme mencionado no presente documento ou de outra forma conhecido de um versado na técnica e podem também ser usados para tratar prurigo, que se refere às rupturas da pele que causam prurido, incluindo, por exemplo, prurigo nodular, prurigo actínico e prurigo de Besnier (também

denominado dermatite de contato).

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser usados para tratar pustulose, que é uma condição da pele frequentemente caracterizada por grandes áreas semelhantes à bolha cheias de líquido denominadas pústulas incluindo, por exemplo, pustulose palmar e plantar, pustulose palmoplantora, acropustulose, 5 pustulose exantematosa, pustulose epidérmica superficial, pustulose neutrófila, síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO).

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser usados para tratar doenças de escamação, que são geralmente caracte- 10 rizadas por pápulas escamosas marginadas protuberantes ou placas sem umidade, crostas, fissuras e escoriações e podem incluir, por exemplo, líquen plano, líquen escleroso, parapsoríase, pitiríase liquenóide (incluindo crônica e varioliforme aguda, pitiríase rósea, pitiríase rubra pilosa, psoríase. Psoríase é uma doença comum, não contagiosa, crônica, inflamatória de causa desconhecida e inclui, por exemplo, psoríase em placa, psoríase Guttate, psoríase 15 inversa, psoríase eritrodérmica, artrite psoriática, psoríase do couro cabeludo e psoríase das unhas.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar erupções, que são geralmente caracterizadas por uma alteração na pele que afeta sua aparência ou textura e pode causar a mudança de cor 20 da pele, prurido, a pele se torna aquecida, inchada, seca, rachada ou com bolhas, intumescida, podendo ficar colorida. A causa de uma erupção pode variar muito e inclui, por exemplo, ansiedade ou estresse, exposição ao sol ou calor, irritação (por exemplo, abrasão física ou contato com irritantes químicos, tais como, alguns metais, soluções para limpeza, detergentes, cosméticos, perfumes, substâncias químicas industriais e borracha de látex), envenena- 25 mento por chumbo, gravidez, fraldas, e quaisquer outras condições da pele conforme mencionadas no presente documento ou de outra forma conhecidas de um versado na técnica. Exemplos representativos de prurido e erupções não infecciosas podem incluir, porém não estão limitados à dermatite, erupções medicamentosas, eritema multiforme, eritema nodoso, granuloma anula, prurido, ceratose pilosa, líquen plano, pitiríase rósea, psoríase, rosácea, e 30 Necrose Epidérmica Tóxica.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser empregados para tratar vitiligo ou leucoderma, que é frequentemente caracterizado como uma condição crônica da pele que causa perda do pigmento resultando em manchas pálidas e irregulares da pele podendo incluir, por exemplo, vitiligo comum (isto é, 35 vitiligo comum), vitiligo linear, vitiligo segmentar, vitiligo por tricoma e vitiligo inflamatório. Transtornos de transpiração e glandulares, que podem incluir, por exemplo, bromidrose, hiperidrose, miliária e brotoejas podem também ser tratadas de acordo com os métodos

presentemente revelados.

As composições presentemente reveladas (incluindo formulações tópicas) e métodos podem também ser usadas para tratar doenças viróticas da pele, que podem incluir, por exemplo, molusco contagioso causado por poxvírus, herpes simples, verrugas causadas por papilomavírus (HPV), verrugas genitais/anaís (*condylomata acuminatum*), verrugas planas, verrugas nas mãos e nos pés, verrugas marchetadas, verruga periungueais, zoonoses, varicela, varíola, herpes simples, sarampo, melioidose e herpes zoster.

Um versado na técnica apreciará que estas e modalidades correlatas da presente invenção podem ser usadas para prevenir ou tratar condições, transtornos, complicações, doenças e infecções da pele ou de outra forma outras que não foram listadas no presente documento.

Formulações Tópicas

Conforme observado acima, as modalidades da invenção descritas no presente documento se referem às formulações tópicas das composições antioxidantes descritas, as formulações compreendendo os compostos antioxidantes em um veículo farmacologicamente aceitável, excipiente ou diluente e em uma quantidade terapêutica, conforme revelado no presente documento, quando administradas topicamente a um animal, preferivelmente um mamífero e mais preferivelmente um ser humano.

A administração tópica dos compostos antioxidantes descritos no presente documento ou seus sais farmacologicamente aceitáveis na forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada pode ser realizada através de qualquer um dos modos aceitos de administração tópica de agentes para servir a utilidades semelhantes. A aplicação ou administração tópica de uma composição significa, nas modalidades preferidas, contato direto da composição (por exemplo, uma formulação tópica) com a pele do indivíduo sofrendo o tratamento, que pode ser em um ou mais sítios da pele localizados ou amplamente distribuídos e que pode geralmente se referir ao contato da formulação tópica com o estrato córneo intacto ou epiderme, porém não precisa estar assim limitado; por exemplo, determinadas modalidades contemplam como uma administração tópica a administração de uma formulação tópica descrita no presente documento à pele lesionada ou danificada ou a pele de um indivíduo que passou por uma cirurgia, tal que, o contato da formulação tópica pode acontecer não apenas com o estrato córneo ou epiderme, porém também com a célula granular da pele, célula espinhosa e/ou camadas de células basais e/ou com tecidos da derme ou subjacentes, por exemplo, podendo acompanhar determinados tipos de cura de ferida ou outra remodelagem do tecido da pele.

As formulações tópicas (por exemplo, composições cosméticas e farmacêuticas) da invenção podem ser preparadas por combinação do composto antioxidante descrito com um veículo apropriado, farmacologicamente aceitável, diluente ou excipiente para emprego em

uma preparação de formulação tópica podendo ser formulado nas preparações de formas sólidas, semissólidas, em gel, creme, colóide, suspensão ou líquida ou outras formas aplicadas topicamente, tais como, pós, grânulos, unguentos, soluções, lavagens, géis, pastas, emplastos, pinturas, bioadesivos, suspensões em microesferas e aspersões. As composições farmacêuticas da invenção são formuladas de modo a permitirem que os ingredientes ativos contidos nas mesmas e especificamente, nas modalidades preferidas descritas do presente documento, o composto antioxidante que compreende uma fração catiônica lipófica ligada por uma fração de ligação a uma fração antioxidante e um complemento aniônico (por exemplo, mesilato de mitoQuinol C₁₀), sejam biodisponíveis quando da administração tópica da composição à pele do indivíduo, tal como um mamífero, incluindo um ser humano e em determinadas modalidades preferidas, um paciente humano possuindo uma condição da pele que resulta da produção de ROS.

As formulações tópicas descritas no presente documento liberam uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele. Formulações preferidas exibem, portanto, pronta permeabilidade em relação à pele, conforme pode ser determinado de acordo com qualquer número de metodologias estabelecidas conhecidas na técnica para testar a permeabilidade da pele de uma composição medicamentosa (vide, por exemplo, Wagner e outros, 2002 *J. Invest. Dermatol.* 118:540, e referências citadas no presente documento; Bronaugh e outros, 1985 *J. Pharm. Sci.* 74:64; Bosman e outros, 1998 *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17:493-499; Bosman e outros, 1996 *J. Pharm Biomed Anal.* 1996 14:1015-23; Bonferoni e outros, 1999 *Pharm Dev Technol.* 4:45-53; Frantz, Instrumentation and methodology for in vitro skin diffusion cells in methodology for skin absorption. (Instrumentação e metodologia para difusão *in vitro* nas células da pele em metodologia para absorção pela pele). In: *Methods for Skin Absorption* (Kemppainen & Reifenrath, Eds), CRC Press, Florida, 1990, pp. 35-59; Tojo, Design and calibration of in vitro permeation apparatus. (Projeto e calibração de aparelho para permeação *in vitro*). In: *Transdermal Controlled Systemic Medications* (Chien YW, Ed), Marcel Dekker, New York, 1987, 127-158; Barry, Methods for studying percutaneous absorption. (Métodos para estudo de absorção percutânea). In: *Dermatological Formulations: Percutaneous absorption*, Marcel Dekker, New York, 1983, 234-295).

As composições que serão administradas à pele de um indivíduo ou paciente podem, em determinadas modalidades, tomar a forma de uma ou mais unidades de dosagem, onde, por exemplo, uma cápsula ou ampola cheia com líquido pode conter uma unidade de dosagem única e um recipiente de uma formulação tópica, conforme descrito no presente documento, na forma de aerossol podendo conter várias unidades de dosagem. Os presentes métodos para preparação de tais formas de dosagem são conhecidos ou ficarão claros aos versados na técnica; por exemplo, vide *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edição (Philadelphia

College of Pharmacy and Science, 2000). A composição a ser administrada conterá, em qualquer caso, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para tratamento de uma condição da pele que resulta da produção de ROS na pele de um indivíduo de acordo com os presentes ensinamentos.

5 Conforme observado acima, as presentes formulações tópicas podem tomar qualquer de uma variedade de formas e incluem, por exemplo, cremes, loções, soluções, aspersões, géis, unguentos, pastas ou semelhantes e/ou podem ser preparadas de modo a conter lipossomas, micelas e/ou microesferas. Vide, por exemplo, Patente US número 7.205.003. Por exemplo, cremes, como são bem conhecidos na técnica das formulações farmacêuticas
10 e cosméticas, são líquidos viscosos ou emulsões semissólidas, tanto de óleo em água quanto de água em óleo. As bases cremosas são laváveis em água e contêm uma fase oleosa, um emulsionante e uma fase aquosa. A fase oleosa também denominada a fase “interna” é geralmente compreendida de vaselina e um álcool graxo, tal como, álcool cetílico ou estearílico. A fase aquosa de modo geral, embora não necessariamente, excede a fase oleosa em volume
15 e geralmente contém um umectante. O emulsionante em uma formulação de creme é geralmente um agente tensoativo não iônico, aniônico, catiônico ou anfotérico.

 As loções que são preferidas para liberação dos cosméticos são preparações a serem aplicadas à superfície da pele sem fricção e são tipicamente preparações líquidas ou semilíquidas nas quais partículas sólidas incluindo o agente ativo, estão presentes em uma
20 base aquosa ou de álcool. As loções são geralmente suspensões de sólidos e compreendem, preferivelmente, uma emulsão oleosa líquida do tipo óleo em água. As loções são formulações preferidas no presente documento para tratamento de grandes áreas do corpo, em razão da facilidade de aplicação de uma ou mais composições líquidas. As loções conterão tipicamente agentes de suspensão para produção de dispersões melhores, bem como, compostos úteis
25 para localização e manutenção do agente ativo em contato com a pele, por exemplo, metilcelulose, carboximetil-celulose de sódio ou semelhantes.

 As soluções são misturas homogêneas preparadas por dissolução de uma ou mais substâncias químicas (solutos) em um líquido, tal que as moléculas da substância dissolvida são dispersas entre aquelas do solvente. A solução pode conter outras substâncias químicas
30 farmacêutica e/ou cosmeticamente aceitáveis para tamponar, estabilizar ou preservar o soluto. Exemplos comuns de solventes empregados na preparação das soluções são etanol, água, propileno glicol ou quaisquer outros veículos farmacêutica e/ou cosmeticamente aceitáveis.

 Géis são sistemas semissólidos do tipo em suspensão. Os géis de fase única contêm
35 macromoléculas orgânicas distribuídas substancial e uniformemente através de todo o veículo líquido que é tipicamente aquoso, porém também, preferivelmente, contêm um álcool e opcionalmente um óleo. “Macromoléculas orgânicas” preferidas, isto é, agentes de gelificação

podem ser polímeros quimicamente reticulados, tais como, polímeros de ácido acrílico reticulado, por exemplo, a família “carbômero” de polímeros, por exemplo, carboxipolialquilenos, que podem ser obtidos comercialmente sob a marca registrada Carbopol®. Também podem ser preferidos em determinadas modalidades os polímeros hidrófilos, tais como, óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno e álcool polivinílico; polímeros celulósicos, tais como, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e metil celulose; gomas, tais como, goma de tragacanto e xantana, alginato de sódio e gelatina. A fim de preparar um gel uniforme, os agentes de dispersão, tais como, álcool ou glicerina podem ser adicionados ou o agente de gelificação pode ser disperso por trituração, mistura mecânica ou agitação ou combinações das mesmas.

Ungentos, também bem conhecidos na técnica são preparações semissólidas que se baseiam tipicamente em vaselina ou outros derivados de petróleo. A base de unguento específica a ser usada, conforme será apreciado pelos versados na técnica é uma que forneça várias características desejáveis, por exemplo, emolência ou semelhantes. Como com outros veículos, uma base de unguento será inerte, estável, não irritante e não sensibilizante. Conforme explicado em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edição (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), nas páginas 1399-1404, as bases de unguento podem ser agrupadas em quatro classes: bases oleaginosas, bases emulsionáveis; bases em emulsão e bases solúveis em água. As bases de unguento oleaginosas incluem, por exemplo, óleos vegetais, gorduras obtidas de animais e hidrocarbonetos semissólidos obtidos do petróleo. Bases de unguento emulsionáveis também conhecidas como bases de unguento de absorção contêm pouca ou nenhuma água e incluem, por exemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anidra e vaselina hidrófila. As bases de unguento em emulsão são emulsões de água em óleo (W/O) ou emulsões de óleo em água (O/W) e incluem, por exemplo, álcool cetílico, monoestearato de glicerila, lanolina e ácido esteárico. Bases de unguento solúveis em água preferidas são preparadas de polietileno glicóis de vários pesos moleculares (vide, por exemplo, Remington, id.).

Pastas são formas de dosagem semissólida nas quais o agente ativo é suspenso em uma base apropriada. Dependendo da natureza da base, as pastas são divididas entre pastas graxas ou aquelas fabricadas de géis aquosos de fase simples. A base em uma pasta graxa é geralmente vaselina ou vaselina hidrófila ou semelhantes. As pastas fabricadas de géis aquosos de fase simples geralmente incorporam carboximetilcelulose ou semelhante como uma base.

Formulações podem também ser preparadas com lipossomas, micelas e microesferas. Os lipossomas são vesículas microscópicas possuindo uma (unilamelar) ou várias (multilamelar) paredes de lipídeo compreendendo uma bicamada de lipídeo, e no presente contexto, podem encapsular e/ou absorverem por suas superfícies membranosas de lipídeo um

ou mais componentes das formulações tópicas descritas no presente documento, tais como os compostos antioxidantes ou determinados veículos ou excipientes. Preparações lipossômicas no presente documento incluem preparações catiônicas (carregadas positivamente), aniônicas (carregadas negativamente) e neutras. Lipossomas catiônicos se encontram prontamente disponíveis. Por exemplo, lipossomas de N[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamonio (DOTMA) estão disponíveis sob a marca registrada Lipofectin® (GIBCO BRL, Grand Island, N.Y.). De modo semelhante, lipossomas aniônicos e neutros estão prontamente disponíveis, bem como, por exemplo, da Avanti Polar Lipids (Birmingham, AL) ou podem ser facilmente preparados usando materiais prontamente disponíveis. Tais materiais incluem fosfatidil colina, colesterol, fosfatidil etanolamina, dioleoilfosfatidil colina (DOPC), dioleoilfosfatidil glicerol (DOPG) e dioleoilfosfatidil etanolamina (DOPE) entre outros. Estes materiais podem também ser misturados com DOTMA em razões apropriadas. Métodos para fabricação de lipossomas usando estes materiais são bem conhecidos na técnica.

As micelas são conhecidas na técnica como compreendidas de moléculas de agente tensoativo disposto, de modo que seus grupos principais polares formam um revestimento esférico externo, enquanto as cadeias hidrófobas, de hidrocarboneto são orientadas na direção do centro da esfera, formando um núcleo. As micelas se formam em uma solução aquosa contendo agente tensoativo em uma concentração alta o suficiente, de modo que as micelas resultam naturalmente. Os agentes tensoativos úteis para formação de micelas incluem, porém não estão limitadas ao laurato de potássio, sulfonato de octano sódio, sulfonato de decano sódio, sulfonato de dodecano sódio, sulfato de lauril sódio, docusato de sódio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltrimetilamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de tetradeciltrimetil-amônio, cloreto de dodecilamônio, éter polióxi-8-dodecílico, éter polióxi-12 dodecílico, nonoxinol 10 e nonoxinol 30.

As microesferas, similarmente, podem ser incorporadas às formulações tópicas presentemente descritas. Como os lipossomas e micelas, as microesferas encapsulam essencialmente um ou mais componentes das presentes formulações. Elas são geralmente, porém não necessariamente, formadas de lipídeos, preferivelmente lipídeos carregados, tais como fosfolipídeos. A preparação das microesferas lipídicas é bem conhecida na técnica.

Vários aditivos como são conhecidos dos versados na técnica, podem também ser incluídos nas formulações tópicas. Por exemplo, solventes incluindo quantidades de álcool relativamente pequenas, podem também ser usados para solubilizar determinados componentes de formulação. Embora os cátions lipófilos mitocondrialmente alvejados dos compostos antioxidantes descritos no presente documento atravessem as membranas de célula transversal e se acumulem intracelularmente dentro dos mitocôndrios dos fibroblastos e ceratinócitos da pele, pode ser desejável, para determinadas formulações tópicas, ou nos casos de condições da pele especificamente severas que resultam de ROS, incluir na formulação

tópica um melhorador de permeação da pele adicionado na formulação. Exemplos de melhoradores apropriados incluem, porém não são limitados aos éteres tais como, éter dietileno glicol monoetilico (disponível comercialmente como Transcutol®) e éter dietileno glicol monoetilico; agentes tensoativos, tais como, laurato de sódio, lauril sulfato de sódio, brometo de cetiltrimetilamônio, cloreto de benzalcônio, Poloxamer® (231, 182, 184), Tween® (20, 40, 60, 80) e lecitina (Patente US número 4.783.450); alcoóis tais como, etanol, propanol, octanol, álcool benzílico e semelhantes; polietileno glicol e ésteres do mesmo, tais como, monolaurato de polietileno glicol (PEGML; vide, por exemplo, Patente US número 4.568.343); amidas e outros compostos nitrogenosos, tais como, uréia, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina; terpenos; alcanonas e ácidos orgânicos, especificamente ácido cítrico e ácido succínico. Azone® e sulfóxidos, tais como, DMSO e C₁₀MSO podem também ser usados, porém são menos preferidos.

Os melhoradores de permeação da pele mais preferidos são aqueles com melhoradores lipófilos, tipicamente referidos como melhoradores de “plastificação”, isto é, melhoradores que possuem um peso molecular na faixa de cerca de 150 a 1.000 Dalton, uma solubilidade aquosa inferior a cerca de 1% em peso, preferivelmente inferior a cerca de 0,5% em peso e mais preferivelmente menos de cerca de 0,2% em peso. O parâmetro de solubilidade Hildebrand dos melhoradores de plastificação está na faixa de cerca 2,5 a cerca de 10, preferivelmente na faixa de cerca de 5 a cerca de 10. Melhoradores lipófilos preferidos são ésteres graxos, alcoóis graxos e éteres graxos. Exemplos de ésteres de ácido graxo específicos e mais preferidos incluem laurato de metila, oleato de etila, monolaurato de propileno glicol, dilaurato de propileno glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, n-decanoato de isopropila e miristato de octildodecila. Alcoóis graxos incluem, por exemplo, álcool estearílico e álcool oleílico, embora éteres graxos incluam compostos onde um diol ou triol, preferivelmente um alcano diol C₂-C₄ ou triol são substituídos com um ou dois substituintes de éter graxo. Melhoradores de permeação da pele adicionais serão conhecidos dos versados na técnica de liberação de medicamento tópico e/ou descritos na literatura relevante. Vide, por exemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Eds. Smith e outros (CRC Press, 1995).

Vários outros aditivos podem estar incluídos nas formulações tópicas de acordo com determinadas modalidades da presente invenção além daqueles identificados acima. Estes incluem, porém não estão limitados aos antioxidantes adicionais, adstringentes, perfumes, preservantes, emolientes, pigmentos, corantes, umectantes, propelentes e agentes de filtro solar, bem como outras classes de materiais cuja presença pode ser cosmética, medicinal ou de outra forma desejável. Exemplos típicos de aditivos opcionais para inclusão nas formulações da invenção são como se seguem: preservantes, tais como, sorbato; solventes, tais como, isopropanol e propileno glicol; adstringentes, tais como, metanol e etanol; emolientes,

tais como glicosídeos de polialquilenos metila; umectantes, tais como, glicerina; emulsionantes, tais como, estearato de glicerol, estearato de PEG-100, éter poligliceril-3-hidroxilaurílico e polissorbato 60; sorbitol e outros polidroxialcoóis, tais como, polietileno glicol; agentes de filtro solar, tais como, cinamato de octil metoxila (disponível comercialmente como Parsol MCX) e
 5 butil metóxi benzoilmetano (disponível comercialmente sob a marca registrada Parsol 1789); antioxidantes, tais como, ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, ϵ -tocoferol, ζ_1 -tocoferol, ζ_2 -tocoferol, η -tocoferol e retinol (vitamina A); óleos essenciais, ceramidas, ácidos graxos essenciais, óleos minerais, óleos vegetais (por exemplo, óleo de soja, óleo de palma, fração líquida ou manteiga de karité, óleo de girassol),
 10 óleos animais (por exemplo, peridrosqualeno), óleos sintéticos, óleos de silicone ou ceras (por exemplo, ciclometicona e dimeticona), óleos fluorados (geralmente perfluorpoliéteres), alcoóis graxos (por exemplo, álcool cetílico) e ceras (por exemplo, cera de abelha, cera de carnaúba e cera de parafina); modificadores de sensação na pele; e espessantes e estruturantes, tais como, argilas de intumescimento e carboxipolialquilenos reticulados que podem ser obtidos
 15 comercialmente sob a marca registrada Carbopol®.

Outros aditivos incluem agentes benéficos, tais como aqueles materiais que condicionam a pele (especificamente, as camadas superiores da pele no estrato córneo) e mantém a mesma macia por retardar a diminuição de seu teor de água e/ou proteger a pele. Tais condicionadores e agentes umectantes incluem, como exemplo, ácido pirrolidina carboxílico
 20 e aminoácidos; agentes antimicrobianos orgânicos, tais como, éter 2,4,4'-triclora-2-hidróxi difenílico (triclosano) e ácido benzóico, agentes antiinflamatórios, tais como, ácido acetilsalicílico e ácido glicirético, agentes antisseborréicos, tais como, ácido retinóico; vasodilatadores, tais como, ácido nitocínico; inibidores de melanogênese, tais como, ácido cójico e misturas dos mesmos. Outros agentes cosmeticamente ativos incluídos vantajosamente podem estar
 25 presentes, por exemplo, α -hidroxiácidos, α -cetoácidos, hidroxiácidos poliméricos, umectantes, colágeno, extratos marinhos e antioxidantes, tais como, ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E) ou outros tocoferóis, tais como aqueles descritos acima e retinol (vitamina A) e/ou sais, ésteres, amidas cosmeticamente aceitáveis ou outros derivados dos mesmos. Agentes cosméticos adicionais incluem aqueles que são capazes de aperfeiçoar o forneci-
 30 mento de oxigênio no tecido da pele, conforme descrito, por exemplo, no WO 94/00098 e WO 94/00109. Os filtros solares podem também ser incluídos.

Outras concretizações podem incluir uma variedade de materiais não carcinogênicos, materiais de cura não irritantes que facilitam o tratamento com as formulações da invenção. Tais materiais de cura podem incluir nutrientes, minerais, vitaminas, eletrólitos, enzimas,
 35 ervas, extratos de plantas, extratos glandulares ou de animais ou agentes terapêuticos seguros que possam ser adicionados à formulação para facilitar a cura dos transtornos dérmicos. As quantidades destes vários aditivos são aquelas convencionalmente usadas no campo da

cosmética, e variam, por exemplo, de 0,01% a cerca de 20% do peso total da formulação tópica.

As formulações da invenção podem também incluir aditivos convencionais, tais como, opacificadores, fragrâncias, corante, agentes gelificantes, agentes espessantes, estabilizadores, agentes tensoativos e semelhantes. Outros agentes podem também ser adicionados, tais como, agentes antimicrobianos para impedir dano quando do armazenamento, isto é, para inibir o crescimento de micróbios tais como, leveduras e fungos. Agentes antimicrobianos apropriados são tipicamente selecionados de ésteres metílicos e propílicos de ácido *p*-hidroxibenzóico (por exemplo, metil e propil parabeno), benzoato de sódio, ácido sórbico, imiduréia e suas combinações. As formulações podem também conter aditivos que moderam a irritação para minimizar ou eliminar a possibilidade de irritação da pele ou lesão à pele resultante da entidade química a ser administrada ou outros componentes da composição. Aditivos de moderação de irritação apropriados incluem, por exemplo, α -tocoferol; inibidores de monoamina oxidase, especificamente alcoóis fenila, tais como, 2-fenila-1-etanol; glicerina; salicilatos; ascorbatos; ionoforos, tais como, monensina; aminas anfifílicas; cloreto de amônio; N-acetilcisteína; capsaicina e ciorocina. O aditivo de moderação de irritação, caso presente, pode ser incorporado à formulação tópica em uma concentração eficaz para abrandar a irritação ou lesão a pele, tipicamente representando não mais de 20% em peso, mais tipicamente não mais de cerca de 5% em peso da formulação.

As formulações tópicas podem também conter, além dos compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados descritos no presente documento (por exemplo, mesilato de mitoQ-C₁₀), uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes adicionais farmacologicamente ativos apropriados para administração tópica. Tais agentes podem incluir um agregado lamelar assimétrico consistindo em fosfolipídeos e fluorcarboneto carregado com oxigênio ou uma mistura de composto e fluorcarboneto, que são capazes de aperfeiçoar o fornecimento de oxigênio no tecido da pele, conforme descrito, por exemplo, nas Publicações de Patente Internacionais números WO 94/00098 e WO 94/00109.

Agentes ativos farmacologicamente apropriados que podem ser incorporados às presentes formulações tópicas e assim aplicados topicamente em conjunto com o composto antioxidante cosmética e/ou farmacologicamente ativo mitocondrialmente alvejado (por exemplo, mesilato de mitoQ-C₁₀) incluem, porém não são limitados aos que se seguem: agentes que aperfeiçoam ou erradicam manchas senis pigmentadas ou não pigmentadas, ceratoses e rugas; agentes antimicrobianos; agentes antibacterianos; agentes antipruríticos e antixeróticos; agentes antiinflamatórios; anestésicos e anestésicos locais; corticosteróides; retinóides (por exemplo, ácido retinóico; vitaminas; hormônios e antimetabólitos. Alguns exemplos de agentes tópicos farmacologicamente ativos incluem aciclovir, anfotericinas, clorexidina, clotrimazol, cetozonazol, econazol, miconazol, metronidazol, minociclina, nistatina, neomicina,

canamicina, fenitoina, ésteres do ácido para-amino benzóico, metoxinamato de octila, salicilato de octila, oxibenzona, dioxibenzona, tocoferol, acetato de tocoferila, sulfeto de selênio, piritiona zinco, difenilidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, crotamitona, hidroquinona e seus éteres monometílico e benzílico, naproxeno, ibuprofeno, cromolina, ácido retinóico, retinol, palmitato de retinila, acetato de retinila, alcatrão de carvão, griseofulvina, estradiol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona 21, valerato de hidrocortisona 17, butirato de hidrocortisona 17, progesterona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona acetonida, fluocinonida, propionato de clobetasol, minoxidil, dipiridamol, difenilidantoina, peróxido de benzoila e 5-fluoruracila.

Um veículo farmacológico aceitável pode também ser incorporado na formulação tópica de determinadas modalidades presentes e pode ser qualquer veículo convencionalmente usado na técnica. Exemplos incluem água, alcoóis inferiores, alcoóis superiores, alcoóis poliidrícos, monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos, óleos hidrocarboneto, gorduras e óleos, ceras, ácidos graxos, óleos e silicone, agentes tensoativos não iônicos, agentes tensoativos iônicos, agentes tensoativos de silicone e misturas à base de água e misturas à base de emulsão de tais veículos.

As modalidades da presente invenção podem ser usadas de modo cosmético, farmacêutico ou ambos ao mesmo tempo. Aplicações cosméticas e farmacêuticas podem incluir produtos, tais como, aerossóis, produtos para bebês, óleos para banho, banhos de espuma, limpadores, produtos cosméticos coloridos, condicionadores, maquiagem para cobrir manchas na pele, cremes, desodorantes, desinfetantes, colírios, maquiagem para os olhos e facial, polimento para unhas, bases, géis, balsamo para os lábios, brilho para os lábios, batons, máscaras, leites, cremes umectantes, cremes para noite, unguentos, óleos, perfumes, emplastos (incluindo emplastos transdérmicos), pós, xampus, géis para barba ou loções, cremes para benefício da pele e loções, sabonetes, esponjas, aspersões, tonalizadores, tônicos, lenços de limpeza e semelhantes. Um versado na técnica apreciará que as modalidades da presente invenção não estão limitadas aos exemplos providos no presente documento.

As modalidades da formulação tópica da presente invenção podem ser aplicadas regularmente a qualquer área da pele que requeira tratamento com a frequência e na quantidade necessária para obter os resultados desejados. A frequência do tratamento depende da natureza da condição da pele (por exemplo, uma condição da pele que resulte da produção de ROS na pele), o grau de lesão ou deterioração da pele, a receptividade da pele do usuário, a resistência dos ingredientes ativos (por exemplo, os compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados descritos no presente documento e opcionalmente um ou mais ingredientes adicionais farmacêutica ou cosmeticamente ativos) na modalidade específica, a eficácia do veículo usado para liberar os ingredientes ativos na camada apropriada da pele, a facilidade com a qual a fórmula é removida por contato com um lenço de limpeza ou sua remoção por

transpiração ou outros fluidos intrínsecos ou extrínsecos e a conveniência para o estilo de vida do usuário.

Concentrações típicas de substâncias bioquimicamente ativas, tais como, a nova composição para tratamento descrita no presente documento podem variar, por exemplo, de cerca de 0,001-30% em peso com base no peso total da composição, a cerca de 0,01-5,0% e mais preferivelmente a cerca de 0,1-2,0%. Como um exemplo representativo, as composições da presente invenção podem ser aplicadas à pele em uma razão igual a cerca de 1,0 mg/cm.^{sup.2} de pele para cerca de 20,0 mg/cm.^{sup.2} de pele. Exemplos representativos de formulações tópicas incluem, porém não estão limitados aos aerossóis, alcoóis, bases anidras (tais como, batons e pós), soluções aquosas, cremes, emulsões (incluindo tanto emulsões de água em óleo quanto de óleo em água), gorduras, espumas, géis, soluções alcoólicas aquosas, lipossomas, loções, microemulsões, unguentos, óleos, solventes orgânicos, polióis, polímeros, pós, sais, derivados de silicone e ceras. Formulações tópicas podem incluir, por exemplo, agentes quelantes, agentes de condicionamento, emolientes, excipientes, umectantes, agentes de proteção, agentes espessantes ou agentes de absorção de UV. Um versado na técnica apreciará que as formulações diferentes das listadas podem ser usadas nas modalidades da presente invenção.

Agentes de quelação podem ser opcionalmente incluídos nas formulações tópicas e podem ser selecionados de qualquer agente que seja apropriado para uso na composição cosmética e podem incluir qualquer substância natural ou sintética que possua a capacidade de ligar metais catiônicos diferentes, tais como, Ca²⁺, Mn²⁺ ou Mg²⁺. Exemplos de agentes quelantes incluem, porém não estão limitados ao EDTA, EDTA dissódio, EGTA, ácido nítrico e ácidos dicarboxílicos.

Agentes de condicionamento podem também ser opcionalmente incluídos nas formulações tópicas. Exemplos de agentes de condicionamento da pele incluem, porém não estão limitados a acetil cisteína, N-acetil diidrosfingosina, copolímero de acrilatos/acrilato de behenila/acrilato de dimeticona, adenosina, fosfato cíclico de adenosina, fosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, alanina, albúmen, extrato de alga, alantoína e derivados, extratos de *aloe barbadensis*, PCA de alumínio, amiloglicosidase, arbutina, arginina, azuleno, bromelaina, leite em pó para manteiga, butileno glicol, cafeína, gliconato de cálcio, capsaicina, carbocisteína, carmosina, beta-caroteno, caseína, catalase, cefalinas, ceramidas, extrato da flor de camomila recutita (matricária), colecalciferol, ésteres colesterílicos, cocobetaina, coenzima A, amido de milho modificado, cristalinas, cicloetoximeticona, DNA de cisteína, citocromo C, darutosida, sulfato de dextrano, copolióis de dimeticona, hialuronato de dimetilsilanol, DNA, elastina, aminoácidos da elastina, fator de crescimento epidérmico, ergocalciferol, ergosterol, etilexila PCA, fibronectina, ácido fólico, gelatina, gliadina, beta-glicano, glicose, glicina, glicogênio, glicolipídeos, glicoproteínas, glicosaminoglicanos, glicofingolipídeos, peroxidase de

raiz-forte, proteínas hidrogenadas, proteínas hidrolisadas, óleo de jogoba, ceratina, aminoácidos de ceratina e cinetina, lactoferrina, lanosterol, lauril PCA, lecitina, ácido linoléico, ácido linolênico, lipase, lisina, lisozima, extrato de malte, maltodextrina, melanina, metionina, sais minerais, niacina, niacinamida, aminoácidos de aveia, orizanol, proteínas hidrolisadas de palmitoila, pancreatina, papaína, PEG, pepsina, fosfolipídeos, fitoesteróis, enzimas de placenta, lipídeos de placenta, piridoxal 5-fosfato, quercetina, acetato de resorcinol, riboflavina, RNA, extrato de lisado de *Saccharomyces*, aminoácidos da seda, esfingolipídeos, estearamidopropil betaina, palmitato de estearila, tocoferol, acetato de tocoferila, linoleato de tocoferila, ubiquinona, óleo de semente de *vitis vinifera* (uva), aminoácidos do trigo, goma de xantana e gliconato de zinco. Agentes condicionadores da pele diferentes daqueles listados acima podem ser combinados com uma composição revelada ou preparação provida para este fim, como pode ser prontamente apreciado por um versado na técnica.

Formulações tópicas podem também incluir, opcionalmente, um ou mais emolientes, exemplos dos quais incluem, porém não estão limitados a lanolina acetilada, álcool de lanolina acetilada, acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquila C₁₀₋₃₀, copolímero de acrilatos, alanina, extrato de algas, extrato ou gel de aloe barbadensis, extrato de *althea officinalis* (altéia), octenilsuccinato de amido de alumínio, estearato de alumínio, óleo de semente de damasco (*prunus armeniaca*), arginina, aspartato de arginina, extrato de amica Montana, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, ácido aspártico, óleo de abacate (*persea gratissima*), sulfato de bário, esfingolipídeos de barreira, álcool butílico, cera de abelha, álcool behenílico, beta-sitosterol, BHT, extrato da casca de bétula (*betula alba*), extrato de borragem (*borago officinalis*), 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, extrato de ruscus (*ruscus aculeatus*), butileno glicol, extrato de *calendula officinalis*, óleo de *calendula officinalis*, cera de candelila (*euphorbia cerifera*), óleo de canola, triglicerídeo caprílico/cáprico, óleo de cardamomo (*elettaria cardamomum*), cera de carnaúba (*copernicia cerifera*), carragenana (*chondrus crispus*), óleo de cenoura (*daucus carota sativa*), óleo de rícino (*ricinus communis*), ceramidas, ceresina, cetearret-5, cetearret-12, cetearret-20, octanoato de cetearila, cetet-20, cetet-24, acetato de etila, octanoato de cetila, palmitato de cetila, óleo de camomila (*anthemis nobilis*), colesterol, ésteres colesterílicos, hidroxiestearato de colesterila, ácido cítrico, óleo de sálvia (*salvia sclarea*), manteiga de cacau (*theobroma cacao*), caprilato/caprato de coco, óleo de coco (*cocos nucifera*), aminoácidos de colágeno, óleo de milho (*zea mays*), ácidos graxos, oleato de decila, dextrina, diazolidinil uréia, copoliol de dimeticona, dimeticonol, adipato de dioctila, succinato de dioctila, hexacaprilato/hexacaprato de dipentaeritritila, hidantoina DMDM, DNA, eritritol, etoxidiglicol, linoleato de etila, óleo de glóbulos de eucalipto, óleo de primula (*oenothera biennis*), ácidos graxos, frutose, gelatina, óleo de gerânio *maculatum*, glicosamina, glutamato e glicose, ácido glutâmico, gliceret-26, glicerina, glicerol, distearato de glicerila, hidroxistearato de glicerila, laurato de glicerila, linoleato de glicerila, miristato de glicerila, oleato de glicerila, estearato de

glicerila, estearato de glicerila SE, glicina, estearato de glicol, estearato de glicol SE, glicosaminoglicanos, óleo de semente de uva (*vitis vinifera*), óleo de avelã americana (*corylus americana*), óleo de avelã (*corylus avellana*), hexileno glicol, mel, ácido hialurônico, óleo de açafrão híbido (*carthamus tinctorius*), óleo de rícino hidrogenado, glicerídeos de coco hidrogenados, óleo de coco hidrogenado, lanolina hidrogenada, lecitina hidrogenada, glicerídeo de palma hidrogenado, óleo de cerne de palma hidrogenado, óleo de soja hidrogenado, glicerídeo de sebo hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, colágeno hidrolisado, elastina hidrolisada, glicosaminoglicanos hidrolisados, ceratina hidrolisada, proteína de soja hidrolisada, lanolina hidrolisada, hidroxiprolina, uréia imidazolidinila, butilcarbamato de iodopropinila, estearato de isocetila, estearato de isocetil estearoila, oleato de isodecila, isoesterato de isopropila, lanolato de isopropila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, isoestearamida DEA, ácido isoesteárico, lactato de isoestearila, neopentanoato de isoestearila, óleo de jasmim (*jasminum officinale*), óleo de jojoba (*buxus chinensis*), kelps (fucus ou algas castanhas), óleo de noz kukui (*aleurites moluccana*), lactamida MEA, lanet-16, acelato de lanet-10, lanolina ácido de lanolina, álcool de lanolina, óleo de lanolina, cera de lanolina, óleo de lavanda (*lavandula angustifolia*), lecitina, óleo de limão (*citrus medica limonum*), ácido linoléico, ácido linolênico, óleo de macadamia, estearato de magnésio, sulfato de magnésio, maltitol, óleo de camomila (*chamomilla recutita*), sesquistearato de metil glicose, metilssilanol PCA, cera microcristalina, óleo mineral, óleo de visão, óleo de fungo filamentoso (*mortierella*), lactato de miristila, miristato de miristila, propionato de miristila, dicaprilato/dicaprato de neopentil glicol, octildodecanol, miristato de octildodecila, estearato de octildodecil estearoila, hidroxistearato de octila, palmitato de octila, salicilato de octila, estearato de octila, ácido oléico, óleo de oliva (*olea europaea*), óleo de laranja (*citrus aurantium dulcis*), óleo de palma (*elaeis guineensis*), pantetina, pantenol, éter etil pantenílico, parafina, PCA, óleo de polpa de pêssego (*prunus persica*), óleo de amendoim (*arachis hypogaea*), éster PEG-8 C₁₂₋₁₈, cocamina de PEG-15, diestearato de PEG-150, isoestearato de glicerila PEG-60, estearato de glicerila PEG-5, estearato de glicerila PEG-30, óleo de rícino hidrogenado PEG-7, óleo de rícino hidrogenado PEG-40, óleo de rícino hidrogenado PEG60, sesquistearato de metil glicose PEG-20, peroleato de sorbitano PEG-40, esteryl de soja PEG-5, esteryl de soja PEG-10, estearato de PEG-2, estearato de PEG-8, estearato de PEG-20, estearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-50, estearato de PEG-100, estearato de PEG-150, pentadecalactona, óleo de hortelã (*mentha piperita*), vaselina, fosfolipídeos, condensado de açúcar poli-amino, diisoestearato de poligliceril-3, poliquatérnio-24, polissorbat 20, polissorbat 40, polissorbat 60, polissorbat 80, polissorbat 85, miristato de potássio, palmitato de potássio, sorbat 20, sorbat 40, sorbat 60, sorbat 80, sorbat 85, miristato de potássio, palmitato de potássio, propileno glicol, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, dioctanoato de propileno glicol, diperlagonato de propileno glicol, laurato de propileno glicol, estearato de propileno glicol, estearato de propileno glicol SE, PVP, dipalmitato de

piridoxina, quatérnio-15, quatérnio-18 hectorite, quatérnio-22, retinol, palmitato de retinila, óleo de farelo de arroz (*oryza sativa*), RNA, óleo de alecrim (*rosmarinus officinalis*), óleo de rosa, óleo de açafrão (*carthamus tinctorius*), óleo salvia (*salvia officinallis*), óleo de sândalo (*santalum album*), sorina, proteína do soro, óleo de gergelim (*sesamum indicum*), manteiga de karité (*butyrospermum parkii*), pó de seda, sulfato de condroitina sódio, sódio DNA, hialuronato sódico, lactato de sódio, palmitato de sódio, PCA de sódio, poliglutamato de sódio, estearato de sódio, colágeno solúvel, ácido sórbico, laurato de sorbitano, oleato de sorbitano, palmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, estearato de sorbitano, sorbitol, óleo de soja (*glycine soja*), esfingolipídeos, esqualano, esqualeno, MEA-estearato de estearamida, ácido esteárico, estearóxi dimeticona, estearoxitrimetilssilano, álcool estearílico, gliciretinato de estearila, heptanoato de estearila, estearato de estearila, óleo de semente de girassol (*helianthus annuus*), óleo de amêndoas doces (*prunus amygdalus dulcis*), cera de abelha sintética, tocoferol, acetato de tocoferila, linoleato de tocoferila, tribehénina, neopentanoato de tridecila, estearato de tridecila, trietanolamina, triestearina, uréia, óleo vegetal, água, ceras, óleo de germe de trigo (*triticum vulgare*) e óleo de ylang-ylang (*cananga odorata*).

Em algumas modalidades uma formulação tópica pode conter um excipiente apropriado, que tipicamente apresentaria uma afinidade maior com a pele, sendo bem tolerado e renderia uma consistência que permite a facilidade de utilização. Tais excipientes tópicos apropriados e veículos podem ser rotineiramente selecionados para um uso específico pelos versados na técnica e especialmente com referência a um dos muitos textos padrão na técnica, tais como, Remington's Pharmaceutical Sciences, Vol. 18, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990), especificamente o capítulo 87 (que é incorporado ao presente documento em sua totalidade como referência). Opcionalmente, um ou mais umectantes são também incluídos na formulação tópica. Exemplos de umectantes incluem, porém não estão limitados aos aminoácidos, sulfato de condroitina, diglicerina, eritritol, frutose, glicose, glicerina, glicerol, glicol, 1,2,6-hexanotriol, mel, ácido hialurônico, mel hidrogenado, hidrolisado de mel hidrogenado, inositol, lactitol, maltitol, maltose, manitol, fator de umectação natural, PEG-15 butanodiol, poligliceril glicol, sais de ácido carboxílico pirrolidona, potássio PCA, propileno glicol, glucuronato de sódio, sódio PCA, sorbitol, sacarose, trehalose, uréia e xilitol.

Determinadas modalidades contemplam formulações tópicas contendo um ou mais agentes protetores da pele adicionais. Exemplos de agentes protetores da pele podem incluir, porém não são limitados aos extratos de alga, alantoina, hidróxido de alumínio, sulfato de alumínio, betaína, extrato da folha de *camellia sinensis*, cerebrosídeos, dimeticona, glicuronolactona, glicerina, caulim, lanolina, extrato de malte, óleo mineral, petróleo, gliconato de potássio e talco. Um versado na técnica apreciará prontamente que os protetores da pele diferentes aqueles listados acima podem também ser combinados com uma composição revelada da presente invenção ou preparação provida pela mesma.

Os agentes tensoativos podem também ser incluídos desejavelmente nas formulações tópicas contempladas no presente documento e podem ser selecionados de quaisquer agentes tensoativos naturais ou sintéticos para uso nas composições cosméticas, tais como, agentes tensoativos catiônicos, aniônicos, dipolares ou não iônicos ou misturas dos mesmos.

5 (Vide Rosen, M. "Surfactants and Interfacial Phenomena", 2ª edi. John Wiley & Sons, New York, 1988, capítulo 1, páginas 4-31). Exemplos de agentes tensoativos catiônicos podem incluir, porém não estão limitados ao DMDAO ou outros óxidos amina aminas primárias de cadeia longa, diaminas e poliaminas e seus sais, sais de amônio quaternário, aminas de cadeia longa polioxietilenadas e aminas de cadeia longa polioxietilenadas quaternizadas. Exemplos de tensoativos aniônicos podem incluir, porém não estão limitados ao SS; sais de ácidos carboxílicos (por exemplo, sabões); sais de ácidos sulfônicos, sais de ácido sulfúrico, ésteres do ácido fosfórico e polifosfórico; alquilfosfonatos; monoalquil fosfato (MAP); e sais de ácidos perfluorcarboxílicos. Exemplos de agentes tensoativos dipolares podem incluir, porém não estão limitados à hidroxissultaina de cocoamidopropila (CAPHS) e outros que são sensíveis

10 ao pH e requerem cuidado especial no projeto do pH apropriado da fórmula (isto é, ácidos alquilaminopropiônicos, carboxilatos de imidazolina e betaínas) ou aqueles que não são sensíveis ao pH (por exemplo, sulfobetaínas, sultainas). Exemplos de agentes tensoativos não iônicos podem incluir, porém não estão limitados aos etoxilatos de alquilfenol, etoxilatos de álcool, polioxipropileno glicóis polioxietilenados, mercaptanos polioxietilenados, ésteres do

15 ácido carboxílico de cadeia longa, alcanolamidas, glicóis acetilênicos terciários, silicones polioxietilenados, N-alquilpirrolidonas e alquilpoliglicosídeos. Qualquer combinação de agentes tensoativos é aceitável. Determinadas modalidades podem incluir, pelo menos, um agente tensoativo aniônico e um catiônico ou pelo menos um agente tensoativo catiônico e um dipolar, que sejam compatíveis, isto é, não formem complexos que precipitem apreciavelmente

20 quando misturados.

Exemplos de agentes espessantes que também podem estar presentes em determinadas formulações tópicas incluem, porém não estão limitados ao copolímero de acrilamida, agarose, amilopectina, bentonita, alginato de cálcio, carboximetil celulose de cálcio, carbômero, carboximetil quitina, goma de celulose, dextrina, gelatina, sebo hidrogenado, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, amido de hidroxipropila, alginato de magnésio, metilcelulose,

30 celulose microcristalina, pectina, vários PEGs, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, álcool polivinílico, vários PPGs, copolímeros de acrilato de sódio, carragenana sódica, goma xantana e beta-glicano de levedura. Os agentes espessantes diferentes dos listados acima podem também ser usados nas modalidades desta invenção.

35 De acordo com determinadas modalidades contempladas no presente documento, uma formulação tópica para uso no tratamento de uma condição da pele que resulta da produção de ROS na pele pode compreender um ou mais agentes de absorção de UV ou filtros

solares. Quando as propriedades de absorção da luz ultravioleta (UVA e UVB) são desejadas, tais agentes podem incluir, por exemplo, benzofenona, benzofenona-1, benzofenona-2, benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-5, benzofenona-6, benzofenona-7, benzofenona-8, benzofenona-9, benzofenona-10, benzofenona-11, benzofenona-12, salicilato de benzila, PABA de butila, ésteres de cinamato, metoxicinamato de DEA, cinamato de diisopropil metila, PABA de dihidroxipropil etila, diisopropilcinamato de etila, metoxicinamato de etila, PABA de etila, urocanato de etila, dimetoxicinamato octanoato de glicerila, PABA de glicerila, salicilato de glicol, homosalato, p-metoxicinamato de isoamila, óxidos de titânio, zinco, zircônio, silício, manganês e cério, PABA, ésteres de PABA, Parsol 1789 e salicilato de isopropilbenzila e suas misturas. Um versado na técnica apreciará que os agentes de filtros solares, absorção de UV ou protetores diferentes dos listados acima podem ser usados na presente invenção.

As formulações tópicas reveladas no presente documento são tipicamente eficazes nos valores de pH entre cerca de 2,5 e cerca de 10,0. Preferivelmente, o pH da composição é de ou está em torno das faixas de pH que se seguem: pH de cerca de 5,5 a pH de cerca de 8,5, pH de cerca de 5 a pH de cerca de 10, pH de cerca de 5 a pH de cerca de 9, pH de cerca de 5 a pH de cerca de 8, pH de cerca de 3 a pH de cerca de 10, pH de cerca de 3 a pH de cerca de 9, pH de cerca de 3 a pH de cerca de 8, e pH de cerca de 3 a pH de cerca de 8,5. Mais preferivelmente, o pH é pH de cerca de 7 a pH de cerca de 8. Um versado na técnica comum pode adicionar ingredientes de ajuste de pH apropriados às composições da presente invenção para ajustar o pH a uma faixa aceitável.

Aplicação

Um creme, loção, gel, unguento, pasta ou semelhante pode ser espalhado sobre a superfície afetada e esfregado suavemente. Uma solução pode ser aplicada da mesma forma, porém mais tipicamente será aplicada com um conta-gotas, esfrega ou semelhante, e cuidadosamente aplicada às áreas afetadas. O regime de aplicação dependerá de vários fatores que podem ser prontamente determinados, tais como, gravidade da condição e sua resposta ao tratamento inicial, porém normalmente envolverá uma ou mais aplicações diárias em uma base progressiva. Um versado na técnica poderá determinar prontamente a quantidade ótima da formulação a ser administrada, metodologias de administração e taxas de repetição. Em geral, é contemplado que as formulações da invenção sejam aplicadas na faixa de uma ou duas vezes por semana até uma, duas ou três vezes ao dia.

Também conforme discutido acima, as formulações tópicas úteis no presente documento (por exemplo, composições farmacêuticas e/ou cosméticas) assim também contém um veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo qualquer diluente ou excipiente apropriado, que inclua qualquer agente farmacêutico que não prejudique propriamente o indivíduo que recebe a composição e que possa ser administrado sem toxicidade indevida. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não estão limitados aos líquidos, tais como,

água, salmoura, glicerol e etanol e semelhantes e podem também incluir melhoradores de viscosidade (por exemplo, resina de abeto bálsamo) ou formadores de película, tais como, soluções colóides ou de nitrocelulose. Uma discussão completa sobre os veículos, diluentes e outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis é apresentada em REMINGTON'S
5 PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edição atual).

Quando a formulação tópica está na forma de uma cápsula cheia com gel ou líquido, por exemplo, uma cápsula de gelatina, ela pode conter, além dos materiais do tipo acima, um veículo líquido, tal como, um polietileno glicol ou óleo. As composições farmacêuticas líquidas e cosmecêuticas desta invenção, se soluções, suspensões ou outra forma semelhante, po-
10 dem incluir um dos que se seguem: diluentes estéreis, tais como, água para injeção, solução de salmoura, preferivelmente salmoura fisiológica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos, tais como, mono ou diglicerídeos sintéticos que podem servir como o sol-
vente ou meio de suspensão, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes; agentes antibacterianos, tais como, álcool benzílico ou metil parabeno; antioxidantes adicio-
15 nais, tais como, ácido ascórbico ou bissulfeto de sódio; agentes quelantes, tais como, ácido etileno-diamina-tetraacético; tampões, tais como, acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da tonicidade, tais como, cloreto de sódio ou dextrose.

Para administração tópica, o veículo pode compreender, apropriadamente, uma so-
lução, emulsão, unguento ou base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou
20 mais dos que se seguem: vaselina, lanolina, polietileno glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes, tais como, água e álcool e emulsionantes e estabilizantes. Agentes espessantes podem estar presentes em uma composição farmacêutica ou cosmecêutica para administra-
ção tópica. Se destinada a administração transdérmica, a composição pode incluir um em-
plastro transdérmico ou dispositivo de iontoforese. As formulações tópicas podem conter uma
25 concentração do composto da invenção de cerca de 0,1 a cerca de 10% peso/volume (peso por volume unitário). A formulação tópica pode ser provida na forma de um creme, loção, solução, aspersão, gel, unguento, pasta ou semelhante e/ou pode conter lipossomas, micelas, microesferas e/ou outros elementos de liberação de micropartículas ou nanopartículas.

A formulação tópica pode incluir um agente que se liga ao composto antioxidante e
30 desta forma ajuda em sua liberação aos fibroblastos e ceratinócitos da pele. Agentes apropriados que podem atuar nesta capacidade incluem agentes de purga, tais como, ciclodextrinas; outros agentes podem incluir uma proteína ou um lipossoma.

A formulação tópica da invenção também pode ser provida na forma de unidades de dosagem que podem ser administradas como um aerossol. O termo aerossol é empregado
35 para indicar uma variedade de sistemas variando daqueles de natureza coloidal para os sis-
temas consistindo em embalagens pressurizadas. A liberação pode ser por um gás liquefeito ou comprimido ou por um sistema de bomba apropriado que dispensa os ingredientes ativos.

Aerossóis dos compostos da invenção podem ser liberados em sistemas de fase simples, bifásicos ou trifásicos a fim de liberar o(s) ingrediente(s) ativo(s). A liberação do aerossol inclui o recipiente necessário, ativadores, válvulas, subrecipientes e semelhantes, que em conjunto podem formar um kit. Um versado na técnica, sem experimentação indevida pode determinar os aerossóis preferidos por liberação das formulações tópicas para a pele.

As formulações tópicas podem ser preparadas por metodologia bem conhecida na técnica farmacêutica. Por exemplo, uma composição farmacêutica destinada a administração à pele como uma aspersão, lavagem ou enxágue pode ser preparada por combinação de um composto antioxidante conforme descrito no presente documento com água estéril, destilada, de modo a formar uma solução. Um agente tensoativo pode ser adicionado para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea. Agentes tensoativos são compostos que interagem não covalentemente com o composto ativo antioxidante de modo a facilitar a dissolução ou suspensão homogênea do composto no sistema de liberação aquoso.

Os compostos antioxidantes para uso nas formulações tópicas ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis são administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz, que variará dependendo de inúmeros fatores incluindo a atividade do composto antioxidante específico empregado; a estabilidade metabólica e período de ação do composto; a idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, tipo de pele e dieta do indivíduo; o modo e tempo de administração; a taxa de excreção; a combinação medicamentosa; a gravidade da condição da pele específica que resulta da produção de ROS na pele; e o indivíduo sob terapia. Geralmente, a dose diária terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de cerca de 0,001 mg/kg (isto é, 0,07 mg) a cerca de 100 mg/kg (isto é, 7,0 g); preferivelmente uma dose terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de cerca de 0,01 mg/kg (isto é, 7 mg) a cerca de 50 mg/kg (isto é, 3,5 g); mais preferivelmente uma dose terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de cerca de 1 mg/kg (isto é, 70 mg) a cerca de 25 mg/kg (isto é, 1,75 g).

As faixas de doses eficazes providas no presente documento não se destinam a limitar e representar faixas e doses preferidas. Contudo, a dosagem mais preferida será apropriada ao indivíduo conforme é entendido e determinável pelo versado na técnica relevante. (Vide, por exemplo, Berkow e outros, eds., *The Merck Manual*, 16ª edição, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman e outros, eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª edição, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3ª edição, ADIS Press, Ltd., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987); Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

A dose total necessária para cada tratamento pode ser administrada por múltiplas

doses ou em uma dose única no curso do dia, caso desejado. Determinadas modalidades preferidas contemplam uma aplicação única da formulação tópica diariamente. De modo geral, e em modalidades distintas, o tratamento pode ser iniciado com dosagens menores, que são inferiores à dose ótima do composto. Após isto, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até o efeito ótimo de acordo com as circunstâncias ser alcançado.

A formulação tópica pode ser administrada sozinha ou em conjunto com outros tratamentos e/ou substâncias farmacêuticas direcionadas à condição da pele que resulta de ROS, ou direcionada a outros sintomas ou fatores etiológicos associados. Por exemplo e também conforme citado acima, a formulação tópica pode compreender, adicionalmente, ácido retinóico. Como outro exemplo, a formulação tópica pode compreender o composto antioxidante mitocondrialmente alvejado descrito no presente documento possuindo uma fração antioxidante especificada ou pode compreender dois ou mais compostos antioxidantes possuindo frações antioxidantes diferentes (por exemplo, uma quinona ou quinol, tal como, mitoquinol e vitamina E (tocoferol) ou pode compreender um ou mais compostos antioxidantes mitocondrialmente alvejados conforme descrito no presente documento, em combinação com outros antioxidantes alvejados ou não alvejados. Por exemplo, é contemplado que MitoQ® (mitoquinona/mitoquinol) é capaz de regenerar vitamina E reduzida (tocoferol), tal que, a inclusão em uma formulação de ambos MitoQ e vitamina E (se como uma fração antioxidante de um composto antioxidante mitocondrialmente alvejado ou um antioxidante não conjugado) pode ser considerada como provendo vantajosamente uma fonte renovável de potencial antioxidante de acordo com tal modalidade exemplar; similarmente, a inclusão em uma formulação tópica ou outras combinações de frações antioxidantes, pelo que, um antioxidante pode regenerar outro consta das modalidades correlatas que são presentemente contempladas.

Os receptores das formulações tópicas descritas no presente documento podem ser qualquer animal vertebrado, tais como, mamíferos. Entre os mamíferos, os receptores preferidos são os mamíferos das Ordens Primata (incluindo seres humanos, chimpanzés e macacos), *Arteriodactyla* (incluindo cavalos, cabras, gado, carneiros, porcos), Roedores (incluindo camundongos, ratos, coelhos e hamsters) e Carnívoros (incluindo gatos e cachorros). Entre as aves, os receptores preferidos são perus, frangos e outros membros da mesma ordem. Os receptores mais preferidos são os seres humanos.

Para aplicações tópicas, é preferido administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica ou cosmecêutica compreendendo um composto antioxidante de acordo com a invenção para uma área alvo, por exemplo, superfícies afetadas da pele, áreas da pele em risco e semelhantes. Esta quantidade geralmente varia de cerca de 0,0001 mg a cerca de 1 g de um composto da invenção por aplicação, dependendo da área a ser tratada, da gravidade dos sintomas e da natureza do veículo tópico empregado. Uma preparação tópica preferida é um unguento, onde cerca de 0,001 a cerca de 50 mg de ingrediente ativo são usados

por cm³ da base de unguento. A composição farmacêutica pode ser formulada como composições transdérmicas ou dispositivos de distribuição transdérmica (“emplastros”). Tais composições incluem, por exemplo, um reservatório de composto ativo, forro, uma membrana de controle, forro e adesivo de contato. Tais emplastros transdérmicos podem ser usados para
 5 prover distribuição pulsátil, contínua ou sob demanda dos compostos da presente invenção, conforme desejado.

As composições da invenção podem ser formuladas de modo a prover liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente por emprego dos procedimentos conhecidos na técnica. Os sistemas de distribuição de medicamento
 10 de liberação controlada incluem sistemas de bomba osmótica e sistemas de dissolução contendo reservatórios revestidos com polímero ou formulações de matriz de polímero medicamentoso. Exemplos de sistemas de liberação controlada são fornecidos nas Patentes US números 3.845.770 e 4.326.525 e em P.J. Kuzma e outros, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997), todos sendo incorporados ao presente documento como referência.

15 A via mais apropriada dependerá da natureza e gravidade da condição sendo tratada. Os versados na técnica também estão familiarizados com a determinação dos métodos de administração tópica (aspersões, cremes, aplicação aberta, ataduras oclusivas, enxágües, lavagens, etc.) formas de dosagem, excipientes farmacêuticos apropriados e outras matérias relevantes para a distribuição dos compostos a um indivíduo que necessite dos mesmos.

20 Conforme citado acima, de acordo com as modalidades preferidas reveladas no presente documento, o composto antioxidante descrito acima é capaz de alterar (isto é, aumentar ou diminuir de um modo estatisticamente significativo) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio (ROS) em uma célula ou tecido de um indivíduo, que de acordo com as modalidades altamente preferidas é um fibroblasto e/ou um ceratinócito da pele em um indivíduo humano. A identificação dos fibroblastos e ceratinócitos da pele (por exemplo, usando
 25 marcadores histológicos ou imunológicos específicos do tipo de pele) e detecção da produção de ROS em tais células, por exemplo, quando presentes em uma amostra biológica que é obtida de um indivíduo humano, são bem conhecidas das pessoas versadas nas técnicas relevantes.

30 Um nível de ROS alterado (isto é, aumentado ou diminuído e estatisticamente significativo) pode ser detectado como uma indicação de função mitocondrial alterada. Embora os mitocôndrios sejam uma fonte primária de radicais livres nos sistemas biológicos (vide, por exemplo, Murphy e outros, 1998 em *Mitochondria and Free Radicals in Neurodegenerative Diseases*, Beal, Howell and Bodis-Wollner, Eds., Wiley-Liss, New York, pp. 159-186 e referências citadas no presente documento), as modalidades contempladas não se destinam a
 35 ser limitadas e a produção de ROS alterada pode ser um indicador de uma condição da pele que resulta da produção de ROS na pele, independente do sítio de fonte subcelular específico.

Por exemplo, várias vias bioquímicas intracelulares que conduzem à formação de radicais através da produção de metabólitos, tais como, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico ou radical superóxido através de reações catalisadas por enzimas, tais como, oxidases ligadas a flavina, dismutase de superóxido ou óxido nítrico sintetase são bem conhecidos na técnica, uma vez que são métodos para detectar tais radicais (vide, por exemplo, Kever, 1993 *Crit. Rev. Toxicol.* 23:21; Halliwell B. e J.M.C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 1989 Clarendon Press, Oxford, Reino Unido; Davies, K.J.A. and F. Ursini, *The Oxygen Paradox*, Cleup Univ. Press, Padova, IT). Função mitocondrial alterada, tal como, falência em qualquer etapa de ETC, pode também conduzir a geração de radicais livres altamente reativos. Conforme observado acima, os radicais resultantes de tal função mitocondrial alterada ou de outras fontes incluem espécies reativas de oxigênio (ROS), por exemplo, superóxido, peroxinitrito e radicais hidroxila e potencialmente outras espécies reativas que podem ser tóxicas às células. Consequentemente, em determinadas modalidades preferidas um nível detectável de um indicador de ROS alterado (por exemplo, aumentado ou diminuído em um modo estatisticamente significativo, em relação a um controle apropriado) pode estar presente em uma amostra biológica que compreende um fibroblasto e um ceratinócito da pele de um ser humano que foi tratado com uma formulação tópica contendo um composto antioxidante, conforme descrito no presente documento, onde o nível do indicador de ROS alterado será maior em uma amostra de controle de um indivíduo que foi tratado desta forma.

Métodos para detecção de ROS que podem ser úteis para confirmar que um composto antioxidante é capaz de alterar os níveis de ROS são mostrados na técnica e dependerão do radical ROS específico. Tipicamente, um nível de produção de radical livre em uma amostra biológica pode ser determinado de acordo com os métodos com os quais aqueles versados na técnica estarão familiarizados incluindo, porém não limitado à detecção e/ou medição dos produtos de glicoxidação incluindo pentosidina, carboximetilisina e pirrolina; produtos de lipoxidação incluindo glioxal, malondialdeído e 4-hidroxinonenal; substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS; vide, por exemplo, Steinbrecher e outros, 1984 *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 81 :3883; Wolff, 1993 *Br. Med. Bull.* 49:642) e/ou outros dispositivos de detecção química, tais como, aprisionamento de salicilato dos radicais hidroxila (por exemplo, Ghiselli e outros, 1998 *Meths. Mol. Biol.* 108:89; Halliwell e outros, 1997 *Free Radic. Res.* 27:239) ou formação de aduto específico (vide, por exemplo, Mecocci e outros. 1993 *Ann. Neurol.* 34:609; Giulivi e outros, 1994 *Meths. Enzymol.* 233:363) incluindo formação de malondialdeído, nitrosilação de proteína, oxidação de DNA incluindo oxidação de DNA mitocondrial, adutos de 8'-OH-guanosina (por exemplo, Beckman e outros, 1999 *Mutat. Res.* 424:51), oxidação da proteína, modificação da proteína carbonila (por exemplo, Baynes e outros, 1991 *Diabetes* 40:405; Baynes e outros, 1999 *Diabetes* 48:1); sondas de ressonância com rotação de elétrons (ESR); voltametria cíclica, indicadores fluorescentes e/ou

quimioluminescentes (vide também, por exemplo, Greenwald, R.A. (ed.), *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, 1985 CRC Press, Boca Raton, FL; Acworth and Bailey, (eds.), *Handbook of Oxidative Metabolism*, 1995 ESA, Inc., Chelmsford, MA; Yla-Herttuala e outros, 1989 *J. Clin. Invest.* 84:1086; Velazques e outros, 1991 *Diabetic Medicine* 8:752; Belch e outros, 1995 *Int. Angiol.* 14:385; Sato e outros, 1979 *Biochem. Med.* 21:104; Traverso e outros, 1998 *Diabetologia* 41:265; Haugland, 1996 *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*-Sexta Ed., Molecular Probes, Eugene, OR, pp. 483-502 e referências citadas nos mesmos). Por exemplo, apenas como uma ilustração e não como uma limitação, a oxidação das sondas fluorescentes de diacetato de diclorodihidrofluoresceína e seu diacetato de carboxidiclorodihidrofluoresceína carboxilado (vide, por exemplo, Haugland, 1996, acima) pode ser quantificada seguindo-se o acúmulo nas células, um processo que depende e é proporcional à presença de espécies reativas de oxigênio (vide, também, por exemplo, *Molecular Probes On-line Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, em <http://www.probes.com/handbook/toc.html>). Outros compostos detectáveis fluorescentes que podem ser empregados para detecção da produção de radical livre (por exemplo, ROS) incluem, porém não estão limitados aos derivados de diidroortodamina e diidrorosamina, ácido *cis*-parinário, derivados de resorufina, lucigenina e qualquer outro composto apropriado que pode ser conhecido dos que estão familiarizados com a técnica.

Assim, e também conforme descrito acima, a lesão mediada pelo radical livre (por exemplo, ROS) pode inativar uma ou mais das inúmeras proteínas da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (ETC) e desta forma, pode não acoplar o mecanismo quimiosmótico mitocondrial responsável pela fosforilação oxidativa e produção de ATP. Os indicadores de ROS resultantes podem compreender, portanto, um ou mais indicadores da função mitocondrial alterada que são bem conhecidos na técnica (vide, por exemplo, Patente US número 6.140.067).

Indicadores detectáveis adicionais de ROS podem estar presentes em uma amostra biológica (por exemplo, um explante de pele, biópsia, cultura primária, linhagem de célula ou outro espécime contendo tecido ou célula clinicamente relevante) que é obtida de um indivíduo (por exemplo, um ser humano com suspeita de ter ou em risco de ter uma condição de pele que resulta da produção de ROS na pele) e que compreende um fibroblasto e/ou ceratinócito da pele. Estes indicadores incluem detecção da expressão alterada (por exemplo, aumentada ou diminuída em um modo estatisticamente significativo) de um ou mais elementos da família dos genes da metaloproteinase matriz (MMP) bem conhecida (por exemplo, Heppner e outros, 1996, *Am. J. Pathol.* 149:273), e detecção de um estado de fosforilação alterada (por exemplo, aumentado ou diminuído de um modo estatisticamente significativo) dos polipeptídeos ERK1 ou ERK2 de cinase relacionada a sinal extracelular (ERK) (por exemplo, Sager e outros, 1995 *FASEB J.* 9:726; Pages e outros, 1999 *Science* 286:1374; Blume-

Jensen e outros, 2001 *Nature* 411:355; Boulton e outros, 1990 *Science* 249:64; Boulton e outros, 1991 *Cell* 65:663; Ferrell e outros, 1997 *J. Biol. Chem.* 272:19008), ou detecção de um estado de fosforilação alterado de um componente molecular da via de ERK (por exemplo, Dancey e outros, 2003 *Nat. Rev. Drug. Dis.* 2:296; Grunwald e outros, 2003 *J. Nat. Cane. Inst.* 95:851; Darnell, 2002 *Nat. Rev. Cane.* 2:740; Sebolt-Leopold, 2000 *Oncogene* 19:6594).

Os exemplos que se seguem são apresentados como ilustração e não se destinam a limitação.

Exemplo 1

Formulação Antioxidante Tópica

Os componentes indicados são combinados para preparar um creme de formulação antioxidante tópica para tratar as condições da pele que resultam da produção de ROS na pele.

Tabela 1:

Formulação Tópica: Creme de Metanossulfonato de MitoQuinol-C₁₀ (0,05% peso/vo-

lume)

Componente	Quantidade (g/mL)	Utilidade
Metanossulfonato de ([10-(4,5-dimetóxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-cicloexadien-1-il)decil]trifenilfosfônio	0,0025	Composto antioxidante ativo, mitocondrialmente alvejado
Óleo leve de parafina	0,159	Veículo
Polissorbato 60	0,024	Emulsificante
Lanolina líquida	0,006	Emulsificante
Monoestearato de sorbitano	0,016	Emulsificante
Álcool cetílico a 95%	0,004	Emulsificante
Álcool estearílico	0,03	Espessante
Monoestearato de glicerol	0,03	Espessante
Glicerina	0,05	Solvente
Álcool benzílico	0,03	Preservante
Água	q.s. para 1 mL	Solvente

Tabela 2:

Formulação Tópica: Creme de Metanossulfonato de MitoQuinol-C₁₀ (0,05% peso/vo-

lume)

Ingrediente	Quantidade (g/mL)
Metanossulfonato de [10-(4,5-dimetóxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-cicloexadien-1-il)decil]trifenilfosfônio com β-Ciclodextrina (Mitoquinona	0,0025

20% peso/peso)	
Óleo leve de parafina	0,159
Polissorbato 60	0,024
Lanolina líquida	0,006
Monoestearato de sorbitano	0,016
Álcool cetílico a 95%	0,004
Paraidroxibenzoato de propila	0,002
Paraidroxobenzoato de metila	0,002
Carbômero 974P	0,005
Glicerina	0,050
Trietanolamina	0,005
Água purificada	q.s. para 1 mL

Exemplo 2

Mesilato de MitoQ₁₀ Suprime Produção de ROS e Colagenase por Fibroblastos da Pele Humana em um Modelo *In vitro* de Envelhecimento de Pele

Na pele humana fotoenvelhecida *in vivo*, o enrugamento da pele foi acompanhado por níveis elevados de colagenase que estimularam a fragmentação do colágeno e produção de ROS. Este Exemplo descreve um modelo *in vitro* de fragmentação de colágeno da pele que foi criado e testado quanto aos efeitos dos compostos antioxidantes. Os materiais e métodos para preparação das gelosias de colágeno de matriz extracelular tridimensionais (ECM), para cultivo de fibroblastos e ceratinócitos e para o tratamento de tais matrizes com metaloproteinases matrizes (MMPs) e caracterização dos efeitos nas mesmas foram descritos (vide, por exemplo, Pilcher e outros, 1997 *J. Cell Biol.* 137:1445; Hotary e outros, 2000 *J. Cell Biol.* 149:1309; Netzel-Arnett e outros, 2002 *J. Biol. Chem.* 277:45154; Fisher e outros, 2002 *Arch Dermatol.* 138:1462; Kang e outros, 2003 *J. Invest. Dermatol.* 120:835; Xu e outros, 2006 *Am. J. Pathol.* 169:823; Xu e outros, 2006 *J. Biol. Chem.* 281:27389).

Fibroblastos da pele humana foram cultivados em gelosias de colágeno tridimensionais, que mimetizavam a matriz extracelular dérmica. Nas gelosias de colágeno intactas, os fibroblastos dérmicos dispersam por anexação ao colágeno e produziram níveis relativamente baixos de colagenase conhecidos como metaloproteinase-1 (MMP1). A fragmentação das gelosias de colágeno por colagenase introduzida exogenamente (MMP1) levou os fibroblastos ao colapso (isto é, tensão mecânica fraca) e também levou os fibroblastos a produzir níveis elevados de metaloproteinase de matriz-1. Além disto, a fragmentação do colágeno induzida por colagenase levou os fibroblastos a regenerar níveis relativamente altos de ROS, semelhante ao que foi observado na pele humana envelhecida *in vivo* (figura 1).

Quando os fibroblastos da pele humana foram cultivados em gelosias de colágeno

tridimensionais fragmentadas de colagenase na ausência ou presença de 1 nM de mesilato de MitoQ₁₀ ("MitoQ₁₀", metanossulfonato de [10-(4,5-dimetóxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-cicloexadien-1-il)decil]trifenilfosfônio), níveis de oxidante (ROS) foram significativamente reduzidos quando MitoQ₁₀ estava presente (figura 2) em relação aos controles, como eram níveis de expressão de metaloproteinase-1 matriz por quantificação de MMP1 RNAm e por quantificação da proteína (figura 3). Estes dados eram consistentes com uma redução no estresse oxidante nos fibroblastos de pele quando MitoQ₁₀ estava presente, pelo que diminuindo a expressão de MMP e consequentemente fragmentação de colágeno catalisada por MMP.

Exemplo 3

Mesilato de MitoQ₁₀ Suprime Ativação Induzida por Irradiação de UV de ERK nos Ceratinócitos Humanos

A irradiação de ultravioleta (UV) causa fotoenvelhecimento da pele e foi reportada para ativar as vias de transdução de sinal de proteínocinase ativada por mitógeno (MAP). (Fisher e outros, 1998 *J. Clin. Invest.* 101:1432; Kang e outros, 2003 *J. Invest. Dermatol.* 120:835). O mecanismo de ativação de UV do receptor de fator de crescimento da epiderme (EGFR) em tais vias permanece desconhecido, embora um papel para ROS tenha sido implicado (Xu e outros, 2006 *Am. J. Pathol.* 169:823; Xu e outros, 2006 *J. Biol. Chem.* 281:27389). Este Exemplo descreve um modelo *in vitro* de transdução de sinal induzida por UV nos ceratinócitos humanos. As publicações descrevendo materiais exemplares e métodos que foram adaptados para realizar estes experimentos incluem, por exemplo, Pilcher e outros, 1997 *J. Cell Biol.* 137:1445; Hotary e outros, 2000 *J. Cell Biol.* 149:1309; Netzel-Arnett e outros, 2002 *J. Biol. Chem.* 277:45154; Fisher e outros, 2002 *Arch Dermatol.* 138:1462; Kang e outros, 2003 *J. Invest. Dermatol.* 120:835; Xu e outros, 2006 *Am J Pathol.* 169:823; Xu e outros, 2006 *J Biol. Chem* 281:27389.

A exposição dos ceratinócitos cultivados a irradiação de UV ativou a ERK MAP cinase, conforme evidenciado por níveis elevados de polipeptídeo ERK fosforilado em imunoprecipitados de ceratinócitos irradiados com UV em relação aos ceratinócitos de controle não tratados (figura 4).

Conforme também mostrado na figura 4, o pré-tratamento dos ceratinócitos com as concentrações indicadas de mesilato de MitoQ₁₀ inibiu substancialmente a ativação da ERK MAP cinase por irradiação com UV subsequente. A figura 4 (painel superior, primeira e segunda pranchas a partir da esquerda) mostra que a irradiação com UV aumentou a fosforilação de ERK1 (faixa superior no painel superior) e ERK2 (faixa inferior no painel superior). A incubação de ceratinócitos com as concentrações indicadas de MitoQ₁₀ antes da irradiação com UV, reduziu significativamente a fosforilação de ERK1 e ERK2. O painel inferior indica que as quantidades de Erk1 e Erk2 nos ceratinócitos não foram alteradas por exposição à irradiação com UV, nem por exposição ao MitoQ₁₀. Os dados foram consistentes com uma

redução no estresse oxidante induzido por UV nos ceratinócitos humanos quando MitoQ₁₀ estava presente durante a irradiação com UV.

As várias concretizações descritas acima podem ser combinadas para prover modalidades adicionais. Todas as Patentes US, Publicações de Pedido de Patente US, Pedidos de Patente US, Patentes Estrangeiras, Pedidos de Patente Estrangeira e publicações que não Patentes referidos neste relatório descritivo e/ou listados na Folha de Dados do Pedido são incorporados ao presente documento como referência, em sua totalidade. Os aspectos das modalidades podem ser modificados, caso necessário, para empregar conceitos das várias Patentes, Pedidos e Publicações, de modo a prover ainda modalidades adicionais.

Estas e outras alterações podem ser realizadas nas modalidades a luz da descrição detalhada acima. Em geral, nas reivindicações que se seguem, os termos usados não devem ser tidos como limitando as reivindicações às modalidades específicas reveladas no relatório descritivo e nas reivindicações, porém devem ser tidas como incluindo todas modalidades possíveis juntamente com o escopo pleno dos equivalentes aos quais tais concretizações se referem. Consequentemente, as reivindicações não estão limitadas pela revelação.

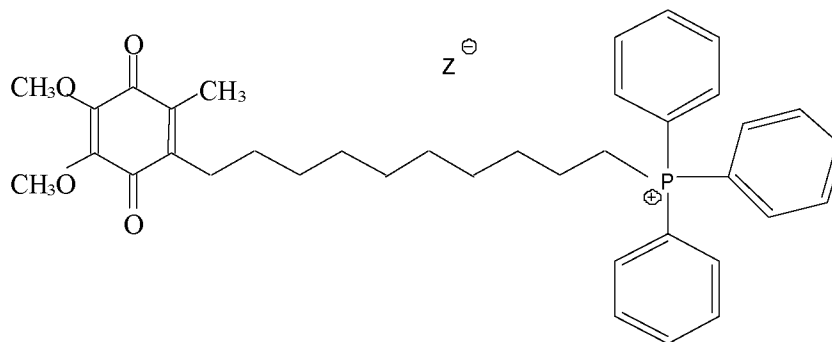
REIVINDICAÇÕES

1. Formulação tópica para uso no tratamento tópico de uma condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio na pele de um indivíduo e/ou para a promoção da cicatrização de ferida tópica na pele de um indivíduo, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

uma composição compreendendo

(1) um composto antioxidante que é selecionado de:

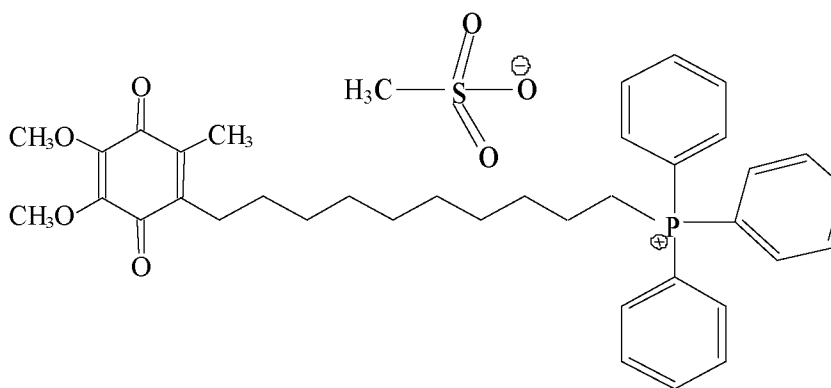
(a) o composto antioxidante que tem a fórmula II:



(II)

ou sua forma quinol, em que Z é um complemento aniônico que é um sulfonato de alquila ou é selecionado do grupo que consiste em metanossulfonato, p-toluenossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato ou 2-naftalenossulfonato; e

(b) o composto antioxidante que tem a fórmula III:



(III)

ou sua forma quinol, e

(2) um veículo ou excipiente farmacêutico para uso tópico,

em que a formulação libera uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele e em que a fração catiônica é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante, e

em que opcionalmente a formulação tópica compreende ainda ácido retinóico.

2. Uso de uma formulação tópica **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratar topicamente uma condição da pele que resulta da

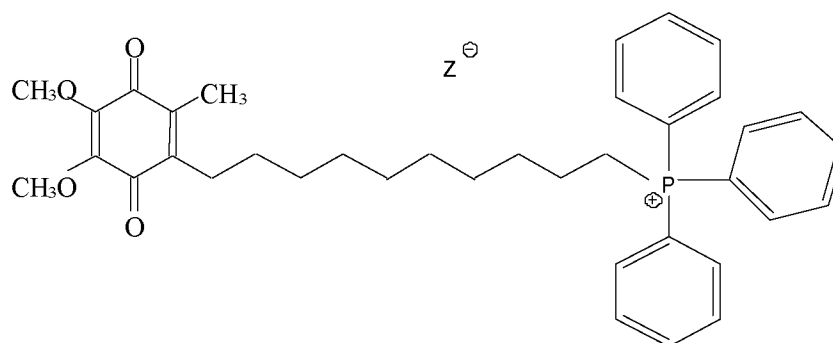
produção de espécies reativas de oxigênio na pele de um indivíduo e/ou para a promoção da cicatrização de ferida tópica na pele de um indivíduo, a formulação tópica compreendendo:

uma composição compreendendo

(1) um composto antioxidante que é selecionado de:

5

(a) o composto antioxidante que tem a fórmula II:

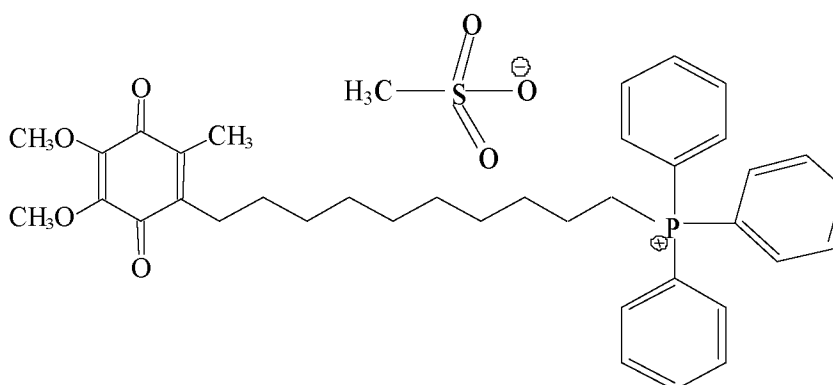


(II)

ou sua forma quinol, em que Z é um complemento aniônico que é um sulfonato de alquila ou é selecionado do grupo que consiste em metanossulfonato, p-toluenossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato ou 2-naftalenossulfonato; e

10

(b) o composto antioxidante que tem a fórmula III:



(III)

ou sua forma quinol, e

15

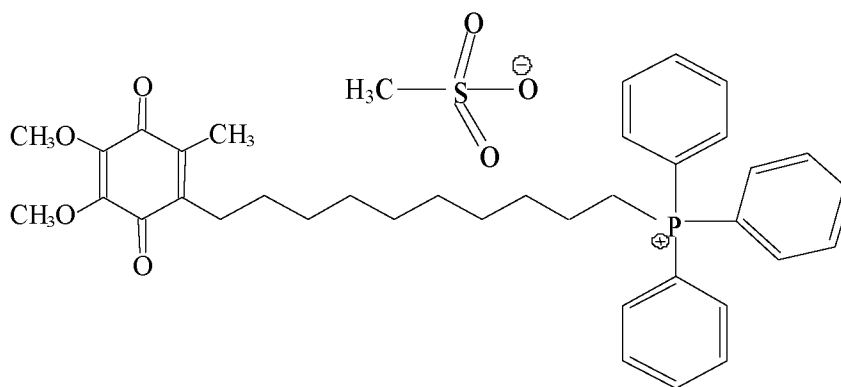
(2) um veículo ou excipiente farmacêutico para uso tópico,

em que a formulação libera uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto antioxidante aos fibroblastos e ceratinócitos da pele e a fração catiônica é capaz de alvejar mitocondrialmente a fração antioxidante, e

em que opcionalmente a formulação tópica compreende ainda ácido retinóico.

20

3. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 1, ou uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto antioxidante é o composto antioxidante que tem a fórmula III:



(III)

ou sua forma quinol.

4. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto antioxidante é capaz de alterar (i) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto da pele humana, e (ii) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito da pele humana.

5. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o excipiente ou o veículo farmacêutico compreende ciclodextrina, por exemplo, β -ciclodextrina, opcionalmente em que o composto antioxidante e a ciclodextrina estão presentes em uma razão molar de composto para ciclodextrina que é selecionada do grupo que consiste em (i) de cerca de 5:1 a cerca de 1:5, (ii) de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, (iii) de cerca de 2:1 a cerca de 1:2, (iv) cerca de 1:1, (v) cerca de 1:2, e (vi) de cerca de 10:1 a cerca de 1:10.

6. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição da pele que resulta da produção de espécies reativas de oxigênio é definida pela alteração de pelo menos uma dentre (i) um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto da pele humana e (ii) um indicador detectável de espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito da pele humana, e é selecionada de:

(i) lesão da pele relacionada à idade,

(ii) angioma, telangiectasia, queimaduras solares, secura, irritação da pele, neoplasia e desenvolvimento pré-cancerígeno,

(iii) infecção da pele, opcionalmente compreendendo pelo menos uma dentre infecção bacteriana, infecção viral, infecção parasítica e infecção fúngica, e

(iv) um ou mais dentre acne, amiloidose, um tumor benigno da pele, uma bolha ou úlcera, doença bolhosa, câncer de pele, dermatite, eczema, inflamação, ictose, uma picada de inseto ou ferroadada de inseto, ceratose pilosa, prurido, psoríase, uma doença de escamação, uma erupção, vitiligo, um transtorno das glândulas sudoríparas, eritema, vermelhidão da pele e inflamação causada por cirurgia a laser, terapia de radiação, queimadura solar,

rosácea, uma queimadura ou sepse.

7. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto antioxidante é capaz de alterar (i) pelo menos um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um fibroblasto da pele humana que é selecionado do grupo que consiste em geração de espécies reativas de oxigênio, expressão de metaloproteinase matriz e um estado de fosforilação de cinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) e (ii) pelo menos um indicador detectável das espécies reativas de oxigênio em um ceratinócito da pele humana que é selecionado do grupo que consiste em geração das espécies reativas de oxigênio, expressão de metaloproteinase matriz e um estado de fosforilação de cinase relacionada ao sinal extracelular (ERK).

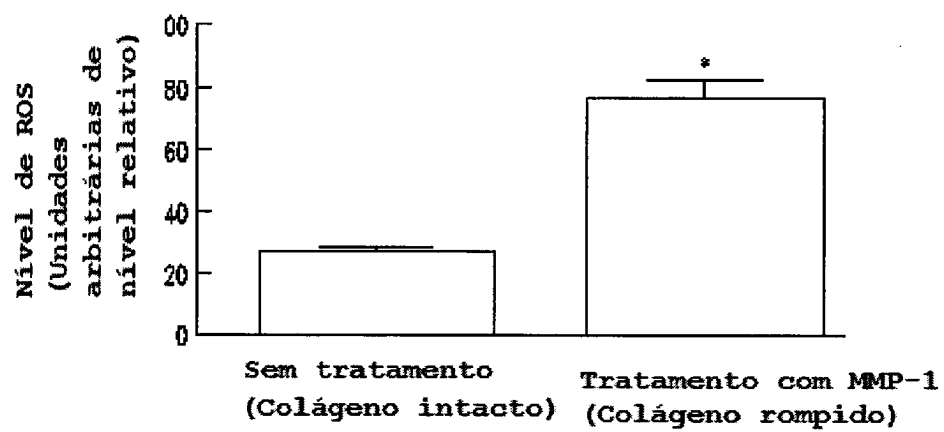


FIG. 1

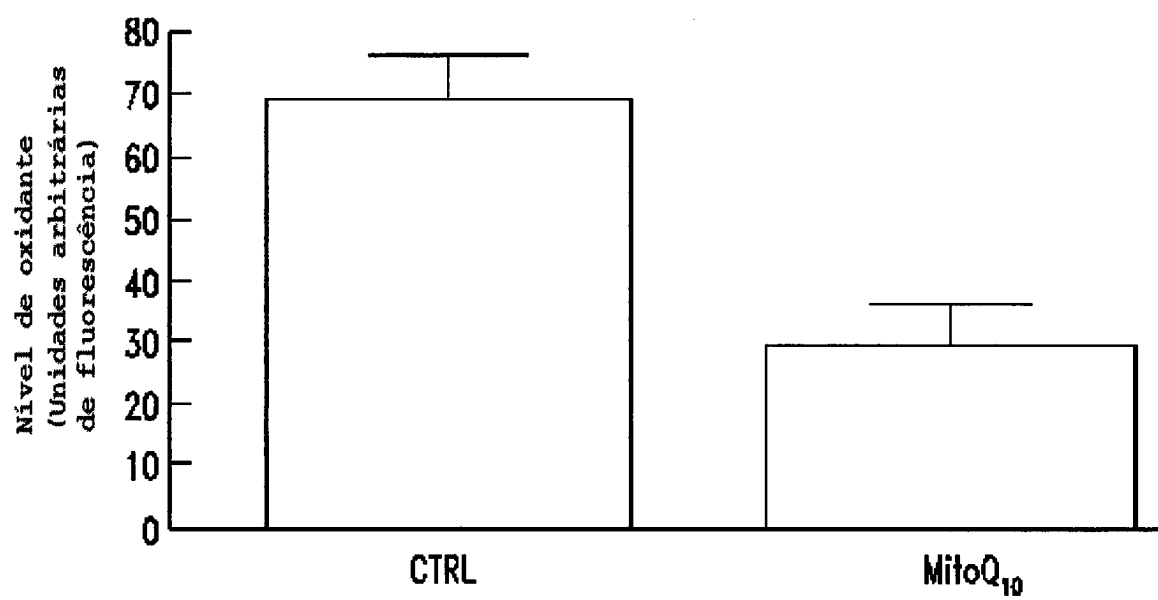


FIG. 2

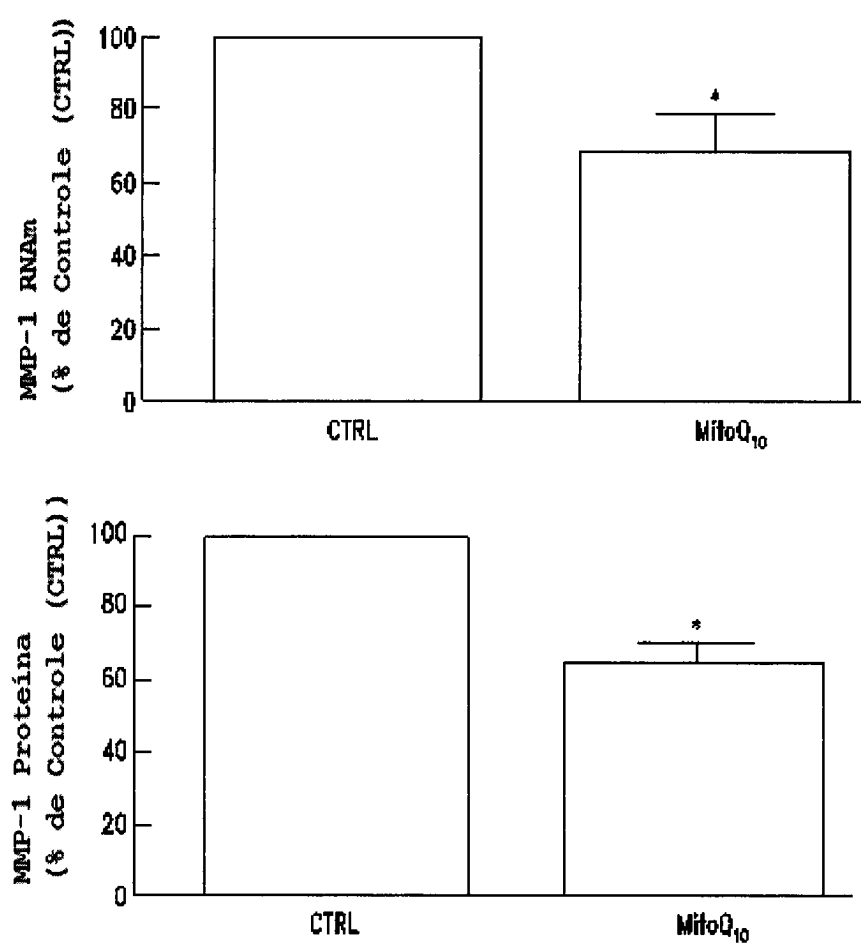


FIG. 3

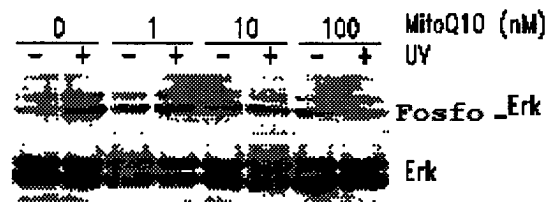


FIG. 4