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

(21) BR 112021004542-2 A2

(22) Data do Depósito: 12/09/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/06/2021

(54) Título: INIBIDORES DO INIBIDOR DE ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO 1 (PAI-1) E USOS PARA OS MESMOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/341; A61K 31/343; A61K 31/401; A61K 31/4166; A61K 45/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2018 US 62/731,074.

(71) Depositante(es): EIRION THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): JONATHAN EDELSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2019050849 de 12/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/056160 de 19/03/2020

(85) Data da Fase Nacional: 10/03/2021

(57) Resumo: A presente invenção fornece tecnologias para o tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas, incluindo especificamente cabelos grisalhos. Dentre outras coisas, a presente invenção fornece um ponto de vista de que inibidores do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas e, em particular, no tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DO INIBIDOR DE ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO 1 (PAI-1) E USOS PARA OS MESMOS".**

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

[0001] O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 62/731.074, depositado em 13 de setembro de 2018, cuja totalidade é incorporada ao presente documento a título de referência.

Antecedentes

[0002] O cabelo grisalho e outras condições dermatológicas geralmente promovem ansiedade significativa; muitas pessoas fazem de tudo para esconder seus cabelos grisalhos, principalmente se isto ocorrer prematuramente. As terapias disponíveis anteriormente se mostraram amplamente insatisfatórias, portanto, são necessárias novas opções de tratamento.

Sumário

[0003] A presente invenção fornece, *inter alia*, novas tecnologias (por exemplo, métodos, kits, composições, etc.) para o tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas, incluindo especificamente cabelos grisalhos. Dentre outras coisas, a presente invenção fornece um ponto de vista de que inibidores do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos.

[0004] Aqueles versados na técnica estão cientes de que a superexpressão de PAI-1 está associada à prevenção da conversão de plasminogênio em plasmina, a qual é essencial para a fibrinólise, que é a quebra fisiológica de coágulos sanguíneos. A presente invenção fornece um ponto de vista de que o PAI-1 também pode estar associado a

determinadas condições dermatológicas. A presente invenção fornece novas tecnologias (por exemplo, métodos, kits, composições, etc.) para o tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas, incluindo cabelos grisalhos. Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, as tecnologias fornecidas podem ser usadas para o tratamento e/ou prevenção de condições dermatológicas, tais como queloides, esclerodermia e fenômeno de Raynaud.

[0005] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma condição dermatológica que compreendem fornecer uma composição que compreende ou distribui um inibidor do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1); administrar a composição a um local de um indivíduo, em que o local contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo. Adicional ou alternativamente, em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma condição dermatológica que compreendem administrar uma composição fornecida a um indivíduo, em um local do indivíduo que contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo.

[0006] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos de prevenção da ocorrência ou progressão de uma condição dermatológica que compreendem fornecer uma composição que compreende ou distribui um inibidor do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1); administrar a composição topicamente a um local do indivíduo, em que o local é uma superfície da pele que contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo; e deixar a composição no local durante um período de tempo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo.

[0007] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece novas tecnologias para tratar e/ou prevenir a ocorrência ou progressão de uma condição dermatológica. Em algumas modalidades, uma condição dermatológica é ou compreende cabelos grisalhos. Em algumas modalidades, uma condição dermatológica é ou compreende queloides. Em algumas modalidades, uma condição dermatológica é ou compreende esclerodermia. Em algumas modalidades, uma condição dermatológica é ou compreende doença de Raynaud.

[0008] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece novas composições que compreendem e/ou distribuem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1. Em determinadas modalidades, a presente invenção fornece novas composições que compreendem e/ou distribuem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1 e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz em peso/peso é cerca de 0,1 % a cerca de 5 %, cerca de 0,1 % a cerca de 10 %, cerca de 0,1 % a cerca de 15 %, cerca de 0,1 % a cerca de 20 % ou cerca de 1 % a cerca de 5 %. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 600 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 700 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 900 mg/dia ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia.

[0009] Em algumas modalidades, uma nova composição fornecida é caracterizada pelo fato de que, quando administrada a um animal que sofre ou é suscetível a pelo menos uma condição dermatológica, atinge pelo menos um dentre: (i) tratamento de pelo menos uma condição der-

matológica em um animal; (ii) atraso, retardo ou prevenção da progressão de pelo menos uma condição dermatológica em um animal. Em determinadas modalidades particulares, por exemplo, quando uma condição dermatológica é ou compreende cabelos grisalhos, uma nova composição fornecida pode ser caracterizada pelo fato de que, quando administrada a um animal que sofre ou é suscetível a este cabelo grisalho, atinge pelo menos um dos seguintes: (i) uma redução no número de cabelos grisalhos (por exemplo, presentes e/ou próximos a um local de administração); (ii) prevenção do envelhecimento de um ou mais cabelos não grisalhos (por exemplo, presentes em e/ou próximos a um local de administração) e (iii) um início tardio do envelhecimento de um ou mais cabelos não grisalhos (por exemplo, presentes em e/ou próximos a um local de administração).

[0010] Em geral, a administração de uma composição de acordo com a presente invenção pode ser através de qualquer uma de uma variedade de vias. Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é através de injeção. Em algumas modalidades, a administração é oral.

[0011] Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição local.

[0012] Em algumas modalidades, a administração é ou compreende manter uma composição em ou sobre um local durante um período de tempo. Em algumas modalidades, a administração é ou compreende massagear uma composição em um local.

[0013] Em algumas modalidades, uma composição é mantida em ou em um local durante um período de tempo que é de pelo menos 1 minuto. Em algumas modalidades, um período de tempo é de pelo menos 1 hora. Em algumas modalidades, um período de tempo está dentro de uma faixa de 1 a 10 minutos. Em algumas modalidades, um período

de tempo está dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 10 minutos, cerca de 5 a cerca de 60 minutos, cerca de 5 a cerca de 12 minutos, cerca de 5 a cerca de 15 minutos ou cerca de 15 a cerca de 30 minutos, cerca de 1 a cerca de 12 horas, cerca de 8 a cerca de 12 horas ou 12 horas a cerca de 24 horas.

[0014] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos de tratamento de uma condição dermatológica podem incluir remover a composição administrada (por exemplo, remover a composição que possa permanecer após um período de tempo) de seu local de administração. Em algumas modalidades, tal remoção é ou compreende enxágue ou enxugamento (por exemplo, usando um lenço o qual, em algumas modalidades, pode estar úmido ou, em algumas modalidades, pode estar seco).

[0015] Em algumas modalidades, um local ao qual uma composição é administrada de acordo com a presente invenção pode ser sobre a superfície da pele. Em algumas modalidades, um local é ou compreende folículos capilares. Em algumas modalidades, um local compreende os cabelos. Em algumas modalidades, um local é ou compreende a pele sobreposta a um músculo ou grupo de músculos. Em algumas modalidades, um local não tem cabelos. Em algumas modalidades, um local é o torso. Em algumas modalidades, um local é na parte das costas. Em algumas modalidades, um local é no peito. Em algumas modalidades, um local é nas nádegas. Em algumas modalidades, um local é no testículo. Em algumas modalidades, um local é na virilha. Em algumas modalidades, um local é na cabeça. Em algumas modalidades, um local é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, um local é na face. Em algumas modalidades, um local é no pescoço. Em algumas modalidades, um local é na região do decote. Em algumas modalidades, um local é nas axilas. Em algumas modalidades, um local é nas mãos. Em algumas modalidades, um local é nos pés. Em algumas modalidades, um local é nos braços. Em algumas modalidades, um local é nas pernas.

Em algumas modalidades, um local tinha anteriormente cabelo ou folículos capilares, mas não tem mais cabelo ou folículos capilares. Em algumas modalidades, um local tem folículos capilares. Em algumas modalidades, os folículos capilares presentes em um local têm estrutura e/ou densidade normais. Em algumas modalidades, um local tem cabelo; em algumas modalidades, este cabelo é grisalho, porém, em algumas modalidades, este cabelo não é grisalho.

[0016] Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 para uso de acordo com a presente invenção é ou compreende um polipeptídeo, um ácido nucleico, um lipídio, um carboidrato, uma pequena molécula, um metal ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende um polímero (por exemplo, um polipeptídeo ou polinucleotídeo). Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende um anticorpo (por exemplo, um anticorpo anti-PAI-1). Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende um ácido nucleico (por exemplo, é um oligonucleotídeo, tal como um oligonucleotídeo antissenso, um siRNA, etc.). Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende uma pequena molécula. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetoxi)acetil]amino benzoico, ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino} benzoico, um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, por exemplo, captoprila ou enalaprila), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetoxi)acetil]amino benzoico.

[0017] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece e/ou usa uma composição que compreende e/ou distribui um inibidor de PAI-

1. Em algumas modalidades, tal composição é ou compreende uma suspensão. Em algumas modalidades, tal composição é ou compreende uma espuma. Em algumas modalidades, tal composição é ou compreende uma emulsão, por exemplo, uma nanoemulsão. Em algumas modalidades, tal composição é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um gel, um óleo, um pó, um linimento ou gotas.

[0018] Em algumas modalidades, os métodos de tratamento de uma condição dermatológica fornecidos compreendem uma etapa de administrar um tratamento penetrante. Em algumas modalidades, um tratamento penetrante é ou compreende um agente químico não irritante. Em algumas modalidades, um tratamento penetrante é ou compreende administrar um campo elétrico ou magnético. Em algumas modalidades, um tratamento penetrante é ou compreende microagulhas. Em algumas modalidades, um tratamento penetrante é ou compreende tratamento a laser.

[0019] Em algumas modalidades, as tecnologias fornecidas auxiliam na penetração do inibidor de PAI-1 no local de administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 fornecido (por exemplo, em ou a partir de uma composição conforme descrito no presente documento) penetra seu local de administração em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 fornecido penetra no local de administração em cerca de 5 a cerca de 60 minutos, cerca de 5 a cerca de 12 minutos, cerca de 5 a cerca de 15 minutos ou cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 fornecido penetra no local de administração em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 24 horas da administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 fornecido penetra no local de administração em cerca de 1 a cerca de 12 horas, cerca de 8 a cerca de 12 horas ou 12 horas a

cerca de 24 horas da administração.

[0020] Em algumas modalidades de acordo com a presente invenção, os métodos de tratamento e/ou prevenção de condições dermatológicas compreendem duas ou mais administrações de uma composição de inibidor de PAI-1 ao longo do tempo. Em algumas modalidades, a administração de duas ou mais administrações de uma composição é separada durante um período de tempo especificado. Em algumas modalidades, de acordo com a presente invenção, um período de tempo especificado para administração de uma composição pode ser mais longo do que um período de tempo especificado para administração de um regime de tratamento de referência.

[0021] São descritos no presente documento, em determinadas modalidades, kits que compreendem composições que compreendem ou distribuem um inibidor de PAI-1.

[0022] Em algumas modalidades, os kits fornecidos compreendem um emplastro. Em algumas modalidades, um emplastro é configurado, construído e/ou usado para administração para cobrir uma composição administrada. Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, um emplastro pode conter ou compreender uma composição que compreende e/ou distribui um inibidor de PAI-1. Em algumas modalidades, um emplastro compreende microagulhas.

[0023] Em algumas modalidades, os kits fornecidos compreendem um dispositivo para facilitar a penetração de uma composição em um local em um indivíduo. Em algumas de tais modalidades, um dispositivo fornecido pode ser ou compreender uma escova, um pente, emplastro, um rolo, uma caneta, etc.

[0024] Em algumas modalidades, os kits fornecidos compreendem instruções para administrar uma composição conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, a presente invenção for-

nece um ponto de vista sobre a administração de uma terapia e/ou tratamento combinado para tratar ou prevenir a ocorrência de uma condição dermatológica. Em algumas modalidades, a terapia ou tratamento combinado compreende administrar um inibidor de PAI-1, conforme descrito no presente documento, em combinação com um ou mais de outros agentes ativos. Em algumas modalidades, por exemplo, para cabelos grisalhos, um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende cloreto de cinamidopropiltrimônio, nanopartículas lipídicas sólidas, l-cistina, l-metionina, melatonina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, por exemplo, para queloides, um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende terapia de pressão, folha de gel de silicone, acetonida de triancinolona intra-lesional (TAC), criocirurgia, radiação, terapia a laser, IFN, 5-FU, altas doses de oxigênio usando oxigenoterapia hiperbárica (OHB), crioterapia, excisão cirúrgica, agentes tópicos e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, por exemplo para esclerodermia, um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende Antagonistas do Receptor de Angiotensina II, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ACE), AINEs, Inibidores de COX-2, Analgésicos, Corticosteroides de Baixa Dose, Narcóticos, Antiácidos, Bloqueadores de H2, Inibidores da Bomba de Prótons, Agentes Procinéticos, Agonista de Somatostatina, Antibióticos, Derivados de Prostaglandina, Treprostinil, Iloproste, Antagonistas do Receptor de Endotelina, Agonistas do Receptor IP, Inibidores de Fosfosdiesterase de tipo 5 (PDE5), Agentes Antifibróticos, Inibidores de Tirosina Quinase, Imunossupressores, Agentes Alquilantes, Pilocarpina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, por exemplo, para doença de Raynaud ou fenômeno de Raynaud, um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que

compreende bloqueadores do canal de cálcio, alfa bloqueadores, nitroglicerina, antagonistas do receptor de angiotensina II, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, trinitrato de glicerila, tadalafil, Extrato de Ginkgo biloba, SLx-2101, Erva de São João, fasudil, cilostazol, iloproste, relaxina, treprostinil dietanolamina, sildenafil, atorvastatina, mesilato de imatinibe, treprostinil dietanolamina e combinações dos mesmos.

Definições

[0025] No presente pedido, a menos que de outra forma evidente a partir do contexto, (i) o termo "um(a)" pode ser entendido como significando "pelo menos um(a)"; (ii) o termo "ou" pode ser entendido como significando "e/ou"; (iii) os termos "que compreende(m)" e "que inclui(em)" podem ser entendidos como abrangendo componentes ou etapas discriminados, apresentados por si próprios ou em conjunto com um ou mais componentes ou etapas adicionais; e (iv) os termos "cerca de" e "aproximadamente" devem ser entendidos como permitindo uma variação padrão conforme será entendido por aqueles versados na técnica; e (v) onde faixas são fornecidas, os extremos são incluídos.

[0026] ***Cerca de***: O termo "cerca de", quando usado no presente documento em referência a um valor, refere-se a um valor que é similar, no contexto do valor citado. Em geral, aqueles versados na técnica, familiarizados com o contexto, apreciarão o grau de variação relevante abrangido por "cerca de" neste contexto. Por exemplo, em algumas modalidades, o termo "cerca de" pode abranger uma faixa de valores que está dentro de 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % ou menos do valor citado.

[0027] ***Administração***: Conforme usado no presente documento, o termo "administração" refere-se, tipicamente, à administração de uma composição a um indivíduo ou sistema para atingir a distribuição de um

agente que é ou está incluído na composição. Aqueles versados na técnica estarão cientes de uma variedade de vias que podem, em circunstâncias apropriadas, ser usadas para administração a um indivíduo, por exemplo, um ser humano. Por exemplo, em algumas modalidades, a administração pode ser ocular, oral, parentérica, tópica, etc. Em algumas modalidades particulares, a administração pode ser brônquica (por exemplo, através de instilação brônquica), bucal, dérmica (a qual pode ser ou compreender, por exemplo, um ou mais de tópico na derme, intradérmica, interdérmica, transdérmica, etc.), entérica, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, dentro de um órgão específico (por exemplo, intra-hepático), mucosal, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, tópica, traqueal (por exemplo, através de instilação intratraqueal), vaginal, vítrea, etc. Em algumas modalidades, a administração pode envolver apenas uma única dose. Em algumas modalidades, a administração pode envolver a aplicação de um número fixo de doses. Em algumas modalidades, a administração pode envolver uma dosagem que é intermitente (por exemplo, uma pluralidade de doses separadas no tempo) e/ou periódica (por exemplo, doses individuais separadas durante um período de tempo em comum). Em algumas modalidades, a administração pode envolver dosagem contínua (por exemplo, perfusão) durante pelo menos um período selecionado de tempo.

[0028] ***Agente***: Em geral, o termo "agente", conforme usado no presente documento, pode ser usado para referir-se a um composto ou entidade de qualquer classe química incluindo, por exemplo, um polipeptídeo, ácido nucleico, sacarídeo, lipídio, pequena molécula, metal ou combinação ou complexo dos mesmos. Em circunstâncias apropriadas, conforme ficará evidente a partir do contexto para aqueles versados na técnica, o termo pode ser usado para referir-se a uma entidade que é ou compreende uma célula ou organismo ou uma porção, extrato ou

componente do mesmo. Alternativa ou adicionalmente, conforme o contexto deixará claro, o termo pode ser usado para referir-se a um produto natural em que é encontrado e/ou obtido a partir da natureza. Em alguns casos, novamente conforme ficará evidente a partir do contexto, o termo pode ser usado para referir-se a uma ou mais entidades que são feitas pelo homem no sentido de que são concebidas, projetadas e/ou produzidas por meio da ação da mão do homem e/ou não são encontradas na natureza. Em algumas modalidades, um agente pode ser usado na forma isolada ou pura; em algumas modalidades, um agente pode ser usado na forma bruta. Em algumas modalidades, os agentes potenciais podem ser fornecidos como coleções ou bibliotecas, por exemplo, as quais podem ser rastreadas para identificar ou caracterizar os agentes ativos dentro das mesmas. Em alguns casos, o termo "agente" pode referir-se a um composto ou entidade que é ou compreende um polímero; em alguns casos, o termo pode referir-se a um composto ou entidade que compreende uma ou mais porções poliméricas. Em algumas modalidades, o termo "agente" pode referir-se a um composto ou entidade que não é um polímero e/ou é substancialmente isenta de qualquer polímero e/ou uma ou mais porções poliméricas específicas. Em algumas modalidades, o termo pode referir-se a um composto ou entidade que não possui ou é substancialmente isenta de qualquer porção polimérica.

[0029] ***Agonista***: Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "agonista" pode ser usado para referir-se a uma condição, agente ou evento cuja presença, nível, grau, tipo ou forma se correlaciona com o nível ou atividade aumentada de outro agente (ou seja, o agente agonizado). Em geral, um agonista pode ser ou incluir um agente de qualquer classe química incluindo, por exemplo, pequenas moléculas, polipeptídeos, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídios, metais e/ou qualquer

outra entidade que mostre a atividade de ativação relevante. Em algumas modalidades, um agonista pode ser direto (em cujo caso ele exerce sua influência diretamente sobre seu alvo); em algumas modalidades, um agonista pode ser indireto (em cujo caso ele exerce sua influência de outra forma que não se ligando ao seu alvo; por exemplo, ao interagir com um regulador do alvo, de modo que o nível ou atividade do alvo seja alterada).

[0030] ***Antagonista***: Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "antagonista", conforme usado no presente documento, pode ser usado para referir-se a uma condição, agente ou evento cuja presença, nível, grau, tipo ou forma se correlaciona com o nível ou atividade diminuída de outro agente (isto é, o agente ou alvo inibido). Em geral, um antagonista pode ser ou incluir um agente de qualquer classe química incluindo, por exemplo, pequenas moléculas, polipeptídeos, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídios, metais e/ou qualquer outra entidade que mostre a atividade inibidora relevante. Em algumas modalidades, um antagonista pode ser direto (em cujo caso ele exerce sua influência diretamente sobre seu alvo); em algumas modalidades, um antagonista pode ser indireto (em cujo caso ele exerce sua influência de outra forma que não se ligando ao seu alvo; por exemplo, ao interagir com um regulador do alvo, de modo que o nível ou atividade do alvo seja alterada).

[0031] ***Animal***: Conforme usado no presente documento, refere-se a qualquer membro do reino animal. Em algumas modalidades, "animal" refere-se a seres humanos, de qualquer sexo e em qualquer estágio de desenvolvimento. Em algumas modalidades, "animal" refere-se a animais não humanos, em qualquer estágio de desenvolvimento. Em determinadas modalidades, o animal não humano é um mamífero (por exemplo, um roedor, um camundongo, um rato, um coelho, um macaco, um cachorro, um gato, uma ovelha, gado, um primata e/ou um porco). Em algumas modalidades, os animais incluem, porém sem limitações,

mamíferos, pássaros, répteis, anfíbios, peixes, insetos e/ou vermes. Em algumas modalidades, um animal pode ser um animal transgênico, um animal geneticamente modificado e/ou um clone.

[0032] ***Agente Biologicamente Ativo***: Conforme usado no presente documento, a frase "agente biologicamente ativo" refere-se a qualquer substância que tenha atividade em um sistema biológico e/ou organismo. Por exemplo, uma substância a qual, quando administrada a um organismo, tem um efeito biológico sobre este organismo é considerada biologicamente ativa. Em algumas modalidades, onde uma substância (por exemplo, um polipeptídeo, ácido nucleico, anticorpo, etc.) é biologicamente ativa, uma porção desta substância que compartilha pelo menos uma atividade biológica de toda a substância é, tipicamente, denominada como uma porção "biologicamente ativa".

[0033] ***Carreador***: Conforme usado no presente documento, refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual uma composição é administrada. Em algumas modalidades exemplificativas, os carreadores podem incluir líquidos estéreis tais como, por exemplo, água e óleos, incluindo óleos de petróleo, de origem animal, vegetal ou sintética tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e assim por diante. Em algumas modalidades, os carreadores são ou incluem um ou mais componentes sólidos.

[0034] ***Formulação Cosmética***: O termo "formulação cosmética" é usado no presente documento para referir-se a uma composição aplicada topicamente que contém um ou mais agentes com propriedades cosméticas. Para dar apenas alguns exemplos, uma formulação cosmética pode ser um suavizante para a pele, emulsão do tipo loção nutricional, loção de limpeza, creme de limpeza, leite para a pele, loção emoliente, creme de massagem, creme emoliente, base para maquiagem, batom, pacote facial ou gel facial, formulação de limpeza, tal como xampus, enxágue, limpador corporal, tônicos capilares ou sabonetes e/ou

uma composição dermatológica, tal como uma loção, pomada, gel, creme, emplastro, desodorante, antitranspirante e/ou spray.

[0035] ***Composição***: Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "composição", conforme usado no presente documento, pode ser usado para referir-se a uma entidade física distinta que compreende um ou mais componentes especificados. Em geral, a menos que especificado de outra forma, uma composição pode ser de qualquer forma - por exemplo, gás, gel, líquido, sólido, etc.

[0036] ***Que compreende***: Uma composição ou método descrito no presente documento como "que compreende" um ou mais elementos ou etapas indicados é em aberto, o que significa que os elementos ou etapas indicados são essenciais, mas outros elementos ou etapas podem ser adicionados dentro do escopo do composição ou método. Para evitar a prolixidade, deve ser entendido também que qualquer composição ou método descrito como "compreendendo" (ou que "compreende") um ou mais elementos ou etapas indicados também descreve a composição ou método correspondente mais limitado "consistindo essencialmente em" (ou "que consiste essencialmente em") os mesmos elementos ou etapas indicados, o que significa que a composição ou método inclui os elementos ou etapas essenciais indicados e também pode incluir elementos ou etapas adicionais que não afetam materialmente as características básicas e novas da composição ou método. Também deve ser entendido que qualquer composição ou método no presente documento descrito como "compreendendo" ou "consistindo essencialmente em" um ou mais elementos ou etapas indicados também descreve a composição ou método correspondente, mais limitado e fechado, "consistindo em" (ou " que consiste em") os elementos ou etapas indicados com a exclusão de qualquer outro elemento ou etapa não indicada. Em qualquer composição ou método descrito no presente documento, equivalentes conhecidos ou descritos de qualquer elemento ou

etapa essencial indicada podem ser substituídos por este elemento ou etapa.

[0037] ***Creme***: O termo "creme" refere-se a uma composição para espalhar, normalmente formulada para aplicação à pele. Os cremes contêm, tipicamente, uma matriz com base em óleo e/ou ácido graxo. Os cremes formulados de acordo com a presente invenção podem conter nanopartículas e podem ser capazes de uma penetração substancialmente completa (por exemplo, de tais nanopartículas) através da pele quando de administração tópica. Tal creme também pode atuar como um transportador para materiais incorporados (por exemplo, para um ou mais agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos).

[0038] ***Meio de Dispersão***: O termo "meio de dispersão", conforme usado no presente documento, refere-se a um meio líquido no qual as partículas (por exemplo, nanopartículas vazias e/ou nanopartículas que contêm um ou mais agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos) estão dispersas. Em geral, uma dispersão é formada quando pelo menos dois materiais imiscíveis são combinados. Uma dispersão "óleo em água" é aquela na qual partículas oleosas estão dispersas dentro de um meio de dispersão aquoso. Uma dispersão "água em óleo" é aquela na qual partículas aquosas estão dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso. Aqueles versados na técnica apreciarão que uma dispersão pode ser formada a partir de quaisquer dois meios imiscíveis e não está limitada estritamente a combinações de meios aquosos e oleosos. O termo "meio de dispersão", portanto, se aplica amplamente a qualquer meio de dispersão, embora seja comum referir-se às categorias "aquosa" e "oleosa".

[0039] ***Forma de Dosagem ou Forma de Dosagem Unitária***:

Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "forma de dosagem" pode ser usado para referir-se a uma unidade fisicamente distinta de um agente ativo (por exemplo, um agente terapêutico ou diagnóstico) para administração a um indivíduo. Normalmente, cada uma destas unidades contém uma quantidade predeterminada de agente ativo. Em algumas modalidades, tal quantidade é uma quantidade de dosagem unitária (ou uma porção inteira da mesma) apropriada para administração de acordo com um regime de dosagem que foi determinado como se correlacionando a um resultado desejado ou benéfico quando administrado a uma população relevante (ou seja, com um regime de dosagem terapêutica). Aqueles versados na técnica reconhecem que a quantidade total de uma composição terapêutica ou agente administrado a um indivíduo particular é determinada por um ou mais médicos que fazem o atendimento e pode envolver a administração de múltiplas formas de dosagem.

[0040] ***Regime de Dosagem***: Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "regime de dosagem" pode ser usado para referir-se a um conjunto de doses unitárias (normalmente mais de uma) que são administradas individualmente a um indivíduo, tipicamente separadas por períodos de tempo. Em algumas modalidades, um determinado agente terapêutico tem um regime de dosagem recomendado, o qual pode envolver uma ou mais doses. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses, cada uma das quais separada no tempo de outras doses. Em algumas modalidades, as doses individuais são separadas umas das outras durante um período de tempo de mesma duração; em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses e pelo menos dois períodos de tempo diferentes separando doses individuais. Em algumas modalidades, todas as doses dentro de um regime de dosagem são da mesma quantidade de dose unitária. Em algumas modalidades,

diferentes doses dentro de um regime de dosagem são de diferentes quantidades. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma primeira dose em uma primeira quantidade de dose, seguido por uma ou mais doses adicionais em uma segunda quantidade de dose diferente da primeira quantidade de dose. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma primeira dose em uma primeira quantidade de dose, seguido por uma ou mais doses adicionais em uma segunda quantidade de dose igual à primeira quantidade de dose. Em algumas modalidades, um regime de dosagem está correlacionado a um resultado desejado ou benéfico quando administrado a uma população relevante (ou seja, é um regime de dosagem terapêutica).

[0041] ***Excipiente***: Conforme usado no presente documento, refere-se a um agente não terapêutico que pode ser incluído em uma composição farmacêutica, por exemplo, para fornecer ou contribuir para uma consistência ou efeito estabilizante desejado. Em algumas modalidades, excipientes farmacêuticos adequados podem incluir, por exemplo, amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e assim por diante.

[0042] ***In vitro***: O termo "*in vitro*", conforme usado no presente documento, refere-se a eventos que ocorrem em um ambiente artificial, por exemplo, em um tubo de ensaio ou vaso de reação, em cultura de células, etc., em vez de dentro de um organismo multicelular.

[0043] ***In vivo***: Conforme usado no presente documento, refere-se a eventos que ocorrem dentro de um organismo multicelular, tal como um ser humano e um animal não humano. No contexto de sistemas com base em células, o termo pode ser usado para referir-se a eventos que ocorrem dentro de uma célula viva (em oposição, por exemplo, a sistemas *in vitro*).

[0044] ***Macroemulsão***: O termo "macroemulsão", conforme usado no presente documento, refere-se a uma emulsão na qual pelo menos algumas gotículas têm diâmetros na faixa de várias centenas de nanômetros a micrômetros. Conforme será entendido por aqueles versados na técnica, uma macroemulsão é caracterizada por gotículas maiores do que 300 nm de diâmetro. Em algumas modalidades, uma composição de macroemulsão usada de acordo com a presente invenção inclui um ou mais agentes grandes ou um ou mais agentes biologicamente ativos. Em algumas modalidades, um agente grande incluído em uma composição de macroemulsão pode ser um agente biologicamente ativo. Será apreciado por aqueles versados na técnica que uma composição de macroemulsão para uso de acordo com a presente invenção pode ser preparada de acordo com qualquer meio disponível incluindo, por exemplo, meios químicos ou mecânicos. Em algumas modalidades, as gotículas em uma macroemulsão têm um tamanho dentro de uma faixa de cerca de 301 nm e cerca de 1000 μm. Em algumas modalidades, uma macroemulsão tem gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 301 nm e cerca de 1000 μm. Em algumas modalidades, as gotículas em uma macroemulsão têm um tamanho dentro de uma faixa de cerca de 500 nm e cerca de 5000 μm. Em algumas modalidades, uma macroemulsão tem gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 500 nm e cerca de 5000 μm.

[0045] ***Nanoemulsão***: O termo "nanoemulsão", conforme usado no presente documento, refere-se a uma emulsão na qual pelo menos algumas gotículas têm diâmetros na faixa de tamanho nanométrico. Conforme será entendido por aqueles versados na técnica, uma nanoemulsão é caracterizada por gotículas de 300 nm ou menos de diâmetro. Em algumas modalidades, uma composição de nanoemulsão usada de acordo com a presente invenção inclui um ou mais agentes grandes ou um ou mais agentes biologicamente ativos. Em algumas modalidades,

um agente grande incluído em uma composição de nanoemulsão pode ser um agente biologicamente ativo. Será apreciado por aqueles versados na técnica que uma composição de nanoemulsão para uso de acordo com a presente invenção pode ser preparada de acordo com qualquer meio disponível incluindo, por exemplo, meios químicos ou mecânicos. Em algumas modalidades, as gotículas em uma nanoemulsão têm um tamanho dentro de uma faixa de cerca de 1 nm e cerca de 300 nm. Em algumas modalidades, uma nanoemulsão tem gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 1 nm e cerca de 300 nm.

[0046] ***Nanopartícula***: Conforme usado no presente documento, o termo "nanopartícula" refere-se a uma partícula sólida que tem um diâmetro de menos de 300 nm, conforme definido pela National Science Foundation. Em algumas modalidades, uma nanopartícula tem um diâmetro de menos de 100 nm, conforme definido pelo National Institutes of Health.

[0047] ***Composição de Nanopartículas***: Conforme usado no presente documento, o termo "composição de nanopartículas" refere-se a qualquer substância que contém pelo menos uma nanopartícula. Em algumas modalidades, uma composição de nanopartículas é uma coleção uniforme de nanopartículas. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são dispersões ou emulsões. Em geral, uma dispersão ou emulsão é formada quando pelo menos dois materiais imiscíveis são combinados. Uma dispersão "óleo em água" é aquela na qual partículas oleosas (ou hidrofóbicas ou não polares) estão dispersas dentro de um meio de dispersão aquoso. Uma dispersão "água em óleo" é aquela na qual partículas aquosas (ou hidrofílicas ou polares) estão dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso. Aqueles versados na técnica apreciarão que uma dispersão pode ser formada a partir de quaisquer dois meios imiscíveis e não está limitada estritamente a combinações de meios aquosos e oleosos. O termo "meio de dispersão",

portanto, se aplica amplamente a qualquer meio de dispersão, embora seja comum referir-se às categorias "aquosa" e "oleosa". Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são nanoemulsões. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas compreendem micelas. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas incluem um ou mais agentes biologicamente ativos a serem administrados em conjunto com as nanopartículas. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são composições de nanopartículas vazias (por exemplo, elas não contêm quaisquer agentes terapêuticos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos).

[0048] ***Composição Farmacêutica***: Conforme usado no presente documento, o termo "composição farmacêutica" refere-se a uma composição na qual um agente ativo é formulado juntamente com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis Em algumas modalidades, o agente ativo está presente em uma quantidade de dose unitária apropriada para administração em um regime terapêutico que mostra uma probabilidade estatisticamente significativa de atingir um efeito terapêutico predeterminado quando administrada a uma população relevante. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser especialmente formulada para administração na forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: administração oral, por exemplo, poções (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos, por exemplo, aqueles destinados à absorção bucal, sublingual e sistêmica, bolus, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua; administração parentérica, por exemplo, através de injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural tal como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação de liberação sustentada; aplicação tópica, por exemplo, como um creme, pomada ou um

emplastro ou spray de liberação controlada aplicado à pele, pulmões ou cavidade oral; intravaginal ou intrarretalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; as vias sublingual; ocular; transdérmica; ou nasal, pulmonar e a outras superfícies mucosais.

[0049] ***Agente para Aumento de Penetração ou Tratamento Penetrante***: Conforme usado no presente documento, o termo "agente para aumento de penetração" ou "tratamento penetrante" refere-se a um agente cuja presença ou nível se correlaciona ao aumento da penetração de um agente de interesse através da pele comparado com aquele observado em sua ausência. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração é caracterizado por degradar e/ou perturbar a estrutura da pele. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração é ou compreende um agente químico (por exemplo, um produto químico ou enzima, por exemplo). Por exemplo, agentes químicos que podem danificar, romper e/ou degradar um ou mais componentes do estrato córneo) podem incluir, por exemplo, álcoois, tais como álcoois de cadeia curta, álcoois de cadeia longa ou poliálcoois; aminas e amidas, tais como ureia, aminoácidos ou ésteres dos mesmos, amidas, AZONE®, derivados de AZONE®, pirrolidonas ou derivados de pirrolidonas; terpenos e derivados de terpenos; ácidos graxos e ésteres dos mesmos; compostos macrocíclicos; tensídeos; ou sulfóxidos (por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO), sulfóxido de decilmetila, etc.); tensoativos, tais como tensoativos aniônicos, catiônicos e não iônicos; polióis; óleos essenciais; e/ou hialuronidase. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração pode ser um irritante em que uma reação inflamatória e/ou alérgica ocorre quando o agente é aplicado à pele. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração não é irritante. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração pode ser ou compreender um agente químico

que não danifica, rompe ou degrada a estrutura da pele, mas cuja presença ou nível, no entanto, se correlaciona a um aumento da penetração de um agente de interesse através da pele comparado com aquele observado em sua ausência. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas transportadoras e peptídeos transportadores podem ser agentes para aumento de penetração que não danificam, rompem e/ou degradam a(s) estrutura(s) da pele. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas transportadoras e peptídeos transportadores podem ser agentes para aumento de penetração que não irritam a pele. O termo "agente para aumento de penetração" não abrange dispositivos mecânicos (por exemplo, agulhas, bisturis, etc.) ou equivalentes dos mesmos (por exemplo, outros tratamentos prejudiciais). Além disso, aqueles versados na técnica apreciarão que uma estrutura, tal como uma nanopartícula ou uma emulsão, não é um agente químico e, portanto, não é um agente químico para aumento da penetração, mesmo se sua presença estiver correlacionada à penetração aumentada na pele de um agente de interesse que possa estar associado à estrutura.

[0050] ***Carreador Farmaceuticamente Aceitável***: Conforme usado no presente documento, o termo "carreador farmaceuticamente aceitável" significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um material de enchimento, diluente, excipiente ou material encapsulante de solvente líquido ou sólido, envolvido na condução ou transporte do composto em questão de um órgão ou porção do corpo para outro órgão ou porção do corpo. Cada carreador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e derivados da mesma, tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose

e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tal como propileno glicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogênica; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções com pH tamponado; poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e outras substâncias não tóxicas compatíveis usadas em formulações farmacêuticas.

[0051] ***Prevenção ou Prevenir***: Conforme usado no presente documento, quando usado em relação à ocorrência de uma doença, transtorno e/ou condição, refere-se a reduzir o risco de desenvolver a doença, transtorno e/ou condição e/ou retardar o início de uma ou mais características ou sintomas da doença, transtorno ou condição. A prevenção pode ser considerada completa quando o início de uma doença, transtorno ou condição foi retardado durante um período de tempo predefinido.

[0052] ***Autoadministração***: O termo "autoadministração", conforme usado no presente documento, refere-se à situação na qual um indivíduo tem a capacidade de administrar uma composição a si mesmo sem a necessidade de supervisão médica. Em algumas modalidades da invenção, a autoadministração pode ser realizada fora de um ambiente clínico. Para dar apenas um exemplo, em algumas modalidades da invenção, um creme cosmético facial pode ser administrado por um indivíduo em sua própria casa.

[0053] ***Pequena Molécula***: Conforme usado no presente documento, o termo "pequena molécula" significa um composto orgânico

e/ou inorgânico de baixo peso molecular. Em geral, uma "pequena molécula" é uma molécula com tamanho de menos de cerca de 5 quilodaltons (kD). Em algumas modalidades, uma pequena molécula tem menos de cerca de 4 kD, 3 kD, cerca de 2 kD ou cerca de 1 kD. Em algumas modalidades, a pequena molécula tem menos de cerca de 800 daltons (D), cerca de 600 D, cerca de 500 D, cerca de 400 D, cerca de 300 D, cerca de 200 D ou cerca de 100 D. Em algumas modalidades, uma pequena molécula tem menos de cerca de 2.000 g/mol, menos de cerca de 1.500 g/mol, menos de cerca de 1000 g/mol, menos de cerca de 800 g/mol ou menos de cerca de 500 g/mol. Em algumas modalidades, uma pequena molécula não é um polímero. Em algumas modalidades, uma pequena molécula não inclui uma porção polimérica. Em algumas modalidades, uma pequena molécula não é e/ou não compreende uma proteína ou polipeptídeo (por exemplo, não é um oligopeptídeo ou peptídeo). Em algumas modalidades, uma pequena molécula não é e/ou não compreende um polinucleotídeo (por exemplo, não é um oligonucleotídeo). Em algumas modalidades, uma pequena molécula não é e/ou não compreende um polissacarídeo; por exemplo, em algumas modalidades, uma pequena molécula não é uma glicoproteína, proteoglicano, glicolipídio, etc.). Em algumas modalidades, uma pequena molécula não é um lipídio. Em algumas modalidades, uma pequena molécula é um agente modulador (por exemplo, é um agente inibidor ou um agente ativador). Em algumas modalidades, uma pequena molécula é biologicamente ativa. Em algumas modalidades, uma pequena molécula é detectável (por exemplo, compreende pelo menos uma porção detectável). Em algumas modalidades, uma pequena molécula é um agente terapêutico. Aqueles versados na técnica, lendo a presente invenção, apreciarão que determinados compostos de pequenas moléculas descritos no presente documento podem ser fornecidos e/ou usados em qualquer uma de uma variedade de formas tais como, por exemplo,

formas de cristal, formas de sal, formas protegidas, formas de profármaco, formas de éster, formas isoméricas (por exemplo, isômeros ópticos e/ou estruturais), formas isotópicas, etc. Aqueles versados na técnica apreciarão que determinados compostos de pequenas moléculas têm estruturas que podem existir em uma ou mais formas estereoméricas. Em algumas modalidades, tal pequena molécula pode ser usada de acordo com a presente invenção na forma de um enantiômero, diastereômero ou isômero geométrico individual ou pode estar na forma de uma mistura de estereômeros; em algumas modalidades, tal pequena molécula pode ser usada de acordo com a presente invenção em uma forma de mistura racêmica. Aqueles versados na técnica apreciarão que determinados compostos de pequenas moléculas têm estruturas que pode existir em uma ou mais formas tautoméricas. Em algumas modalidades, tal pequena molécula pode ser usada de acordo com a presente invenção na forma de um tautômero individual ou em uma forma que se interconverte entre as formas tautoméricas. Aqueles versados na técnica apreciarão que determinados compostos de pequenas moléculas têm estruturas que permitem a substituição isotópica (por exemplo, ^{2}H ou ^{3}H para H;, ^{11}C, ^{13}C ou ^{14}C para 12C; , ^{13}N ou ^{15}N para 14N; ^{17}O ou ^{18}O para 16O; ^{36}Cl para XXC; ^{18}F para XXF; ^{131}I para XXXI; etc.). Em algumas modalidades, tal pequena molécula pode ser usada de acordo com a presente invenção em uma ou mais formas isotopicamente modificadas ou misturas das mesmas. Em algumas modalidades, referência a um composto de pequena molécula em particular pode referir-se a uma forma específica deste composto. Em algumas modalidades, um composto de pequena molécula particular pode ser fornecido e/ou usado em uma forma de sal (por exemplo, em uma forma de sal de adição de ácido ou base, dependendo do composto); em algumas de tais modalidades, a forma de sal pode ser uma forma de sal farmaceutica-

mente aceitável. Em algumas modalidades, onde um composto de pequena molécula é aquele que existe ou é encontrado na natureza, este composto pode ser fornecido e/ou usado, de acordo com a presente invenção, em uma forma diferente daquela em que existe ou é encontrada na natureza. Aqueles versados na técnica apreciarão que, em algumas modalidades, uma preparação de um composto de pequena molécula em particular que contém uma quantidade absoluta ou relativa do composto ou de uma forma particular do mesmo que é diferente da quantidade absoluta ou relativa (em relação a outro componente da preparação incluindo, por exemplo, outra forma do composto) do composto ou forma que está presente em uma preparação de referência de interesse (por exemplo, em uma amostra primária de uma fonte de interesse, tal como um produto biológico ou fonte ambiental) é distinto do composto que existe na preparação ou fonte de referência. Assim, em algumas modalidades, por exemplo, uma preparação de um único estereômero de um composto de pequena molécula pode ser considerada uma forma do composto diferente de uma mistura racêmica do composto; um sal particular de um composto de pequena molécula pode ser considerado uma forma diferente de outra forma de sal do composto; uma preparação que contém apenas uma forma do composto que contém um isômero conformacional ((Z) ou (E)) de uma ligação dupla pode ser considerada uma forma diferente do composto de um que contém o outro isômero conformacional ((E) ou (Z)) da ligação dupla; uma preparação na qual um ou mais átomos são um isótopo diferente do que está presente em uma preparação de referência pode ser considerada uma forma diferente; etc.

[0054] ***Indivíduo***: Conforme usado no presente documento, o termo "indivíduo" refere-se a um organismo, tipicamente um mamífero (por exemplo, um ser humano, em algumas modalidades, incluindo formas

humanas pré-natais). Em algumas modalidades, um indivíduo está sofrendo de uma doença, transtorno ou condição relevante. Em algumas modalidades, um indivíduo é suscetível a uma doença, transtorno ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo exibe um ou mais sintomas ou características de uma doença, transtorno ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo não apresenta nenhum sintoma ou característica de uma doença, transtorno ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo é alguém que tem um ou mais aspectos característicos de suscetibilidade ou risco de uma doença, transtorno ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo é um paciente. Em algumas modalidades, um indivíduo é um indivíduo a quem o diagnóstico e/ou terapia é e/ou foi administrado.

[0055] ***Sintomas são reduzidos***: Conforme usado no presente documento, o termo "sintomas são reduzidos" refere-se a quando a magnitude de um ou mais sintomas de uma determinada doença, transtorno ou condição são reduzidos (por exemplo, intensidade, gravidade, etc.) e/ou frequência. Para fins de clareza, um retardo no início de um sintoma específico é considerado uma forma de reduzir a frequência deste sintoma.

[0056] ***Agente Terapêutico***: Conforme usado no presente documento, o termo "agente terapêutico" refere-se a qualquer agente que tem um efeito terapêutico e/ou provoca um efeito biológico e/ou farmacológico desejado quando administrado a um indivíduo.

[0057] ***Quantidade Terapeuticamente Eficaz***: Conforme usado no presente documento, significa uma quantidade que produz o efeito desejado para o qual ela é administrada. Em algumas modalidades, o termo refere-se a uma quantidade que é suficiente, quando administrada a uma população que sofre ou é suscetível a uma doença, transtorno e/ou condição de acordo com um regime de dosagem terapêutica,

para tratar a doença, transtorno e/ou condição. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é aquela que reduz a incidência e/ou gravidade e/ou retarda o início de um ou mais sintomas da doença, transtorno e/ou condição. Aqueles versados na técnica apreciarão que o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" não requer, na verdade, que um tratamento bem sucedido seja alcançado em um indivíduo particular. Em vez disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser aquela quantidade que fornece uma determinada resposta farmacológica desejada em um número significativo de indivíduos quando administrada a pacientes que precisam de tal tratamento. Em algumas modalidades, referência a uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma referência a uma quantidade medida em um ou mais tecidos específicos (por exemplo, um tecido afetado pela doença, transtorno ou condição) ou fluidos (por exemplo, sangue, saliva, soro, suor, lágrimas, urina, etc.). Aqueles versados na técnica apreciarão que, em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou terapia particular pode ser formulada e/ou administrada em uma dose única. Em algumas modalidades, um agente terapeuticamente eficaz pode ser formulado e/ou administrado em uma pluralidade de doses, por exemplo, como parte de um regime de dosagem.

[0058] ***Tratamento***: Conforme usado no presente documento, o termo "tratamento" (também "tratar" ou "tratando") refere-se a qualquer administração de uma terapia que alivia, melhora, livra, inibe, retarda o início, reduz a gravidade parcial ou completamente e/ou reduz a incidência de um ou mais sintomas, características e/ou causas de uma determinada doença, transtorno e/ou condição. Em algumas modalidades, tal tratamento pode ser de um indivíduo que não exibe sinais da doença, transtorno e/ou condição relevante e/ou um indivíduo que exibe apenas sinais precoces da doença, transtorno e/ou condição. Alternativa ou adicionalmente, tal tratamento pode ser de um indivíduo que

exibe um ou mais sinais estabelecidos da doença, transtorno e/ou condição relevante. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um indivíduo que foi diagnosticado como sofrendo da doença, transtorno e/ou condição relevante. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um indivíduo conhecido por ter um ou mais fatores de suscetibilidade que são estatisticamente correlacionados a um aumento do risco de desenvolvimento da doença, transtorno e/ou condição relevante.

Descrição Detalhada de Determinadas Modalidades

Inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1)

[0059] O inibidor de ativador de plasminogênio (PAI-1) é uma proteína inibidora de serina protease (serpina) codificada pelo gene SERPINE 1. O PAI-1 é originalmente conhecido por seu envolvimento na manutenção do equilíbrio homeostático do corpo, uma vez que é o principal inibidor de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) e uroquinase (uPA). Também foi relatado que o PAI-1 elevado está associado à fibrose de órgãos e doenças em vários sistemas de órgãos (por exemplo, coração, pulmão, fígado, rim e pele).

[0060] A presente invenção, em algumas modalidades, abrange o reconhecimento de que os inibidores de PAI-1 podem ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de condições dermatológicas, tais como cabelos grisalhos, esclerodermia, queloides, etc. Embora o ciclo de crescimento e a fisiologia dos cabelos sejam bem conhecidos e compreendidos, atualmente não há técnicas eficazes de prevenção ou tratamento para os cabelos grisalhos. Em algumas modalidades, os métodos e/ou composições fornecidos fornecem terapia direcionada. Por exemplo, em algumas modalidades, os métodos e composições fornecidos fornecem terapias surpreendentemente eficazes que compreendem um ou mais inibidores de PAI-1. Sem desejar estar limitado por qualquer teoria em particular, é proposto que, em algumas modalidades,

a administração de um inibidor de PAI-1 conforme descrito no presente documento pode estimular as células-tronco do folículo capilar (Hair Follicle Stem Cells, HFSC), e tal estimulação pode contribuir para o tratamento ou prevenção de cabelos grisalhos.

[0061] Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições fornecidos podem ser ou compreender emulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições podem ser ou compreender macroemulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições podem ser ou compreender nanoemulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições fornecidos compreendem uma terapia ou tratamento combinado em que, por exemplo, em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser administradas em combinação com um ou mais tratamentos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais tratamentos adicionais são ou compreendem outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas (por exemplo, um ou mais inibidores de PAI ou outros agentes), tais como agentes terapêuticos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos.

Doenças, Transtornos e Condições

[0062] A presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir determinadas doenças, transtornos e/ou condições dermatológicas. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir doenças, transtornos ou condições associadas ao nível epidérmico e/ou dérmico da pele.

[0063] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir um ou mais DE cabelos grisalhos, queloides, esclerodermia, doença de Raynaud (ou fenômeno de Raynaud) e/ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir cabelos grisalhos.

Cabelos Grisalhos

[0064] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir uma condição dermatológica. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para tratar e/ou prevenir cabelos grisalhos.

[0065] As terapias atuais para cabelos grisalhos incluem, porém sem limitações, fotoprotetores, tal como cloreto de cinamidopropiltrimônio, e nanopartículas lipídicas sólidas como transportadores para bloqueadores de UV, suplementação oral com l-cistina e l-metionina e melatonina tópica. O tratamento ou solução mais comumente usada para cabelos grisalhos precoce é o uso de tinturas capilares temporárias. As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas individualmente e/ou em combinação com estas terapias que são usadas para tratar os sintomas e/ou causas de cabelos grisalhos para o tratamento de cabelos grisalhos.

[0066] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para o tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos são formuladas em uma suspensão.

[0067] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento para o tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos são formuladas em uma suspensão, uma espuma, um creme, um linimento, uma loção, um gel, um xampu, um condicionador, etc.

[0068] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento para o tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos são administradas localmente em um local afetado (por exemplo, couro cabeludo, folículo capilar, rosto, pescoço, costas, braços, tórax, etc.).

[0069] A administração das composições e/ou formulações descritas pode ser através de qualquer uma de muitas vias. Em algumas mo-

dalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é oral. Em algumas modalidades, a administração é através de uma injeção.

[0070] Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição local.

[0071] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma suspensão, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0072] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma composição de nanopartículas ou uma composição de nanoemulsão ou uma composição de emulsão ou uma formulação de espuma ou uma formulação de creme ou um óleo ou uma formulação de loção ou um gel ou um xampu ou um condicionador em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de cabelos grisalhos de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

Queloides

[0073] Queloides são tecido cicatricial proliferado que se forma no local de uma lesão cutânea. Em um exemplo específico, o local de uma

lesão cutânea é uma incisão cirúrgica ou um local de trauma. Ao contrário das cicatrizes hipertróficas, as quais são cicatrizes elevadas, os queloides crescem além dos limites da ferida original. Os queloides resultam de um crescimento excessivo de tecido de granulação ou colágeno tipo 3 no local da lesão cutânea. Queloides podem ser lesões firmes e elásticas. Em algumas modalidades, os queloides podem ser nódulos fibrosos brilhantes. Embora sejam de crescimento benigno e não contagiosos, os queloides podem, algumas vezes, ser acompanhados de dor, coceira e podem afetar os movimentos da pele. Estima-se que 15 % dos Afro-Americanos e Hispânicos têm queloides.

[0074] Embora não haja um tratamento eficaz, as terapias atuais para queloides incluem terapia de pressão, cobertura de gel de silicone, acetonida de triancinolona intralesional (TAC), criocirurgia, radiação, terapia a laser, IFN, 5-FU, altas doses de oxigênio usando oxigenoterapia hiperbárica (OHB), crioterapia e excisão cirúrgica, bem como uma infinidade de extratos e agentes tópicos. A forma de tratamento mais comum atualmente é a excisão cirúrgica. No entanto, o melhor tratamento é a prevenção em pacientes com predisposição conhecida. As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas individualmente e/ou em combinação com estas terapias que são usadas para tratar os sintomas e/ou causas de queloides para o tratamento de queloides.

[0075] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para tratamento e/ou prevenção de queloides são formuladas em uma suspensão.

[0076] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para tratamento e/ou prevenção de queloides são formuladas em uma suspensão, uma espuma, um creme, um linimento, uma loção, um gel, um xampu, um condicionador, etc.

[0077] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para

tratamento e/ou prevenção de queloides são administradas localmente em um local afetado (por exemplo, couro cabeludo, folículo capilar, rosto, pescoço, costas, braços, tórax, etc.).

[0078] A administração das composições e/ou formulações descritas pode ser através de qualquer uma de muitas vias. Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é oral. Em algumas modalidades, a administração é através de uma injeção.

[0079] Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição local.

[0080] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma suspensão, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de

74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0081] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma composição de nanopartículas ou uma composição de nanoemulsão ou uma composição de emulsão ou uma formulação de espuma ou uma formulação de creme ou óleo ou uma formulação de loção ou um gel ou um xampu ou um condicionador em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queloides de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

Esclerodermia

[0082] A esclerodermia ou esclerose sistêmica, é geralmente considerada uma doença autoimune sistêmica crônica caracterizada, dentre outras coisas, por fibrose ou endurecimento, alterações vasculares e autoanticorpos.

[0083] Em algumas modalidades, a esclerodermia também é considerada uma doença do tecido conjuntivo geralmente caracterizada por um acúmulo excessivo de proteínas da matriz extracelular na pele e órgãos internos, lesão vascular e anormalidades imunes.

[0084] Acredita-se que muitas das manifestações clínicas da doença envolvam uma regulação inadequada da remodelação vascular. Um dos primeiros sintomas da esclerodermia é a lesão microvascular. Acredita-se que esta lesão microvascular cause um aumento da ativação de células endoteliais. Acredita-se que as células endoteliais ativadas expressem moléculas de adesão, resultando em permeabilidade capilar alterada, permitindo a migração de células inflamatórias através do endotélio e a retenção na parede do vaso. Acredita-se que a ativação imune contribua para a ativação endotelial sustentada, a qual resulta em degradação das células endoteliais. Acredita-se que este processo contribua para a perda de elasticidade e estreitamento dos vasos comumente observados em pacientes com esclerodermia. Além disso, acredita-se que a lesão microvascular contribui para infiltrados perivasculares de células mononucleares na derme, que se acredita contribuir para a ativação de fibroblastos e muitos dos sintomas associados à esclerodermia. À medida que a fibrose aumenta, a permeabilidade diminui. Como um resultado, torna-se mais difícil para os anticorpos penetrarem nos tecidos doentes. Portanto, a afinidade dos anticorpos anti-CCL2 torna-se particularmente importante para manter os anticorpos localizados.

[0085] Acredita-se que muitas das manifestações clínicas da doença geralmente envolvem a regulação inadequada de fibroblastos. A principal função dos fibroblastos é manter a integridade estrutural dos tecidos conjuntivos, secretando continuamente precursores da matriz extracelular. Os fibroblastos fornecem uma rede estrutural (estroma) para muitos tecidos, desempenham um papel importante na cicatrização de feridas e são as células mais comuns do tecido conjuntivo em animais. Os fibroblastos são morfologicamente heterogêneos com diversas aparências, dependendo de sua localização e atividade.

[0086] Há duas formas principais de esclerodermia: esclerose/esclerodermia sistêmica limitada e esclerose/esclerodermia sistêmica difusa. Na esclerodermia cutânea limitada, a fibrose da pele geralmente está confinada à área. Pacientes com esclerodermia cutânea limitada normalmente apresentam comprometimento vascular. A fibrose cutânea e orgânica geralmente progride lentamente em pacientes com esclerodermia limitada. Pacientes com esclerodermia difusa geralmente apresentam fibrose de pele e órgãos que progride mais rapidamente do que na esclerodermia limitada e/ou inflamação disseminada e/ou envolvimento de órgãos internos mais grave do que é observado na esclerodermia limitada.

[0087] Em geral, acredita-se que a doença pulmonar intersticial que resulta em fibrose pulmonar é a principal causa de mortes relacionadas à esclerodermia (Ludwicka-Bradley, A. *et al*. Coagulation and Autoimmunity in Scleroderma Interstitial Lung Disease. *Semin Arthritis Rheum*, 412, 212-22, 2011). Complicações adicionais que resultam em mortes relacionadas à esclerodermia incluem, porém sem limitações, câncer, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, insuficiência renal e má absorção ou qualquer combinação dos mesmos.

[0088] A esclerodermia é mais comumente diagnosticada pela ins-

peção dos sintomas cutâneos. Os testes para diagnóstico incluem, porém sem limitações, inspeção visual e/ou manual da pele, teste de pressão arterial, raios X de tórax, tomografia computadorizada do pulmão, ecocardiograma, urinálise, biópsia de pele e testes de sangue, incluindo teste de anticorpo antinuclear, teste de anticorpo antitopoisomerase, teste de anticorpo anticentrômero, teste de anticorpo anti-U3, teste de anticorpo anti-RNA, outros tipos de testes de anticorpos, taxa de sedimentação de eritrócitos e fator reumatoide. Atualmente, não há cura conhecida para a esclerodermia. Os tratamentos administrados se destinam a tratar os sintomas da doença. Os tratamentos incluem Antagonistas do Receptor de Angiotensina II, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ACE), AINEs, Inibidores de COX-2, Analgésicos, Corticosteroides de Baixa Dose, Narcóticos, Antiácidos, Bloqueadores H2, Inibidores da Bomba de Prótons, Agentes Procinéticos, Agonistas de Somatostatina, Prostagióticos, Treprostinil, Iloproste, Antagonistas do Receptor de Endotelina, Agonista do Receptor IP, Inibidores de Fosfosdiesterase de tipo 5 (PDE5), Agentes Antifibróticos, Inibidores de Tirosina Quinase, Imunossupressores, Agentes alquilantes, Pilocarpina e combinações dos mesmos.

[0089] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para o tratamento e/ou prevenção de esclerodermia são formuladas em uma suspensão.

[0090] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para o tratamento e/ou prevenção de esclerodermia são formuladas em uma suspensão, uma espuma, um creme, um linimento, uma loção, um gel, um xampu, um condicionador, etc.

[0091] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para tratamento e/ou prevenção de esclerodermia são administradas localmente em um local afetado (por exemplo, couro cabeludo, folículo capilar, rosto, pescoço, costas, braços, tórax, etc.).

[0092] A administração das composições e/ou formulações descritas pode ser através de qualquer uma de muitas vias. Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é oral. Em algumas modalidades, a administração é através de uma injeção.

[0093] Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, administração alcança distribuição local.

[0094] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma suspensão em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %,

cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0095] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma composição de nanopartículas ou uma composição de nanoemulsão ou uma composição de emulsão ou uma formulação de espuma ou uma formulação de creme ou um óleo ou uma formulação de loção ou um gel ou um xampu ou um condicionador em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de esclerodermia de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

Fenômeno de Raynaud

[0096] O fenômeno de Raynaud ou doença de Raynaud é uma condição vasoespástica dos dedos das mãos e dos pés. Normalmente, em resposta ao frio ou estresse emocional, a pele dos dedos fica descolorida (branca, azul e/ou vermelha, geralmente nesta sequência) e dolorida. A doença de Raynaud grave pode resultar em necrose da pele e, finalmente, dos dedos das mãos e/ou dos pés, resultando em "autoamputação". As unhas dos pacientes de Raynaud podem se tornar quebradiças. Esta condição está frequentemente associada a doenças do tecido conjuntivo, tais como esclerodermia e/ou artrite reumatoide.

[0097] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas individualmente e/ou em combinação com outros agentes que são usados para tratar os sintomas e/ou causas do fenômeno de Raynaud para o tratamento do fenômeno de Raynaud. Em algumas modalidades, tais agentes incluem bloqueadores do canal de cálcio (por exemplo, nifedipina, etc.), alfa bloqueadores (por exemplo, hidralazina, etc.), nitroglicerina, antagonistas do receptor de angiotensina II (por exemplo, losartana, etc.), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina, etc.), trinitrato de glicerila, tadalafil, extrato de Ginkgo biloba, SLx-2101, Erva de São João, fasudil, cilostazol, iloproste, relaxina, treprostinil dietanolamina, sildenafil, atorvastatina, imatinibe/mesilato, treprostinil dietanolamina e/ou combinações dos mesmos.

[0098] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para o tratamento e/ou prevenção da doença de Raynaud são formuladas em uma suspensão.

[0099] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento para tratamento e/ou prevenção da doença de Raynaud são formuladas em uma suspensão, uma espuma, um creme, um linimento, uma loção, um gel, um xampu, um condicionador, etc.

[0100] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento para o tratamento e/ou prevenção da doença de Raynaud são administradas localmente em um local afetado (por exemplo, nariz, lábios, orelhas, mamilos, dedos das mãos, pés, couro cabeludo, rosto, pescoço, costas, braços, tórax, etc.).

[0101] A administração das composições e/ou formulações descritas pode ser através de qualquer uma de muitas vias. Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é oral. Em algumas modalidades, a administração é através de uma injeção.

[0102] Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição local.

[0103] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma suspensão, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %,

cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0104] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma composição de nanopartículas ou uma composição de nanoemulsão ou uma composição de emulsão ou uma formulação de espuma ou uma formulação de creme ou um óleo ou uma formulação de loção ou um gel ou um xampu ou um condicionador em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas do fenômeno de Raynaud de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de

74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

Inibidores de PAI-1

[0105] Os inibidores de PAI-1 podem ser usados para tratar ou prevenir condições médicas ou doenças associadas à superexpressão de PAI-1. Os inibidores de PAI-1 podem ser anticorpos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas, ácidos nucleicos, lipídios, carboidratos, pequenas moléculas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos ou quaisquer combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 é um siRNA. Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 é um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 é um composto de benzopirano.

[0106] Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 pode ser uma pequena molécula. Por exemplo, o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetoxi)acetil]amino benzoico. Em outro exemplo, o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino} benzoico. A Tabela 1 abaixo lista os inibidores de PAI-1 exemplificativos.

Tabela de inibidores de PAI-1 exemplificativos

Nome Químico	Fórmula Molecular	Peso Molecular
Ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetoxi)acetil]amino benzoico	$C_{21}H_{17}ClN_2O_6$	428,82
Ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino} benzoico	$C_{19}H_{13}ClN_2O_5$	384,77

Composições e Formulações

[0107] Conforme observado no presente documento, a presente invenção fornece e/ou usa composições que compreendem um ou mais

inibidores de PAI-1 para administração. Em algumas modalidades, a administração é em combinação com condicionamento da pele por microagulhas (Microneedle Skin Conditioning, MSC). Em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser formuladas para distribuição tópica e/ou transdérmica (por exemplo, como loções, cremes, linimentos, pomadas, pós, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser ou incluir uma nanoemulsão. Em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser ou incluir uma macroemulsão.

[0108] As composições de nanopartículas são úteis em uma variedade de contextos e provaram ser particularmente úteis e/ou eficazes no contexto de aplicações médicas, incluindo administração de agentes terapêuticos (por exemplo, inibidores de PAI-1) a pacientes que precisam dos mesmos. As composições de nanopartículas provaram ser particularmente úteis e/ou eficazes no contexto da administração tópica de agentes terapêuticos (consulte, por exemplo, pedido de patente PCT número US06/46236, depositado em 1 de dezembro de 2006, publicado como documento WO 08/045107 em 17 de abril, 2008, e intitulado "BOTULINUM NANOEMULSIONS"; pedido de patente PCT número US07/86018, depositado em 30 de novembro de 2007, publicado como documento WO 08/070538 em 12 de junho de 2008 e intitulado "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES"; e/ou pedido de patente PCT número PCT US09/48972, depositado em 26 de junho de 2009, publicado como documento WO 09/158687 em 30 de dezembro de 2009 e intitulado "DERMAL DELIVERY"; os conteúdos de todos os quais são incorporados ao presente documento a título de referência)

[0109] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas fornecidas têm componentes particulares e/ou quantidades relativas de componentes, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas fornecidas têm

atributos estruturais e/ou funcionais particulares que os distinguem e/ou os definem. Em algumas modalidades, atributos exemplificativos (por exemplo, atributos físicos, estruturais e/ou funcionais) que foram associados a composições de nanopartículas em geral são descritos nos parágrafos a seguir. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas fornecidas têm um ou mais destes atributos. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas fornecidas não têm nenhum destes atributos.

[0110] Em geral, uma composição de nanopartículas é qualquer composição que inclui pelo menos uma nanopartícula. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas compreendem pelo menos um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido (por exemplo, inibidor de PAI-1). Um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido pode ser encapsulado ou completamente envolvido por uma ou mais nanopartículas; associado à interface de nanopartículas; e/ou adsorvido sobre a superfície externa de uma ou mais nanopartículas. Um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido pode ou não ser covalentemente ligado às nanopartículas e/ou composições de nanopartículas; um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido pode ou não ser ligado a nanopartículas e/ou composições de nanopartículas através de forças de adsorção. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas compreendem nanopartículas vazias (por exemplo, nanopartículas que não contêm quaisquer agentes terapêuticos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos).

[0111] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, as composições de nano-

partículas são uniformes. Por exemplo, em algumas modalidades, a diferença entre o diâmetro mínimo e o diâmetro máximo das nanopartículas em uma composição de nanopartículas não excede aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm ou aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, aproximadamente 70 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 50 nm ou menos nm.

[0112] Em algumas modalidades, as partículas nas composições de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) que são menores do que cerca de 1000 nm, cerca de 600 nm, cerca de 550 nm, cerca de 500 nm, cerca de 450 nm, cerca de 400 nm, cerca de 350 nm, cerca de 300 nm, cerca de 250 nm, cerca de 200 nm, cerca de 150 nm, cerca de 130 nm, cerca de 120 nm, cerca de 115 nm, cerca de 110 nm, cerca de 100 nm, cerca de 90 nm, cerca de 80 nm, cerca de 50 nm ou menos.

[0113] Em algumas modalidades, as partículas nas composições de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) dentro da faixa de cerca de 10 nm e cerca de 600 nm. Em algumas modalidades, as partículas dentro das composições de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) dentro da faixa de cerca de 10 nm a cerca de 300 nm, cerca de 10 nm a cerca de 200 nm, cerca de 10 nm a cerca de 150 nm, cerca de 10 nm a cerca de 130 nm, cerca de 10 nm a cerca de 120 nm, cerca de 10 nm a cerca de 115 nm, cerca de 10 nm a cerca de 110 nm, cerca de 10 nm a cerca de 100 nm ou cerca de 10 nm a cerca de 90 nm. Em algumas modalidades, as partículas nas composições de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) na faixa de 1

nm a 1000 nm, 1 nm a 600 nm, 1 nm a 500 nm, 1 nm a 400 nm, 1 nm a 300 nm, 1 nm a 200 nm, 1 nm a 150 nm, 1 nm a 120 nm, 1 nm a 100 nm, 1 nm a 75 nm, 1 nm a 50 nm ou 1 nm a 25 nm. Em algumas modalidades, as partículas nas composições de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) de 1 nm a 15 nm, 15 nm a 200 nm, 25 nm a 200 nm, 50 nm a 200 nm ou 75 nm a 200 nm.

[0114] Em algumas modalidades, a distribuição total de partículas é abrangida dentro da faixa especificada de tamanho de diâmetro de partícula. Em algumas modalidades, menos de 50 %, 25 %, 10 %, 5 % ou 1 % da distribuição total de partículas está fora da faixa especificada de tamanhos de diâmetro de partícula. Em algumas modalidades, menos de 1 % da distribuição total das partículas está fora da faixa especificada de tamanhos de diâmetro de partícula. Em determinadas modalidades, a composição de nanopartículas está substancialmente livre de partículas que têm um diâmetro maior do que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm. Em algumas modalidades, menos de 50 %, 25 %, 10 %, 5 % ou 1 % da distribuição total de partículas tem diâmetros maiores do que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm.

[0115] Em algumas modalidades, as partículas nas composições de nanopartículas têm um tamanho médio de partícula abaixo de cerca de 600 nm, cerca de 550 nm, cerca de 500 nm, cerca de 450 nm, cerca de 400 nm, cerca de 350 nm, cerca de 300 nm, cerca de 250 nm, cerca de 200 nm, cerca de 150 nm, cerca de 130 nm, cerca de 120 nm, cerca de 115 nm, cerca de 110 nm, cerca de 100 nm, cerca de 90 nm ou cerca de 50 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio de partícula está dentro da faixa de cerca de 10 nm e cerca de 300 nm, cerca de 50 nm e cerca de 250, cerca de 60 nm e cerca de 200 nm, cerca de 65 nm e cerca de 150 nm ou cerca de 70 nm e cerca de 130 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio das partículas é de cerca de 80 nm e

cerca de 110 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio das partículas é a cerca de 90 nm a cerca de 100 nm.

[0116] Em algumas modalidades, a maioria das partículas nas composições de nanopartículas têm diâmetros abaixo de um tamanho especificado ou dentro de uma faixa especificada. Em algumas modalidades, a maioria é mais de 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % ou mais das partículas na composição.

[0117] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 600 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas nas composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 600 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 600 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 600 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 600 nm.

[0118] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 500 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas em composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 500 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 500 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 500 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 500 nm.

[0119] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 400 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas em composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 400 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 400 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 400 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 400 nm.

[0120] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 300 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas em composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 300 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 300 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 300 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 300 nm.

[0121] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 200 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas em composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 200 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 200 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %,

0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 200 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 200 nm.

[0122] Em algumas modalidades, as composições fornecidas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 150 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas nas composições fornecidas têm um diâmetro maior do que 150 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 150 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 150 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas nas composições fornecidas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 150 nm.

[0123] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são substancialmente isentas de partículas que têm um diâmetro maior do que 120 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50 % das nanopartículas em composições de nanopartículas têm um diâmetro maior do que 120 nm. Em algumas modalidades, menos de 25 % das partículas têm um diâmetro maior do que 120 nm. Em algumas modalidades, menos de 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % ou menos das partículas têm um diâmetro maior do que 120 nm. Além disso, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições de nanopartículas têm diâmetros na faixa de 10 nm e 120 nm.

[0124] Em algumas modalidades, a maioria das partículas as partículas em uma composição fornecida têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 150 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm

e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 100 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 70 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 60 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 50 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição fornecida tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 30 nm.

[0125] Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nano-

partículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 100 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros entre 20 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 70 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 60 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 50 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição de nanopartículas tem diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 30 nm.

[0126] Em algumas modalidades, cerca de 50 % das nanopartículas em uma composição de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90 % das nanopartículas em uma composição de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90 %

das nanopartículas em uma composição de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95 % das nanopartículas em uma composição de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95 % das nanopartículas em uma composição de nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95 % das partículas em uma composição fornecida têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 150 nm.

[0127] Em algumas modalidades, cerca de 50 % do volume agregado de todas as nanopartículas em uma composição de nanopartículas compreende ou consiste em nanopartículas que têm diâmetros entre 10 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90 % do volume agregado de todas as nanopartículas em uma composição de nanopartículas compreende ou consiste em nanopartículas que têm diâmetros entre 10 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95 % do volume agregado de todas as nanopartículas em uma composição de nanopartículas compreende ou consiste em nanopartículas que têm diâmetros entre 10 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95 % do volume agregado de todas as nanopartículas em uma composição de nanopartículas compreende ou consiste em nanopartículas que têm diâmetros entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% do volume agregado de todas as partículas em uma composição fornecida compreende ou consiste em nanopartículas que têm diâmetros entre 10 nm e 150 nm.

[0128] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são ou compreendem emulsões ou dispersões. Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são dispersões "óleo em água" (isto é, dispersões nas quais partículas oleosas estão dispersas

dentro de um meio de dispersão aquoso); em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são dispersões "água em óleo" (ou seja, dispersões nas quais partículas aquosas estão dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso).

[0129] Em algumas modalidades, as composições fornecidas não requerem solventes tóxicos. Em contraste, muitas estratégias convencionais para induzir à formação de nanopartículas em uma composição usam solventes tóxicos (tipicamente orgânicos). Em algumas modalidades, as composições fornecidas não requerem polímeros. Em contraste, muitas estratégias convencionais para preparar composições que contêm estruturas de nanopartículas requerem polímeros.

[0130] Em algumas modalidades, as composições fornecidas têm melhor absorção tecidual e/ou melhor biocompatibilidade do que outras composições de nanopartículas. Por exemplo, em algumas modalidades, as composições fornecidas têm melhor absorção tecidual e/ou melhor biocompatibilidade do que composições de nanopartículas que não são uniformes, que usam um ou mais solventes tóxicos (por exemplo, orgânicos) e/ou que usam um ou mais polímeros.

[0131] Em algumas modalidades, as composições de nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, uma composição de nanopartículas estável é aquela para a qual o tamanho médio de partícula, o tamanho máximo de partícula, a faixa de tamanhos de partícula e/ou a distribuição de tamanhos de partícula (ou seja, a porcentagem de partículas acima de um tamanho designado e/ou fora de uma faixa de tamanhos designada) é mantida durante um período de tempo. Em algumas modalidades, o período de tempo é de pelo menos cerca de uma hora; em algumas modalidades, o período de tempo é de cerca de 5 horas, cerca de 10 horas, cerca de um 1 dia, cerca de uma 1 semana, cerca de duas 2 semanas, cerca de um 1 mês, cerca de dois 2 meses, cerca de três 3 meses, cerca de quatro 4 meses, cerca de cinco 5 meses,

cerca de seis 6 meses, cerca de oito 8 meses, cerca de dez 10 meses, cerca de doze 12 meses, cerca de vinte e quatro 24 meses ou mais. Em algumas modalidades, o período de tempo está dentro do intervalo de cerca de um 1 dia a cerca de vinte e quatro 24 meses, cerca de duas 2 semanas a cerca de doze 12 meses, cerca de dois 2 meses a cerca de cinco 5 meses, etc. Por exemplo, se uma população de partículas em uma nanoemulsão for submetida a armazenamento prolongado, variações de temperatura e/ou variações de pH, a maioria das nanopartículas na população e mantém um diâmetro dentro de uma faixa determinada (ou seja,, por exemplo, entre aproximadamente 10 nm e cerca de 120 nm), a composição de nanopartículas é estável. Para algumas destas populações, a maioria é mais do que cerca de 50 %, cerca de 60 %, cerca de 70 %, cerca de 80 %, cerca de 90 %, cerca de 95 %, cerca de 96 %, cerca de 97 %, cerca de 98 %, cerca de 99 %, cerca de 99,5 %, cerca de 99,6 %, cerca de 99,7 %, cerca de 99,8 %, cerca de 99,9 % ou mais do que cerca de 99,9 % em pura. Em algumas modalidades, onde uma composição de nanopartículas compreende pelo menos um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido, a composição de nanopartículas é considerada estável se a concentração do agente terapêutico e/ou agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido (por exemplo, Inibidores de PAI-1) é mantida na composição durante o período de tempo designado sob um conjunto designado de condições.

[0132] Conforme descrito no presente documento, as composições fornecidas são úteis em várias aplicações cosméticas e/ou médicas. Tais composições podem ser administradas a um indivíduo através de qualquer via apropriada, conforme pode ser prontamente determinado por aqueles versados na técnica para a doença, transtorno ou condição de interesse. Em algumas modalidades, as vias que podem ser usadas podem incluir uma ou mais de administração oral (PO), intravenosa (IV),

intramuscular (IM), intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutânea (SQ), intraventricular, transdérmica, interdermal, intradérmica, retal (PR), vaginal, intraperitoneal (IP), intragástrica (IG), tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.), mucosal, intranasal, bucal, entérica, vítrea e/ou sublingual; através de instilação intratraqueal, instilação brônquica e/ou inalação; como um spray oral, spray nasal e/ou aerossol e/ou através de um cateter na veia portal; e/ou combinações de qualquer um dos anteriores. Na maioria das modalidades, conforme descrito no presente documento, a administração será tópica, parentérica ou oral.

[0133] As formulações das composições fornecidas podem ser preparadas por meio de qualquer método apropriado, conforme será compreendido na técnica. Em geral, tais métodos preparatórios incluem uma etapa de manter uma composição fornecida em associação com um ou mais excipientes e, então, se necessário e/ou desejável, moldar e/ou embalar em uma forma apropriada para administração, por exemplo, como ou em uma unidade de dose única ou múltipla.

[0134] Em algumas modalidades, as composições podem ser preparadas, embaladas e/ou vendidas a granel, como uma dose unitária única e/ou como uma pluralidade de doses únicas unitárias. Conforme usado no presente documento, uma "dose unitária" é uma quantidade distinta de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade predeterminada da composição fornecida. A quantidade de uma composição fornecida geralmente é igual à dosagem da composição fornecida que seria administrada a um indivíduo e/ou uma porção conveniente de tal dosagem tal como, por exemplo, metade ou um terço de tal dosagem.

[0135] Em algumas modalidades, excipientes adequados para uso em composições (por exemplo, composições farmacêutica e/ou cosme-

ticamente aceitáveis) podem, por exemplo, incluir um ou mais excipientes, tais como solventes, meios de dispersão, meios de granulação, diluentes ou outros carreadores líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos e/ou emulsificantes, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes de tamponamento e assim por diante, conforme adequado para a forma de dosagem particular desejada. Em algumas modalidades, excipientes tais como manteiga de cacau e/ou ceras para supositório, agentes corantes, agentes de revestimento, adoçantes, flavorizantes e/ou agentes aromatizantes podem ser usados. *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edição, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; no presente documento incorporado a título de referência) descreve diversos excipientes usados na formulação de composições farmacêuticas e técnicas conhecidas para sua preparação.

[0136] Em algumas modalidades, um excipiente apropriado (por exemplo, um excipiente farmacêutica e/ou cosmeticamente aceitável) é pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, pelo menos 99 % ou 100 % em puro. Em algumas modalidades, um excipiente é aprovado pela United States Food and Drug Administration. Em algumas modalidades, um excipiente é de grau farmacêutico. Em algumas modalidades, um excipiente atende aos padrões da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), da Farmacopeia Europeia (EP), da Farmacopeia Britânica e/ou de outra Farmacopeia Internacional.

[0137] Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formuladas como um creme, linimento, pomada, óleo, espuma, spray, loção, líquido, pó, loção espessante ou gel (por exemplo, formulado para administração transdérmica, conforme descrito no presente docu-

mento). Exemplos particulares de tais formulações podem ser preparados, por exemplo, como produtos de formulação cosmética, tais como suavizantes para a pele, emulsões tipo loção nutricional, loções de limpeza, cremes de limpeza, leites para a pele, loções emolientes, cremes de massagem, cremes emolientes, bases para maquiagem, embalagens faciais ou géis faciais, formulações de limpeza, tais como xampus, enxaguantes, produtos de limpeza corporal, tônicos capilares ou sabonetes ou composições dermatológicas, tais como loções, pomadas, géis, cremes, linimentos, emplastros, desodorantes ou sprays.

[0138] A presente invenção abrange o reconhecimento de que as tecnologias de emulsão podem conferir benefícios de estabilização para agentes de interesse, incluindo para inibidores de PAI-1, conforme descrito no presente documento. Além disso, as emulsões, tanto macro quanto nano, podem ser usadas para preparar formulações para administração de inibidores de PAI-1 como tratamento para condições dermatológicas. Em algumas modalidades particulares, as formulações podem ser formulações tópicas. Em algumas modalidades particulares, as formulações podem ser formulações injetáveis. Em algumas modalidades particulares, as formulações podem ser formulações orais.

[0139] Em algumas modalidades, as composições fornecidas compreendem as composições de nanoemulsão fornecidas. Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formulações de creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem composições de nanoemulsão. Em algumas modalidades, as composições compreendem composições de nanoemulsão fornecidas, mas não são formulações de creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as composições adequadas são formuladas em cremes e/ou loções, mas não compreendem uma composição de nanoemulsão.

[0140] Em algumas modalidades, as composições fornecidas compreendem uma mistura de uma composição de nanoemulsão fornecida e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, para administração tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.).

Emulsões

[0141] Em algumas modalidades, são fornecidas no presente documento tecnologias surpreendentemente eficazes para a administração e distribuição de inibidores de PAI-1. Em algumas modalidades, a presente invenção ensina formulações e composições tópicas, orais e/ou injetáveis de tais inibidores de PAI-1 para várias condições dermatológicas, incluindo cabelos grisalhos. Em algumas modalidades, a presente invenção ensina métodos de tratamento e/ou prevenção de uma ou mais condições dermatológicas por meio da administração de formulações e/ou composições de inibidor de PAI-1 a um indivíduo que precisa das mesmas. Em algumas modalidades, as formulações e/ou composições compreendem emulsões.

[0142] Além disso, a presente invenção reconhece que foi demonstrado que determinadas tecnologias de nanoemulsão líquida conferem atributos de distribuição transdérmica notáveis, mesmo para moléculas muito grandes, tais como botulina e/ou agentes de anticorpos. Consulte, por exemplo, Publicação de Patente Norte-Americana N° 2012/0328701, Publicação de Patente Norte-Americana N° 2012/0328702, 8.318.181 e Patente Norte-Americana N° 8.658.391, cujas descrições são incorporadas ao presente documento a título de referência na íntegra. Estas nanoemulsões líquidas são muito superiores à distribuição de nanopartículas sólidas de fármacos, particularmente a distribuição transdérmica de fármacos em que, conforme observado por Gomaa, as nanopartículas sólidas não podem penetrar na pele, mas

apenas se acumulam nos folículos capilares. Estas nanoemulsões líquidas também são estáveis por pelo menos 34 meses, o que as torna comercialmente viáveis a partir desta perspectiva.

Macroemulsões

[0143] Em algumas modalidades, a presente invenção usa composições de macroemulsão que compreendem inibidores de PAI-1 que são particularmente eficazes e/ou úteis para fins terapêuticos de condições dermatológicas, por exemplo, cabelos grisalhos. Em algumas modalidades, composições de macroemulsão particulares são particularmente eficazes e/ou úteis para administração tópica, oral e/ou injetável de inibidores de PAI-1 a um indivíduo que precisa dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições de macroemulsão podem compreender um ou mais inibidores de PAI-1.

[0144] Em algumas modalidades, uma macroemulsão pode ser formulada em uma composição adequada para administração tópica na pele. Em algumas modalidades, uma composição adequada para administração tópica pode ser uma loção, creme, pó, pomada, linimento, gel ou gotas.

[0145] Em algumas modalidades, as formulações de macroemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, Span 65, polissorbato 80, metilparabeno e propilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de macroemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, Span 65 e polissorbato 80.

[0146] Em algumas modalidades, as composições fornecidas compreendem uma mistura de uma composição de macroemulsão fornecida e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção compreendem uma mistura de uma composição de macroemulsão fornecida e/ou uma solução salina.

[0147] Em algumas modalidades, as composições fornecidas compreendem composições de macroemulsão que compreendem um ou mais inibidores de PAI-1. Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formulações de creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem composições de macroemulsão. Em algumas modalidades, as composições compreendem composições de macroemulsão fornecidas, mas não são formulações de creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as composições adequadas são formuladas em cremes e/ou loções, mas não compreendem uma composição de macroemulsão.

[0148] Em algumas modalidades, as composições fornecidas compreendem uma mistura de uma composição de macroemulsão fornecida e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, para administração tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.).

[0149] Em algumas modalidades, uma macroemulsão pode ser formulada em uma composição adequada para administração tópica. Em algumas modalidades, uma composição adequada para administração tópica pode ser uma loção, creme, pó, pomada, linimento, gel ou gotas. Em algumas modalidades, uma macroemulsão pode ser formulada em uma composição injetável. Em algumas modalidades, a composição injetável pode ser estéril.

[0150] As formulações de macroemulsão podem atuar para estabilizar o agente ativo e/ou agente terapêutico, tais como inibidores de PAI-1. Não seria necessariamente esperado que as formulações de macroemulsão, em si, alcançassem a distribuição transdérmica dos agentes ativos, no entanto, a presente invenção abrange que o aprimoramento da estabilização que pode ser fornecida pela incorporação em uma composição de macroemulsão pode, quando combinada com tecnologias de microagulhas conforme descrito no presente documento, alcançar o

aprimoramento sinérgico da distribuição transdérmica.

Nanoemulsões

[0151] Em algumas modalidades, a presente invenção usa composições de nanoemulsão que compreendem inibidores de PAI-1 que são particularmente eficazes e/ou úteis para fins terapêuticos de condições dermatológicas, por exemplo, cabelos grisalhos. Em algumas modalidades, composições de nanoemulsão particulares são particularmente eficazes e/ou úteis para administração tópica, oral e/ou injetável de inibidores de PAI-1 a um indivíduo que precisa dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão podem compreender um ou mais inibidores de PAI-1.

[0152] Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo em uma proporção que varia entre cerca de 0,1:1 a cerca de 2:1. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo em uma proporção de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo em uma proporção de cerca de 0,5:1 a cerca de 1:1. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo em uma proporção de cerca de 0,5:1 a cerca de 1:1,5. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo a uma razão de cerca de 0,1:1, cerca de 0,15:1, cerca de 0,2:1, cerca de 0,25:1, cerca de 0,3:1, cerca de 0,35:1, cerca de 0,4:1, cerca de 0,45:1, cerca de 0,5:1, cerca de 0,5:1, cerca de 0,55:1, cerca de 0,6:1, cerca de 0,65:1, cerca de 0,7:1, cerca de 0,75:1, cerca de 0,8:1, cerca de 0,85:1, cerca de 0,9:1, cerca de 0,95:1 ou cerca de 1:1 Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas compreendem óleo e tensoativo em uma proporção de cerca de 0,67:1.

[0153] Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por

exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e o tensoativo são usados em uma proporção que varia entre 0,01 e 20. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são usados em uma proporção que varia entre 0,1 e 20. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são usados em uma proporção que varia entre 0,5 e 10. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e o tensoativo são usados em uma proporção que varia entre 0,5 e 1. Em algumas modalidades, a proporção do meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para o tensoativo é de aproximadamente 0,01:1, aproximadamente 0,02:1, aproximadamente 0,03:1, aproximadamente 0,04:1, aproximadamente 0,05:1, aproximadamente 0,06:1, aproximadamente 0,07:1, aproximadamente 0,08:1, aproximadamente 0,0:1, aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 ou aproximadamente 10:1. Em algumas modalidades, a proporção de tensoativo para água é de aproximadamente 0,5:1, aprox. aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 16:1, aproximadamente 17:1, aproximadamente 18:1, aproximadamente 19:1 ou aproximadamente 20:1. Em algumas modalidades, meio de dispersão aquoso (por exemplo, água,

tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são usados em uma proporção que varia entre 0,5 e 2. Em algumas modalidades, a proporção de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução de sal, etc.) para o tensoativo é de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 ou aproximadamente 2:1. Em algumas modalidades, a proporção de tensoativo para meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) é de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 ou aproximadamente 2:1. Em algumas modalidades, a proporção de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para tensoativo é de aproximadamente 1:1. Em algumas modalidades, as composições que usam tais proporções de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para tensoativo compreendem emulsões de água em óleo.

[0154] Em algumas modalidades, as gotículas dentro das composições de nanoemulsão têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) dentro de uma faixa de cerca de 10 nm a cerca de 300 nm, cerca de 10 nm a cerca de 200 nm, cerca de 10 nm a cerca de 150 nm, cerca de 10 nm a cerca de 130 nm, cerca de 10 nm a cerca de 120 nm, cerca de 10 nm a cerca de 115 nm, cerca de 10 nm a cerca de 110 nm, cerca de 10 nm a cerca de 100 nm ou cerca de 10 nm a cerca de 90 nm. Em algumas modalidades, as gotículas dentro das composições de nanoemulsão têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) dentro de uma faixa de 1 nm a 300 nm, 1 nm a 200 nm, 1 nm a 150 nm, 1 nm a 120 nm, 1 nm a 100 nm, 1 nm a 75 nm, 1 nm a 50 nm ou 1 nm a 25 nm. Em algumas modalidades, as gotículas dentro das composições de nanoemulsão têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) de 1 nm a 15 nm, 15 nm a 200 nm, 25 nm a 200 nm, 50 nm a 200 nm ou 75 nm a 200 nm.

[0155] Em algumas modalidades, uma distribuição total de gotículas é abrangida dentro de uma faixa especificada de tamanho de diâmetro

de gotícula. Em algumas modalidades, menos de 50 %, 25 %, 10 %, 5 % ou 1 % de uma distribuição total de gotículas está fora de uma faixa especificada de tamanhos de diâmetro de gotículas. Em algumas modalidades, menos de 1 % de uma distribuição total de gotículas está fora de uma faixa especificada de tamanhos de diâmetro de gotículas. Em algumas modalidades, uma composição de nanoemulsão é substancialmente livre de gotículas com um diâmetro maior que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm. Em algumas modalidades, menos de 50 %, 25 %, 10 %, 5 % ou 1 % de uma distribuição total de gotículas tem diâmetros maiores do que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm.

[0156] Em algumas modalidades, as gotículas nas composições de nanoemulsão têm um tamanho médio de gotícula que está abaixo de cerca de 300 nm, cerca de 250 nm, cerca de 200 nm, cerca de 150 nm, cerca de 130 nm, cerca de 120 nm, cerca de 115 nm, cerca de 110 nm, cerca de 100 nm, cerca de 90 nm ou cerca de 50 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio da gota está dentro de uma faixa de cerca de 10 nm e cerca de 300 nm, cerca de 50 nm e cerca de 250, cerca de 60 nm e cerca de 200 nm, cerca de 65 nm e cerca de 150 nm ou cerca de 70 nm e cerca de 130 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio das gotículas é de cerca de 80 nm e cerca de 110 nm. Em algumas modalidades, o tamanho médio das gotículas é de cerca de 90 nm e cerca de 100 nm.

[0157] Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta que varia entre -80 mV e +80 mV. Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta que varia entre -50 mV e +50 mV. Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta que varia entre -25 mV e +25 mV. Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta que varia entre n -10 mV e +10 mV. Em algumas modalidades, as

gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta de cerca de −80 mV, cerca de −70 mV, cerca de −60 mV, cerca de -50 mV, cerca de −40 mV, cerca de −30 mV, cerca de −25 mV, cerca de −20 mV, cerca de −15 mV, cerca de −10 mV ou cerca de −5 mV. Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta de cerca de +50 mV, cerca de +40 mV, cerca de +30 mV, cerca de +25 mV, cerca de +20 mV, cerca de +15 mV, cerca de +10 mV ou cerca de +5 mV. Em algumas modalidades, as gotículas de nanoemulsão têm um potencial zeta que é cerca de 0 mV

[0158] Em algumas modalidades, meio de dispersão aquoso e tensoativo são usados em uma proporção que varia entre cerca de 8:1 e cerca de 9:1. Em algumas modalidades, meio de dispersão aquosa e tensoativo são usados em uma proporção de cerca de 8:1, cerca de 8,1:1, cerca de 8,2:1, cerca de 8,3:1, cerca de 8,4:1, cerca de 8,5:1, cerca de 8,6:1, cerca de 8,7:1, cerca de 8,8:1, cerca de 8,9:1, cerca de 9:1, etc. Em algumas modalidades, meio de dispersão aquoso e tensoativo são usados em uma proporção de cerca de 8,7:1. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso e o tensoativo são usados em uma proporção de cerca de 8,8:1.

[0159] Em algumas modalidades, meio de dispersão aquoso e óleo são usados em uma proporção que varia entre cerca de 12:1 e cerca de 14:1. Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosa e tensoativo são usados em uma proporção de cerca de 12:1, cerca de 12,1:1, cerca de 12,2:1, cerca de 12,3:1, cerca de 12,4:1, cerca de 12,5:1, cerca de 12,6:1, cerca de 12,7:1, cerca de 12,8:1, cerca de 12,9:1, cerca de 13:1, cerca de 13,1:1, cerca de 13,2:1, cerca de 13,3:1, cerca de 13,4:1, cerca de 13,5:1, cerca de 13,6:1, cerca de 13,7:1, cerca de 13,8:1, cerca de 13,9:1, cerca de 14:1, etc. Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosa e tensoativo são usados em uma proporção de cerca de 13,1:1.

[0160] Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 40 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 30 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 20 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 10 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 0 % e 5 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 5 % e 10 %, entre 10 % e 15 %, entre 15 % e 20 %, entre 20 % e 25 %, entre 25 % e 30 %, entre 35 % e 40 % ou entre 45 % e 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 10 % e 20 %, entre 10 % e 30 %, entre 10 % e 40 % ou entre 10 % e 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 20 % e 30 %, entre 20 % e 40 %, entre 20 % e 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 30 % e 40 % ou entre 30 % e 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo na nanoemulsão varia entre 40 % e 50 %.

[0161] Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 26 %, aproximadamente 27 %, aproximadamente 28 %, aproximadamente 29 %, aproximadamente

30 %, aproximadamente 31 %, aproximadamente 32 %, aproximadamente 33 %, aproximadamente 34 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 36 %, aproximadamente 37 %, aproximadamente 38 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 41 %, aproximadamente 42 %, aproximadamente 43 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 46 %, aproximadamente 47 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 49 % ou aproximadamente 50 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 10 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 9 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 8 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 7 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 6 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 5 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 4 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 3 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 2 %. Em algumas modalidades, a porcentagem de óleo é de aproximadamente 1 %.

[0162] Em algumas modalidades, as formulações de nanoemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, polissorbato 80, metilparabeno e propilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de nanoemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média e polissorbato 80.

[0163] Em algumas modalidades, uma nanoemulsão pode ser formulada em uma composição adequada para administração tópica. Em algumas modalidades, uma composição adequada para administração tópica pode ser uma loção, creme, pó, pomada, linimento, gel ou gotas. Em algumas modalidades, uma nanoemulsão pode ser formulada em

uma composição injetável. Em algumas modalidades, a composição injetável pode ser estéril.

[0164] Estas composições são particularmente úteis na medida em que podem ser usadas para a distribuição de agentes a um indivíduo que precisa através de administração tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas podem ser administradas a um indivíduo que precisa através de administração tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas podem ser formuladas em formulações de creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas que compreendem composições de nanoemulsão podem ser úteis e/ou eficazes para administração tópica a um indivíduo. Em algumas modalidades, as composições de nanoemulsão fornecidas podem ser misturadas com um ou mais componentes de creme em uma formulação de creme (por exemplo, uma formulação fornecida em um creme) e/ou uma solução salina para a preparação de uma composição farmacêutica.

[0165] A presente invenção abrange o reconhecimento de que as composições de emulsão (por exemplo, composições de macroemulsão e composições de nanoemulsão) podem ser formuladas em formulações de creme e/ou loção para administração a um indivíduo. A presente invenção abrange o reconhecimento de que formulações de creme e/ou loção fornecidas podem ser particularmente úteis para formular emulsões, tais como aquelas descritas no presente documento, para administração a um indivíduo.

Formulações Tópicas

[0166] As composições conforme descritas no presente documento são particularmente úteis na medida em que podem ser usadas para a

distribuição de inibidores de PAI-1 a um indivíduo que precisa através de administração tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas que compreendem inibidores de PAI-1 são administradas a um indivíduo que precisa através de administração tópica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, pomadas, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as formulações tópicas compreendem macroemulsões, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, as formulações tópicas compreendem nanoemulsões, conforme descrito no presente documento.

[0167] Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção compreendem água purificada, metilparabeno, óleo mineral, miristato de isopropila, vaselina branca, cera emulsificante e propilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção compreendem água purificada, óleo mineral, miristato de isopropila, vaselina branca e cera emulsificante.

[0168] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece formulações de creme e/ou loção particulares, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem água. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem metilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem óleo mineral. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem miristato de isopropil. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem vaselina branca. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas compreendem cera emulsificante. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou

loção fornecidas compreendem propilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas não compreendem quaisquer parabenos. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas não compreendem metilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas não compreendem propilparabeno.

[0169] Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção podem ser úteis para administração tópica e/ou transdérmica. A presente invenção abrange o reconhecimento de que, em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas podem ser particularmente úteis para a distribuição de inibidores de PAI-1, por exemplo, ao folículo capilar localizado no local de administração. Em algumas modalidades, os locais tratados incluem aqueles que costumavam ter cabelo ou folículos capilares, mas não têm mais cabelo ou folículos capilares. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas são formuladas para distribuição tópica a um indivíduo que precisa. Em algumas modalidades, as formulações de creme e/ou loção fornecidas são administradas a um indivíduo que precisa por meio de distribuição tópica.

[0170] Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formuladas com componentes cosmeticamente aceitáveis. Por exemplo, em algumas modalidades, as composições fornecidas são formuladas com água e também com qualquer solvente cosmeticamente aceitável, em particular, monoálcoois, tais como alcanóis com 1 a 8 átomos de carbono (tais como etanol, isopropanol, álcool benzílico e álcool feniletílico), poliálcoois, tais como alquileno glicóis (tais como glicerina, etileno glicol e propileno glicol) e éteres de glicol, tais como éteres monoalquílicos de mono-, di- e tri-etileno glicol, por exemplo, éter monometílico de etileno glicol e éter monometílico de dietileno glicol, usados individualmente ou em uma mistura. Estes componentes podem estar

presentes, por exemplo, em proporções de até 60 %, 70 %, 80 % ou 90 % em peso em relação ao peso da composição total.

[0171] Em algumas modalidades, as composições fornecidas para administração tópica incluem um ou mais componentes cosmeticamente aceitáveis que conferem atributos de aparência desejáveis ou apropriados a um indivíduo ao qual a composição deve ser administrada (por exemplo, uma aparência opaca, a qual pode ser particularmente desejável ou apropriado para administração a indivíduos com pele oleosa).

[0172] Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formuladas com pelo menos um material de enchimento cosmeticamente aceitável, por exemplo, a fim de obter um produto opaco, o qual pode ser especialmente desejado para indivíduos com pele oleosa.

[0173] Em algumas modalidades, um ou mais inibidores de PAI-1 são formulados em composições adequadas para administração tópica. Inibidores de PAI-1 exemplificativos incluem aqueles descritos no presente documento. Em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser formuladas e distribuídas em combinação com condicionamento da pele por microagulhas (MSC) de modo que distribuição sistêmica seja alcançada; em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser formuladas e/ou distribuídas de modo que a distribuição local, mas não sistêmica, seja alcançada.

[0174] Em algumas modalidades, as composições adequadas para formulação tópica compreendem um agente para aumento da penetração. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração degrada, rompe e/ou danifica a(s) estrutura(s) da pele e/ou a pele. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração não degrada, rompe e/ou danifica a(s) estrutura(s) da pele e/ou a pele. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração é irritante. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração não

é irritante.

[0175] Em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser incorporadas a um dispositivo tal como, por exemplo, um emplastro. Uma variedade de estruturas de emplastro transdérmico são conhecidas na técnica; aqueles versados na técnica apreciarão que as composições fornecidas podem ser prontamente incorporadas em qualquer uma de uma variedade de tais estruturas. Em algumas modalidades, um emplastro transdérmico pode compreender uma pluralidade de agulhas que se estendem a partir de um lado do emplastro que é administrado à pele.

[0176] Aqueles versados na técnica apreciarão que as composições fornecidas podem ser incorporadas a um dispositivo tal como, por exemplo, um emplastro. Uma variedade de estruturas de emplastro transdérmico são conhecidas na técnica; aqueles versados na técnica apreciarão que as composições fornecidas podem ser prontamente incorporadas em qualquer uma de uma novidade de tais estruturas. Em algumas modalidades, um emplastro transdérmico pode compreender uma pluralidade de agulhas que se estendem a partir de um lado do emplastro que é administrado à pele, em que as agulhas se estendem a partir do emplastro para se projetar através do estrato córneo da pele. Em algumas modalidades, as agulhas não rompem um vaso sanguíneo. Em algumas modalidades, as agulhas não penetram profundamente o suficiente para atingir os nervos na derme da pele.

[0177] Em algumas modalidades, um emplastro transdérmico inclui um emplastro. Alguns exemplos de emplastros são bem conhecidos (por exemplo, consulte Patente de Design N° 296.006; e Patentes Norte-Americanas N^{os} 6.010.715; 5.591.767; 5.008.110; 5.683.712; 5.948.433; e 5.965.154; todas as quais são incorporadas ao presente documento a título de referência). Os emplastros são, em geral, caracterizados como

tendo uma camada adesiva que será administrada à pele de um paciente, um depósito ou reservatório para conter uma composição fornecida e uma superfície externa que evita o vazamento da composição fornecida a partir do depósito. A superfície externa de um emplastro pode ser não adesiva.

[0178] De acordo com a presente invenção, uma composição fornecida é incorporada em um emplastro para que permanece estável por longos períodos de tempo. Por exemplo, em algumas modalidades, uma composição fornecida pode ser incorporada em uma matriz polimérica que estabiliza um agente ativo e permite que o agente difunda a partir da matriz e do emplastro. Uma composição fornecida também pode ser incorporada em uma camada adesiva de um emplastro de modo que, uma vez que o emplastro seja administrado à pele, a composição fornecida possa difundir através da pele. Em algumas modalidades, uma camada adesiva pode ser termicamente ativada, onde temperaturas de cerca de 37 ºC fazem com que o emplastro se liquefaça lentamente, de modo que o agente difunda através da pele. O emplastro pode permanecer aderente quando armazenado a menos de 37 °C e, uma vez administrado à pele, o emplastro perde sua aderência à medida que se liquefaz.

[0179] Em algumas modalidades, uma composição fornecida pode ser fornecida em um depósito em um emplastro de modo que a pressão aplicada ao emplastro faça com que a composição fornecida seja direcionada para fora do emplastro através de microagulhas e através do estrato córneo. Modalidades exemplificativas de microagulhas são descritas acima. Dispositivos adequados para uso na administração de composições fornecidas intradermicamente incluem dispositivos tais como aqueles descritos nas Patentes Norte-Americanas Nºs 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; e 5.417.662. As composições intradérmicas podem ser administradas

através de dispositivos que limitam o comprimento de penetração eficaz de uma agulha na pele, tais como aqueles descritos na publicação PCT WO 99/34850 e seus equivalentes funcionais.

[0180] Em algumas modalidades, por exemplo, a fim de prolongar o efeito de uma composição fornecida, pode ser desejável retardar a absorção de uma composição fornecida na pele. Em algumas modalidades, isto pode ser realizado mediante uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção de uma composição fornecida depende, então, de sua taxa de dissolução a qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Em algumas modalidades, dependendo da proporção da composição fornecida para o polímero e da natureza do polímero usado em particular, a taxa de liberação da composição fornecida pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos).

Formulações Injetáveis

[0181] As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão, agentes umectantes e/ou agentes de suspensão adequados. As preparações injetáveis estéreis podem ser soluções, suspensões e/ou emulsões injetáveis estéreis em diluentes e/ou solventes não tóxicos parentericamente aceitáveis, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Óleos fixos estéreis são convencionalmente usados como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser usado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tal como ácido oleico, podem ser usados na preparação de injetáveis.

[0182] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por

exemplo, por meio de filtração através de um filtro de retenção de bactérias e/ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes usar.

[0183] A fim de prolongar o efeito de uma composição fornecida, pode ser desejável retardar a absorção da composição fornecida através de injeção subcutânea ou intramuscular. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição sistêmica. Em algumas modalidades, a administração alcança distribuição local. Isto pode ser realizado mediante uso de uma suspensão líquida estéril cristalina ou amorfa com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da composição fornecida depende, então, de sua taxa de dissolução a qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composição fornecida administrada por via parentérica é conseguida ao dissolver ou suspender a composição fornecida em um veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são feitas ao formar matrizes microencapsuladas da composição fornecida em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção da composição fornecida para o polímero e da natureza do polímero usado em particular, a taxa de liberação da composição fornecida pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são preparadas ao conter a composição fornecida em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

Formulações Orais

[0184] As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, a composição fornecida é misturada com pelo menos um excipiente inerte farmaceuticamente aceitável, tal como citrato

de sódio ou fosfato dicálcico e/ou materiais de enchimento ou extensores (por exemplo, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico), aglutinantes (por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia), umectantes (por exemplo, glicerol), agentes desintegrantes (por exemplo, ágar, carbonato de cálcio, amido de batata, amido de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos e carbonato de sódio), agentes para retardo de solução (por exemplo, parafina), aceleradores de absorção (por exemplo, compostos de amônio quaternário), agentes umectantes (por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol), absorventes (por exemplo, caulim e argila bentonita) e lubrificantes (por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, laurilsulfato de sódio) e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode compreender agentes de tamponamento.

[0185] Composições sólidas de um tipo similar podem ser usadas como materiais de enchimentos em cápsulas de gelatina mole e/ou dura usando excipientes tais como lactose ou açúcar láctea, bem como polietileno glicóis de elevado peso molecular e assim por diante. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e envoltórios, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem compreender opcionalmente agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libera a(s) composição(ões) fornecida(s) apenas ou preferencialmente em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de composições de incorporação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem ser usadas como materiais de enchimento em cápsulas de gelatina mole e dura usando excipientes tais como lactose

ou açúcar láctea, bem como polietileno glicóis de elevado peso molecular e assim por diante.

Administração

[0186] A presente invenção fornece tecnologias para o tratamento de condições ou transtornos dermatológicos, incluindo cabelos grisalhos, usando qualquer uma das composições fornecidas (por exemplo, composições de emulsão fornecidas; formulações de creme e/ou loção; combinação de composições de emulsão fornecidas e creme e/ou loção formulação; etc.) conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, as composições fornecidas são administradas em combinação com MSC.

[0187] Conforme descrito no presente documento, a presente invenção fornece métodos de administração de composições fornecidas a um indivíduo para várias aplicações incluindo, por exemplo, aplicações cosméticas e/ou médicas. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos de tratamento e/ou prevenção de doenças, transtornos e/ou condições associadas à atividade de estruturas epidérmicas e/ou dérmicas (por exemplo, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, folículos capilares, etc.) através de administração das composições fornecidas a um indivíduo que precisa das mesmas.

Local

[0188] De acordo com a presente invenção, um inibidor de PAI-1 pode ser administrado a um local de interesse para tratamento e/ou prevenção de uma condição dermatológica no local.

[0189] As tecnologias da invenção são adequadas para uso humano e veterinário. Em algumas modalidades, os indivíduos que sofrem de qualquer transtorno dermatológico descrito no presente documento que se beneficiariam da administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 podem ser tratados com as tecnologias descritas.

[0190] Qualquer local adequado para MSC é um local de administração adequado. Em algumas modalidades, um local de administração é a pele que recobre um músculo ou grupo de músculos de um indivíduo. Em algumas modalidades, o local não tem pelos. Em algumas modalidades, o local é no torso. Em algumas modalidades, o local é nas costas. Em algumas modalidades, o local é no peito. Em algumas modalidades, o local é nas nádegas. Em algumas modalidades, o local é nos testículos. Em algumas modalidades, o local é na virilha. Em algumas modalidades, o local é na cabeça. Em algumas modalidades, o local é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, o local é na face. Em algumas modalidades, o local é no pescoço. Em algumas modalidades, o local é na região do decote. Em algumas modalidades, o local é nas axilas. Em algumas modalidades, o local é nas mãos. Em algumas modalidades, o local é nos pés. Em algumas modalidades, o local é nos braços. Em algumas modalidades, o local é nas pernas. Em algumas modalidades, o local costumava ter cabelo ou folículos capilares, mas não tem mais cabelo ou folículos capilares.

[0191] Em algumas modalidades, o local de interesse tem folículos capilares. Em algumas modalidades, os folículos capilares têm estrutura e/ou densidade normais. Em algumas modalidades, os folículos capilares não compreendem cabelos. Em algumas modalidades, os folículos capilares compreendem cabelos. Em algumas modalidades, a porcentagem de folículos capilares com cabelo é cerca de 31 %, cerca de 32%, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de

64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0192] Em algumas modalidades, os cabelos nos folículos capilares não são grisalhos. Em algumas modalidades, os fios de cabelo nos folículos capilares são grisalhos. Em algumas modalidades, a porcentagem de cabelos grisalhos é de cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0193] Em algumas modalidades, o local é afetado por uma condição dermatológica.

[0194] Em algumas modalidades, o comprimento das microagulhas usadas em MSC é ajustado com base na espessura da pele do local de tratamento.

[0195] Em algumas modalidades, o MSC compreende uma impressão de microagulhas (MN) ou matriz de MN. Em algumas modalidades,

o MSC compreende duas impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende três impressões de MN ou das matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende quatro impressões de MN ou de matrizes de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende cinco impressões de MN ou de matrizes MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende seis impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende sete impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende oito impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende nove impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende dez impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende onze impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende doze impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende treze impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende quatorze impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende quinze impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dezesseis impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende dezessete impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende dezoito impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende dezenove impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende vinte impressões de MN ou matrizes de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende rolar a matriz MN ou MN sobre a pele uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, uma matriz MN é girada entre as impressões. Em algumas modalidades, uma matriz de MN não é girada entre as impressões. Em algumas modalidades, as impressões são feitas no mesmo local. Em algumas modalidades, as

impressões são feitas em locais sobrepostos. Em algumas modalidades, as impressões são feitas em locais diferentes. Em algumas modalidades, as impressões são feitas por estampagem de uma matriz de MN. Em algumas modalidades, as impressões são feitas passando um rolo de microagulhas sobre um local uma ou mais vezes. De acordo com as práticas de MN estabelecidas, em algumas modalidades, as impressões na pele da matriz de MN duram menos de um segundo ou, alternativamente, em algumas modalidades, duram mais de um segundo e podem, por exemplo, durar por 30 segundos ou mais, 60 segundos ou mais, dois minutos ou mais, cinco minutos ou mais, dez minutos ou mais, trinta minutos ou mais, etc.

Indivíduo

[0196] Em geral, o indivíduo é um organismo, tipicamente um mamífero (por exemplo, um ser humano, em algumas modalidades, incluindo formas humanas pré-natais). Em algumas modalidades, o indivíduo é do sexo masculino. Em algumas modalidades, o indivíduo é do sexo feminino. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano. Em uma modalidade particular, o indivíduo humano tem pelo menos 10 anos de idade. Em algumas modalidades, o indivíduo não tem cabelo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem cabelo. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma baixa densidade folicular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma alta densidade folicular. Em algumas modalidades, o indivíduo tem cabelo tingido. Em algumas modalidades, um indivíduo está sofrendo de uma doença, transtorno ou condição relevante (por exemplo, condição dermatológica, tal como cabelos grisalhos, etc.). Em algumas modalidades, um indivíduo é suscetível a uma doença, transtorno ou condição (por exemplo, condição dermatológica, tal como cabelos grisalhos, etc.). Em algumas modalidades, um indivíduo exibe um ou mais sintomas ou características de uma doença, transtorno ou condição (por exemplo, condição dermatológica, tal como

cabelos grisalhos, etc.). Em algumas modalidades, um indivíduo não apresenta qualquer sintoma ou característica de uma doença, transtorno ou condição (por exemplo, condição dermatológica, tal como cabelos grisalhos, etc.). Em algumas modalidades, um indivíduo é alguém que tem um ou mais aspectos característicos de suscetibilidade ou risco de uma doença, transtorno ou condição (por exemplo, condição dermatológica, tal como cabelos grisalhos, etc.). Em algumas modalidades, um indivíduo é um paciente. Em algumas modalidades, um indivíduo é um indivíduo a quem o diagnóstico e/ou terapia é e/ou foi administrado.

[0197] As tecnologias da invenção são adequadas para uso humano e veterinário. Em algumas modalidades, os indivíduos que sofrem de qualquer transtorno dermatológico descrito no presente documento que se beneficiariam da administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 podem ser tratados com as tecnologias descritas.

Via

[0198] Em geral, a via é selecionada para alcançar a distribuição de uma quantidade terapeuticamente eficaz para um local de ação relevante. Sem desejar ser limitado por qualquer teoria particular, em algumas modalidades, um local de ação pode ser ou compreender um local que compreende um folículo capilar. Em algumas modalidades, um local de administração é a pele que recobre um músculo ou grupo de músculos de um indivíduo. Em algumas modalidades, o local não tem pelos. Em algumas modalidades, o local é no torso. Em algumas modalidades, o local é nas costas. Em algumas modalidades, o local é no peito. Em algumas modalidades, o local é nas nádegas. Em algumas modalidades, o local é nos testículos. Em algumas modalidades, o local é na virilha. Em algumas modalidades, o local é na cabeça. Em algumas modalidades, o local é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, o local é na face. Em algumas modalidades, o local é no pescoço. Em algu-

mas modalidades, o local é na região do decote. Em algumas modalidades, o local é nas axilas. Em algumas modalidades, o local é nas mãos. Em algumas modalidades, o local é nos pés. Em algumas modalidades, o local é nos braços. Em algumas modalidades, o local é nas pernas.

[0199] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos de administração das composições fornecidas através de qualquer via de administração incluindo, porém sem limitações, administração oral (PO), intravenosa (IV), intramuscular (IM), intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutânea (SC), intraventricular, transdérmica, interdermal, intradérmica, retal (PR), vaginal, intraperitoneal (IP), intragástrica (IG), tópica e/ou transdérmica (por exemplo, através de loções, cremes, linimentos, pomadas, pós, géis, gotas, etc.), mucosal, intranasal, bucal, entérica, vítrea e/ou sublingual; por meio de instilação intratraqueal, instilação brônquica e/ou inalação; como um spray oral, spray nasal e/ou aerossol e/ou através de um cateter na veia portal; e/ou combinações dos mesmos.

[0200] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração tópica, transdérmica ou intradérmica das composições fornecidas na pele de um indivíduo. Em algumas modalidades, tais vias alcançam distribuição local.

[0201] Em algumas modalidades particulares, o método fornecido envolve a administração tópica de uma composição de emulsão que compreende inibidores de PAI-1. Em algumas modalidades particulares, a composição de emulsão é uma macroemulsão. Em algumas modalidades particulares, a composição de emulsão é uma nanoemulsão. Em algumas modalidades particulares, a via é tópica ou em conjunto com MSC.

[0202] Em algumas modalidades, um agente ativo ou agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra na pele em

cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um ac biologicamente agente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 24 horas da administração.

[0203] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra em uma camada da pele em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração.

Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 24 horas da administração.

[0204] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de

5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 8 horas da administração. Em algum e por meio de experiências, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 24 horas da administração.

[0205] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos,

folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 24 horas da administração.

Regime

[0206] Em geral, o regime é selecionado para alcançar a distribuição de uma quantidade terapeuticamente eficaz a um local de ação relevante. Em algumas modalidades, as composições e formulações descritas no presente documento podem ser administradas a um indivíduo que precisa em um local de ação relevante em uma dose única. Em algumas modalidades, as composições e formulações descritas no presente documento podem ser administradas a um indivíduo que precisa de um local de ação relevante em doses múltiplas. Por exemplo, as composições e formulações descritas no presente documento podem ser administradas através de qualquer uma das múltiplas vias de administração descritas no presente documento (por exemplo, tópica, oral,

via injeção) suficiente para alcançar a distribuição de uma quantidade eficaz do agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1).

[0207] Em algumas modalidades, um regime de dosagem para um determinado agente ativo (por exemplo, um ou mais inibidores de PAI-1) pode envolver administração intermitente ou contínua (por exemplo, por meio de perfusão ou outro sistema de liberação lenta), por exemplo, para atingir um determinado perfil farmacocinético desejado ou outro padrão de exposição em um ou mais tecidos ou fluidos de interesse no indivíduo que recebe a terapia.

[0208] Em algumas modalidades, diferentes agentes administrados em combinação podem ser administrados através de diferentes vias de distribuição e/ou de acordo com diferentes horários. Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, uma ou mais doses de um primeiro agente ativo são administradas de modo substancialmente simultâneo e, em algumas modalidades, através de uma via em comum e/ou como parte de uma única composição com um ou mais de outros agentes ativos.

[0209] Fatores a serem considerados ao otimizar as vias e/ou o regime de dosagem para um determinado regime terapêutico podem incluir, por exemplo, a indicação particular a ser tratada, a condição clínica de um indivíduo (por exemplo, idade, saúde geral, terapia anterior recebida e/ou resposta à mesma), o local de distribuição do agente, a natureza do agente (por exemplo, um anticorpo ou outro composto com base em polipeptídeo), o modo e/ou via de administração do agente, a presença ou ausência de terapia combinada e outros fatores conhecidos pelos médicos. Por exemplo, no tratamento do câncer, as características relevantes da indicação a ser tratada podem incluir, por exemplo, um ou mais tipos de câncer, estágio, localização.

[0210] Em algumas modalidades, uma ou mais características de

uma determinada composição farmacêutica e/ou de um regime de dosagem usado podem ser modificados ao longo do tempo (por exemplo, ao aumentar ou diminuir a quantidade de agente ativo em qualquer dose individual, aumentar ou diminuir os intervalos de tempo entre as doses), por exemplo, a fim de otimizar um efeito ou resposta terapêutica desejada (por exemplo, inibição do gene de PAI-1 ou produto do gene).

[0211] Em geral, o tipo, quantidade e frequência de dosagem de agentes ativos de acordo com a presente invenção são orientados por requisitos de segurança e eficácia que se aplicam quando um ou mais agentes relevantes são administrados a um mamífero, de preferência um ser humano. Em geral, tais características de dosagem são selecionadas para fornecer uma resposta terapêutica particular, e tipicamente detectável, comparado com o que é observado na ausência da terapia.

[0212] No contexto da presente invenção, uma resposta terapêutica desejável exemplificativa pode envolver, porém sem limitações, inibição do gene de PAI-1 e/ou produto do gene, inibição e/ou redução no grau e/ou prevalência de um gene relevante em uma condição dermatológica. Por exemplo, condições dermatológicas são aquelas que são descritas no presente documento. Em um exemplo particular, a condição dermatológica é cabelos grisalhos. Estes critérios podem ser facilmente avaliados através de qualquer um de uma variedade de métodos imunológicos, citológicos e outros que são descritos na literatura.

[0213] Em algumas modalidades, uma dose eficaz (e/ou uma dose unitária) de um agente ativo pode ser pelo menos cerca de 0,01 ng/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 0,01 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 0,05 µg/kg de peso corporal; pelo menos cerca de 0,1 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 1 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 2,5 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 5 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 10 µg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 100 µg/kg de peso corporal, pelo

menos cerca de 1 mg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 10 mg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 100 mg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 200 mg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 300 mg/kg de peso corporal, pelo menos cerca de 400 mg/kg de peso corporal e não mais do que cerca de 500 mg/kg de peso corporal. Será entendido por aqueles versados na técnica que, em algumas modalidades, tais diretrizes podem ser ajustadas para o peso molecular do agente ativo. A dosagem também pode ser variada para a via de administração, o ciclo de tratamento ou, consequentemente, para o protocolo de escalonamento de dose que pode ser usado para determinar a dose máxima tolerada e a toxicidade limitante da dose (se houver) em relação à administração do antagonista de PAI-1 e/ou um agente terapêutico adicional em doses crescentes. Consequentemente, as quantidades relativas de cada agente dentro de uma composição farmacêutica também podem variar, por exemplo, cada composição pode compreender entre 0,001% e 100% (p/p) do agente correspondente.

[0214] Em algumas modalidades, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "dose terapeuticamente eficaz" é uma quantidade de um antagonista de PAI-1 ou uma combinação de dois ou mais antagonistas de PAI-1 ou uma combinação de um antagonista de PAI-1 com um ou mais agentes terapêuticos adicionais que inibe, total ou parcialmente, a progressão da condição ou alivia pelo menos parcialmente um ou mais sintomas da condição. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade que é profilaticamente eficaz. Em algumas modalidades, uma quantidade que é terapeuticamente eficaz pode depender do tamanho e/ou sexo de um paciente, da condição a ser tratada, da gravidade da condição e/ou do resultado pretendido. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se à quantidade de um antagonista de PAI-1 que

resulta na melhora de pelo menos um sintoma em um paciente. Em algumas modalidades, para um determinado paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada por meio de métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

[0215] Em algumas modalidades, a toxicidade e/ou eficácia terapêutica dos antagonistas de PAI-1 pode ser determinada por meio de procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de células ou animais experimentais, por exemplo, para determinar a dose máxima tolerada (Maximum Tolerated Dose, MTD) e a ED_{50} (dose eficaz para 50 % de resposta máxima). Normalmente, a proporção da dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico; em algumas modalidades, esta proporção pode ser expressa como a proporção entre a MTD e a ED_{50}. Os dados obtidos a partir de tais ensaios de cultura de células e estudos em animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em seres humanos.

[0216] Em algumas modalidades, a dosagem pode ser orientada pelo monitoramento do efeito de um antagonista de PAI-1 sobre um ou mais marcadores farmacodinâmicos de inibição em um tecido doente ou substituto. Por exemplo, cultura de células ou experimentos com animais podem ser usados para determinar a relação entre as doses necessárias para variações nos marcadores farmacodinâmicos e as doses necessárias para a eficácia terapêutica podem ser determinadas em cultura de células ou experimentos com animais ou ensaios clínicos em estágio inicial. Em algumas modalidades, a dosagem de um antagonista de PAI-1 está, de preferência, dentro de uma faixa de concentrações em circulação que incluem a ED_{50} com pouca ou nenhuma toxicidade. Em algumas modalidades, a dosagem pode variar dentro de tal faixa, por exemplo, dependendo da forma de dosagem usada e/ou da via de administração usada. A formulação exata, a via de administração e a dosagem podem ser escolhidas pelo médico individual tendo em vista a

condição do paciente. No tratamento de crises ou condições graves, pode ser necessária a administração de uma dosagem próxima da MTD para obter uma resposta rápida.

[0217] Em algumas modalidades, a quantidade e/ou faixa de dosagem podem ser ajustadas individualmente, por exemplo, para fornecer níveis plasmáticos de uma porção ativa que são suficientes para manter, por exemplo, um efeito desejado ou uma concentração eficaz mínima (Minimal Effective Concentration, MEC) durante um período de tempo necessário para atingir a eficácia terapêutica. Em algumas modalidades, a MEC para um determinado antagonista de PAI-1 pode ser estimada, por exemplo, a partir de dados *in vitro* e/ou experimentos com animais. As dosagens necessárias para atingir a MEC dependerão das características individuais e da via de administração. Em algumas modalidades, ensaios ou bioensaios de cromatografia de líquido de alta pressão (HPLC) podem ser usados para determinar as concentrações plasmáticas.

[0218] Em algumas modalidades, as faixas de dosagem podem ser determinadas usando o valor da MEC. Em determinadas modalidades, os antagonistas de PAI-1 devem ser administrados usando um regime que mantém os níveis plasmáticos acima da MEC durante 10-90 % do tempo, de preferência entre 30-90 % e, mais preferivelmente, entre 50-90 % até que uma melhora desejada de um sintoma seja alcançada. Em outras modalidades, diferentes níveis plasmáticos de MEC serão mantidos por diferentes períodos de tempo. Nos casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local efetiva do fármaco pode não estar relacionada à concentração plasmática.

[0219] Aqueles versados na técnica podem escolher entre uma variedade de regimes de administração e entenderão que uma quantidade eficaz de um antagonista de PAI-1 particular pode ser dependente do indivíduo a ser tratado, do peso do indivíduo, da gravidade da aflição, a

forma de administração e/ou do julgamento do médico que faz a prescrição.

[0220] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos uma composição fornecida, administrada de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de uma condição dermatológica relevante de pelo menos cerca de 20 %; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0221] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos uma composição fornecida, administrada em combinação com MSC, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de uma condição

dermatológica relevante de pelo menos cerca de 20 %; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir pelo menos cerca de 25 %; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 30 %; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais.

[0222] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos uma composição fornecida, administrada opcionalmente em combinação com MSC, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de uma condição dermatológica relevante de pelo menos cerca de 20 % em uma porcentagem especificada de uma população de pacientes aos quais a composição foi administrada; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir pelo menos cerca de 25 % em uma porcentagem especificada de uma população

de pacientes à qual a composição foi administrada; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 30 % em uma porcentagem especificada de uma população de pacientes à qual a composição foi administrada; em algumas modalidades, de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução de pelo menos cerca de 31 %, cerca de 32 %, cerca de 33 %, cerca de 34 %, cerca de 35 %, cerca de 36 %, cerca de 37 %, cerca de 38 %, cerca de 39 %, cerca de 40 %, cerca de 41 %, cerca de 42 %, cerca de 43 %, cerca de 44 %, cerca de 45 %, cerca de 46 %, cerca de 47 %, cerca de 48 %, cerca de 49 %, cerca de 50 %, cerca de 51 %, cerca de 52 %, cerca de 53 %, cerca de 54 %, cerca de 55 %, cerca de 56 %, cerca de 57 %, cerca de 58 %, cerca de 59 %, cerca de 60 %, cerca de 61 %, cerca de 62 %, cerca de 63 %, cerca de 64 %, cerca de 65 %, cerca de 66 %, cerca de 67 %, cerca de 68 %, cerca de 69 %, cerca de 70 %, cerca de 71 %, cerca de 72 %, cerca de 73 %, cerca de 74 %, cerca de 75 %, cerca de 76 %, cerca de 77 %, cerca de 78 %, cerca de 79 %, cerca de 80 %, cerca de 81 %, cerca de 82 %, cerca de 83 %, cerca de 84 %, cerca de 85 %, cerca de 86 %, cerca de 87 %, cerca de 88 %, cerca de 89 %, cerca de 90 % ou mais em uma porcentagem especificada de uma população de pacientes à qual a composição foi administrada. Em algumas modalidades, a porcentagem especificada da população de pacientes aos quais a composição foi administrada é de pelo menos cerca de 5 %, cerca de 10 %, cerca de 15 %, cerca de 20 %, cerca de 25 %, cerca de 30 %, cerca de 35 %, cerca de 40 %, cerca de 45 %, cerca de 50 %, cerca de 55 %, cerca de 60 %, cerca de 65 %, cerca de 70 %, cerca de 75 %, cerca de 80 %, cerca de 85 %, cerca de 90 %, cerca de 95 % ou cerca de 100 %. Para dar apenas alguns exemplos ilustrativos, em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos uma composição fornecida de acordo com um regime de dosagem suficiente

para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de uma condição dermatológica relevante de pelo menos cerca de 20 % em pelo menos cerca de 50 % da população de pacientes aos quais a composição foi administrada. Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administrar pelo menos uma composição fornecida de acordo com um regime de dosagem suficiente para atingir uma redução no grau e/ou prevalência de uma condição dermatológica relevante de pelo menos cerca de 30 % em pelo menos cerca de 50 % de a população de pacientes aos quais a composição foi administrada.

[0223] A presente invenção fornece tecnologias para o tratamento de condições ou transtornos ao administrar a um paciente uma composição fornecida conforme descrito no presente documento (por exemplo, uma composição de emulsão fornecida; formulação de creme e/ou loção; combinação da composição de emulsão fornecida e creme e/ou formulação de loção; etc.), opcionalmente em combinação com MSC. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece tecnologias para o tratamento de condições ou transtornos ao administrar topicamente a um paciente uma composição que contém uma composição de emulsão fornecida, opcionalmente em combinação com MSC, conforme descrito no presente documento.

[0224] Em algumas modalidades, um agente ativo ou agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra na pele em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente

biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele em cerca de 24 horas da administração.

[0225] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra em uma camada da pele em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 15 a cerca de 30

minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele em cerca de 24 horas da administração.

[0226] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada

superior da pele em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele em cerca de 24 horas da administração.

[0227] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 60 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo pe-

netra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 12 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 a cerca de 15 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 1 hora após a administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 2 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 3 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 4 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 5 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 6 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato

córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 7 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 8 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 12 horas da administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dérmicos, folículos capilares e/ou glândulas dérmicas, em cerca de 24 horas da administração.

Tratamento para Aumento de Penetração

[0228] De acordo com a presente invenção, em algumas modalidades, as composições fornecidas podem ser administradas em combinação com um ou mais tratamentos para aumento de penetração (por exemplo, agentes químicos, tratamento a laser, microagulhas, massagem física, etc.), tais como agentes para aumento de penetração conhecidos e/ou modalidades de tratamento que aumentam a penetração, por exemplo, ao facilitar a penetração de inibidores de PAI-1 através da barreira biológica (por exemplo, pele). Em algumas modalidades, as composições fornecidas incluem um ou mais destes outros agentes para aumento da penetração; em algumas modalidades, estes outros agentes para aumento de penetração são fornecidos como parte de composições distintas. Em algumas modalidades, o tratamento para aumento de penetração envolve administrar simultaneamente dois ou mais agentes para aumento de penetração e/ou modalidades de tratamento para aumento de penetração diferentes; em algumas modalidades, o tratamento para aumento de penetração envolve exposição si-

multânea a dois ou mais agentes de tratamento para aumento de penetração e/ou modalidades de tratamento para aumento de penetração diferentes, por exemplo, através de tratamento a laser e administração de composição simultâneos.

[0229] Em algumas modalidades, os agentes para aumento da penetração são ou compreendem agentes químicos. Por exemplo, agentes químicos que podem danificar, romper e/ou degradar um ou mais componentes do estrato córneo podem incluir, por exemplo, álcoois, tais como álcoois de cadeia curta, álcoois de cadeia longa ou poliálcoois; aminas e amidas, tais como ureia, aminoácidos ou ésteres dos mesmos, amidas, AZONE®, derivados de AZONE®, pirrolidonas ou derivados de pirrolidonas; terpenos e derivados de terpenos; ácidos graxos e ésteres dos mesmos; compostos macrocíclicos; tensídeos; ou sulfóxidos (por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO), sulfóxido de decilmetila, etc.); tensoativos, tais como tensoativos aniônicos, catiônicos e não iônicos; polióis; óleos essenciais; e/ou hialuronidase. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração pode ser irritante pelo fato de que uma reação inflamatória e/ou alérgica ocorre quando o agente é administrado à pele. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração não é irritante. Em algumas modalidades, um agente para aumento de penetração pode ser ou compreender um agente químico que não danifica, rompe ou degrada a estrutura da pele, mas cuja presença ou nível, no entanto, se correlaciona a um aumento da penetração de um agente de interesse através da pele comparado com aquele observado em sua ausência. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas transportadoras e peptídeos transportadores podem ser agentes para aumento da penetração que não danificam, rompem e/ou degradam a(s) estrutura(s) da pele. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas transportadoras e peptídeos transportadores podem ser agentes para aumento da penetração que não irritam a pele.

O termo "agente para aumento de penetração" não abrange dispositivos mecânicos (por exemplo, agulhas, bisturis, etc.) ou seus equivalentes (por exemplo, outros tratamentos prejudiciais). Além disso, aqueles versados na técnica apreciarão que uma estrutura, tal como uma nanopartícula ou uma emulsão, não é um agente químico e, portanto, não é um agente químico para aumento de penetração, mesmo se sua presença estiver correlacionada à penetração aumentada na pele de um agente de interesse que possa estar associado à estrutura. Em algumas modalidades, os agentes para aumento de penetração são ou compreendem álcool.

[0230] Em algumas modalidades, as modalidades de tratamento para aumento de penetração são ou compreendem microagulhas. Em algumas modalidades, as modalidades de tratamento para aumento de penetração são ou compreendem tratamento a laser. Em algumas modalidades, as modalidades de tratamento para aumento de penetração são ou compreendem massagem física. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição pode ser administrada antes ou após realizar um tratamento a laser do local. Em algumas modalidades, as modalidades de tratamento para aumento de penetração são ou compreendem a administração de um campo elétrico ou magnético.

Microagulhas

[0231] Em algumas modalidades particulares, matrizes de microagulhas (MicroNeedle, MN) para uso de acordo com a presente invenção são ou compartilham recursos com sistemas minimamente invasivos desenvolvidos para superar algumas das desvantagens comumente associadas ao uso de agulhas hipodérmicas e subcutâneas, também como melhorar o conforto e a conformidade do paciente. Estas desvantagens incluem, por exemplo, a possibilidade de deslocamento da ponta da agulha com uma agulha hipodérmica porque um profissional de saúde não consegue visualizar para onde exatamente a agulha está indo; a

colocação incorreta da agulha pode resultar em reações adversas quando injetada incorretamente. A MN estaria menos sujeita a este tipo de problema. Outras vantagens da MN são que elas podem não causar sangramento, minimizar a introdução de patógenos através dos orifícios produzidos pela MN e eliminar a variabilidade da dosagem transdérmica. Outras vantagens são a possibilidade de autoadministração, redução do risco de ferimentos acidentais por agulha, redução do risco de transmissão de infecções e facilidade de descarte. Em algumas modalidades, MN são múltiplas projeções microscópicas montadas em um lado de um suporte, tal como um emplastro ou um dispositivo (por exemplo, carimbo, rolo, matriz, aplicador, caneta).

[0232] Em algumas modalidades, a MN para uso de acordo com a presente invenção pode ser projetada e/ou construída em matrizes a fim de melhorar o contato com a pele e facilitar a penetração na pele. Em algumas modalidades, as MN usadas são de comprimento, largura e formato adequados para minimizar o contato com os nervos quando inseridas na pele, ao mesmo tempo em que ainda criam vias eficientes para a administração de fármacos. Alkilani, A. Z., *et al*., "Transdermal drug delivery: Innovative Pharmaceutical Development Based On Disruption of The Barreira Properties of The Stratum Corneum". *Pharmaceutics*. 7: 438-470 (2015).

[0233] Em algumas modalidades, uma MN adequada pode ser uma MN sólida, revestida, porosa, solúvel, oca ou de hidrogel. Uma MN sólida cria microfuros na pele, deste modo, aumentando o transporte de uma formulação medicamentosa (por exemplo, métodos "coat and poke"). Uma MN revestida permite a rápida dissolução de um medicamento revestido na pele (por exemplo, métodos "poke and patch"). Uma MN dissolvível permite a liberação rápida e/ou controlada de um fármaco incorporado nas microagulhas. A MN oca pode ser usada para perfurar a pele e permitir a liberação de uma composição após infusão

ativa ou difusão de uma formulação através dos furos de uma microagulha (por exemplo, métodos de "poke and flow"). No caso de uma MN solúvel, a MN pode atuar como um depósito de fármaco, mantendo uma composição medicamentosa até ser liberada através de dissolução no caso de uma MN solúvel ou dilatação no caso de uma MN de hidrogel (por exemplo, métodos "poke and release"). No entanto, conforme já descrito no presente documento, em muitas modalidades, o agente ativo não é administrado através de injeção por meio de uma ou mais microagulhas. Isto é, em muitas modalidades, qualquer microagulha usada de acordo com tal modalidade não é revestida, carregada ou fabricada com o agente biologicamente ativo de qualquer maneira que possa alcançar a distribuição do agente biologicamente ativo. Alternativamente, em algumas modalidades, conforme descrito no presente documento, uma MN usada de acordo com a presente invenção (seja em MSC ou de outra forma) pode compreender e/ou distribuir um agente biologicamente ativo se o agente biologicamente ativo for formulado em uma composição de macro- ou nanoemulsão conforme descrito no presente documento. Assim, conforme será apreciado por aqueles versados na técnica quando de leitura do relatório descritivo descrito no presente documento, o tratamento da pele com microagulhas que distribuem o agente biologicamente ativo (por exemplo, através de injeção por meio de uma microagulha, através da liberação de um revestimento das microagulhas ou iberação de uma microagulha em dissolução) não é um condicionamento da pele com microagulhas.

[0234] Em algumas modalidades, uma microagulha tem um diâmetro que é consistente em todo o comprimento da microagulha. Em algumas modalidades, o diâmetro de uma microagulha é maior na extremidade da base da microagulha. Em algumas modalidades, uma microagulha afunila até um ponto na extremidade distal à base da microagulha.

Em algumas modalidades, uma microagulha pode ser sólida. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ser oca. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ser tubular. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ser vedada em uma extremidade. Em algumas modalidades, uma microagulha é parte de uma matriz de microagulhas. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento de cerca de 1 μm a cerca de 4.000 μm. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento de cerca de 1 μm a cerca de 2.000 μm. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento de cerca de 50 μm a cerca de 400 μm. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento de cerca de 800 μm a cerca de 1500 μm.

[0235] Em algumas modalidades, a MN para uso de acordo com a presente invenção pode ser fabricada a partir de diferentes materiais, usando tecnologias que incluem, porém sem limitações, processos de micromoldagem ou lasers. Em algumas modalidades, a MN pode ser fabricada usando vários tipos de materiais biocompatíveis, incluindo polímeros, metal, cerâmica, semicondutores, orgânicos, compósitos ou silício. A menos que sejam projetadas para romper na pele e dissolver, em algumas modalidades, as microagulhas têm a resistência mecânica para permanecer intactas e administrar fármacos ou coletar fluido biológico enquanto são inseridas na pele e/ou removidas da pele após a inserção. Em algumas modalidades, as MNs são capazes de permanecer no lugar durante até alguns dias antes de remoção intacta. Em algumas modalidades, as microagulhas podem ser esterilizáveis usando tecnologias padrão. Em algumas modalidades, as MNs são biodegradáveis. Em algumas modalidades, as MNs compreendem um material polimérico. Em algumas modalidades, o material polimérico compreende ácido poli-L-lático, ácido poliglicólico, policarbonato, ácido poli-láctico-co-gli-

cólico (PLGA), polidimetilsiloxano, polivinilpirrolidona (PVP), um copolímero de éter metilvinílico e anidrido maleico, hialuronato de sódio, carboximetilcelulose, maltose, dextrina, galactose, amido, gelatina ou uma combinação dos mesmos.

[0236] Matrizes de MN adequadas e dispositivos de MSC para uso em combinação com composições que compreendem agentes biologicamente ativos para distribuição transdérmica de agentes biologicamente ativos incluem dispositivos tais como aqueles descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 6.334.856; 6.503.231; 6.908.453; 8.257.324; e 9.144.671.

Terapia ou Tratamento Combinado

[0237] De acordo com a presente invenção, as composições fornecidas podem ser administradas em combinação com um ou mais tratamentos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais tratamentos adicionais são ou compreendem outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas (por exemplo, um ou mais inibidores de PAI ou outros agentes), tais como agentes terapêuticos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos. Em algumas modalidades, por exemplo, as composições fornecidas incluem um ou mais destes outros agentes ativos; em algumas modalidades, estes outros agentes ativos são fornecidos como parte de composições distintas. Em algumas modalidades, a terapia combinada envolve administrar simultaneamente uma ou mais doses ou unidades de dois ou mais de outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas; em algumas modalidades, a terapia combinada envolve a exposição simultânea a dois ou mais de outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas, por exemplo, através de regimes de dosagem sobrepostos.

[0238] Em algumas modalidades, as composições fornecidas incluem ou são administradas em combinação com um ou mais de outros

agentes ativos úteis para o tratamento da doença, transtorno e/ou condição dermatológica relevante ou outra, por exemplo, conforme discutido no presente documento no contexto da doença, transtorno e/ou condição relevante.

Kits

[0239] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece pacotes ou kits farmacêuticos que incluem uma ou mais composições de emulsão que compreendem um ou mais inibidores de PAI-1 e/ou um ou mais dispositivos de microagulhas de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades, as embalagens farmacêuticas ou kits incluem preparações ou composições farmacêuticas que contêm as composições fornecidas em um ou mais recipientes cheios com opcionalmente um ou mais ingredientes adicionais para composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, uma embalagem ou kit farmacêutico inclui um agente terapêutico adicional aprovado para uso em terapias combinadas. Em algumas modalidades, pode haver opcionalmente associado a este(s) recipiente(s) um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, cujo aviso reflete a aprovação da agência quanto à fabricação, uso ou venda para administração humana.

[0240] São fornecidos kits que incluem reagentes terapêuticos e/ou agentes ativos, tais como inibidores de PAI-1. Como apenas um exemplo não limitativo, as composições fornecidas podem ser fornecidas como formulações tópicas e administradas como terapia. Doses farmacêuticas ou instruções para as mesmas podem ser fornecidas em um kit para administração a um indivíduo que sofre ou está em risco de doenças ou transtornos, por exemplo, aqueles associados ao nível dérmico da pele.

[0241] Em algumas modalidades, um kit pode compreender (i) uma

composição fornecida; e (ii) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente (iii) pelo menos uma seringa, espátula, zaragatoa para administração à pele; e (iv) instruções de uso.

[0242] Em algumas modalidades, um kit pode compreender (i) uma composição fornecida; e (ii) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente (iii) um dispositivo para injeção (por exemplo, seringa e agulha, matriz de microagulhas, escova de cabelo, etc.); e (iv) instruções de uso.

[0243] Será apreciado por aqueles versados na técnica que as composições da invenção para administração tópica podem ter uma formulação cosmética, tal como um suavizante para a pele, emulsão tipo loção nutricional, loção de limpeza, creme de limpeza, leite para a pele, loção emoliente, creme de massagem, creme emoliente, base para maquiagem, pacote facial ou gel facial, formulação de limpeza, tais como xampus, enxágues, produtos de limpeza corporal, tônicos capilares ou sabonetes, ou composição dermatológica, tais como loções, pomadas, géis, cremes, emplastros ou sprays. Em algumas modalidades, as composições para administração tópica não são formuladas para administração às membranas mucosais (por exemplo, são inadequadas para administração às membranas mucosais e/ou não são formuladas para distribuir uma quantidade apropriada de um agente grande para ou através das membranas mucosais).

Exemplificação

<u>Exemplo 1</u>: Efeitos da formulação tópica de inibidor de PAI-1 sobre cabelos grisalhos

[0244] É realizado um estudo tópico da formulação tópica de inibidor de PAI-1 após administração tópica de uma formulação de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz significativamente os cabelos grisalhos no homem ao medir a mudança

na cor dos cabelos após tratamento tópico com um inibidor de PAI-1.

[0245] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de densidade do folículo capilar e número e/ou densidade variados de cabelos grisalhos. O couro cabeludo de cada indivíduo no segundo grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com um volume fixo de uma formulação de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração do preparado tópico no couro cabeludo leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. O couro cabeludo dos indivíduos do primeiro grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0246] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na densidade dos cabelos grisalhos no local de tratamento com a formulação do inibidor de PAI-1. O número de cabelos grisalhos nos locais de tratamento é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma mudança na cor dos cabelos; ou 2) Um teste de densidade de cabelos grisalhos, em que a contagem de cabelos grisalhos em um pequeno local no couro cabeludo de cada indivíduo é medida. O pequeno local no couro cabeludo é selecionado antes de início do estudo.

[0247] Uma fotografia e o método de teste de densidade de cabelos grisalhos são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do couro cabeludo de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de densidade de cabelos grisalhos também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que, na linha de base, a quantidade média de cabelos grisalhos contados por

meio dos testes de densidade de cabelos grisalhos ou conforme observado nas fotografias é aproximadamente igual entre os grupos de controle e tratamento. Fotografias do couro cabeludo dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no número total de cabelos grisalhos a cada quatro semanas. O teste de densidade de cabelos grisalhos também mostra, em média, uma redução do número de cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual nos cabelos grisalhos no local de tratamento ou redução na densidade dos cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo.

[0248] Este estudo estabelece que a administração tópica da formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz a contagem de cabelos grisalhos e reverte os cabelos grisalhos em seres humanos.

Exemplo 2: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Oral Sobre os Cabelos Grisalhos

[0249] É realizado um estudo de administração oral de uma formulação oral de inibidor de PAI-1 no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz significativamente os cabelos grisalhos no homem ao medir a mudança na cor dos cabelos após tratamento oral com um inibidor de PAI-1.

[0250] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de densidade do folículo capilar e número e/ou densidade variados de cabelos grisalhos. A cada indivíduo do segundo grupo é administrada uma preparação oral de inibidor de PAI-1 formulado como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses. Cada indivíduo do primeiro grupo recebe uma preparação oral vazia formulada como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses e serve como controle.

[0251] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na densidade dos cabelos grisalhos em virtude do tratamento com a formulação do inibidor de PAI-1. O número de cabelos grisalhos no couro cabeludo dos indivíduos é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia do couro cabeludo é tirada para observar uma mudança na cor dos cabelos; ou 2) Um teste de densidade de cabelos grisalhos, em que a contagem de cabelos grisalhos em um pequeno local no couro cabeludo de cada indivíduo é medida. O pequeno local no couro cabeludo é selecionado antes de início do estudo.

[0252] Uma fotografia e o método de teste de densidade de cabelos grisalhos são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do couro cabeludo de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de densidade de cabelos grisalhos também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que, no início do estudo, a quantidade média de cabelos grisalhos contados pelos testes de densidade de cabelos grisalhos ou conforme observado nas fotografias é aproximadamente igual entre os grupos de controle e tratamento. Fotografias do couro cabeludo dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no número total de cabelos grisalhos a cada quatro semanas. O teste de densidade de cabelos grisalhos também mostra, em média, uma redução do número de cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual nos cabelos grisalhos no local de tratamento ou redução na densidade dos cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo.

[0253] Este estudo estabelece que a administração oral da formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz a contagem de cabelos grisalhos e

reverte os cabelos grisalhos em seres humanos.

<u>Exemplo 3</u>: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Injetável Sobre os Cabelos Grisalhos

[0254] É realizado um estudo da formulação de inibidor de PAI-1 injetável após administração através de injeção de uma formulação injetável estéril de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz significativamente os cabelos grisalhos no homem ao medir a mudança na cor dos cabelos após tratamento com um inibidor de PAI-1.

[0255] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de densidade do folículo capilar e número e/ou densidade variados de cabelos grisalhos. O couro cabeludo de cada indivíduo no segundo grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses com um volume fixo de uma formulação injetável de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração da preparação injetável no couro cabeludo leva cerca de 5 - 10 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. O couro cabeludo dos indivíduos do primeiro grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses com uma formulação injetável vazia e é o controle.

[0256] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na densidade dos cabelos grisalhos em virtude do tratamento com a formulação do inibidor de PAI-1. O número de cabelos grisalhos nos locais de tratamento é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma mudança na cor dos cabelos; ou 2) Um teste de densidade de cabelos grisalhos, em que a contagem de cabelos grisalhos em um pequeno local no couro cabeludo de cada indivíduo é medida. O pequeno local no couro cabeludo é selecionado

antes de início do estudo.

[0257] Uma fotografia e o método de teste de densidade de cabelos grisalhos são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do couro cabeludo de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de densidade de cabelos grisalhos também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que, na linha de base, a quantidade média de cabelos grisalhos contados pelos testes de densidade de cabelos grisalhos ou conforme observado nas fotografias é aproximadamente igual entre os grupos de controle e tratamento.

[0258] Fotografias do couro cabeludo dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no número total de cabelos grisalhos a cada quatro semanas. O teste de densidade de cabelos grisalhos também mostra, em média, uma redução do número de cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual nos cabelos grisalhos no local de tratamento ou redução na densidade dos cabelos grisalhos no local selecionado no couro cabeludo.

[0259] Este estudo estabelece que a administração injetável da formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz a contagem de cabelos grisalhos e reverte os cabelos grisalhos em seres humanos.

Exemplo 4: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Tópica Sobre Queloides

[0260] É realizado um estudo tópico da formulação de inibidor de PAI-1 tópica após administração tópica de uma formulação de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz

significativamente os queloides no homem ao medir a alteração no tamanho do queloide após tratamento tópico com um inibidor de PAI-1.

[0261] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com tamanhos variados e número variável de queloides. Os locais dos queloides de cada indivíduo no segundo grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com um volume fixo de uma formulação de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração do preparado tópico no couro cabeludo leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais dos queloides dos indivíduos do primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0262] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no tamanho dos queloides no local de tratamento com a formulação do inibidor de PAI-1 e/ou uma redução na dor percebida. A redução no tamanho do queloide nos locais de tratamento é medida e uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma alteração no tamanho do queloide. O paciente também é solicitado a pontuar a dor percebida em uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente forte).

[0263] Uma fotografia e os métodos de teste de pontuação de dor são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do local do queloide de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de pontuação de dor também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo concluiu que, na linha de base, o tamanho

médio dos queloides medidos ou observados nas fotografias é aproximadamente igual nos grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais de queloide dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no tamanho dos queloides a cada quatro semanas. O teste de pontuação de dor também mostra, em média, uma redução na dor percebida no local de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual no tamanho do queloide no local de tratamento ou redução na percepção da dor.

[0264] Este estudo estabelece que a administração tópica da formulação tópica do inibidor de PAI-1 trata queloides e reduz o tamanho do queloide e a dor percebida em virtude de queloides em seres humanos.

Exemplo 5: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Oral Sobre Queloides

[0265] É realizado um estudo de administração oral de uma formulação oral do inibidor de PAI-1 no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação oral do inibidor do PAI-1 reduz significativamente os queloides no homem ao medir a alteração no tamanho do queloide após tratamento oral com um inibidor de PAI-1.

[0266] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com tamanhos variados e número variável de queloides. Aos locais de queloides de cada indivíduo no segundo grupo é administrada uma preparação oral de inibidor de PAI-1 formulado como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses. Cada indivíduo do primeiro grupo recebe uma preparação oral vazia formulada como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses e serve como controle.

[0267] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no tama-

nho dos queloides em virtude da administração do tratamento com formulação de inibidor de PAI-1 e/ou uma redução na dor percebida. A redução no tamanho do queloide é medida e uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma alteração no tamanho do queloide. O paciente também é solicitado a pontuar a dor percebida em uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente forte).

[0268] Uma fotografia e os métodos de teste de pontuação da dor são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do local do queloide de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de pontuação de dor também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo concluiu que, na linha de base, o tamanho médio dos queloides medidos ou observados nas fotografias é aproximadamente igual nos grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais de queloide dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no tamanho dos queloides a cada quatro semanas. O teste de pontuação de dor também mostra, em média, uma redução na dor percebida no local de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual no tamanho do queloide ou redução na dor percebida.

[0269] Este estudo estabelece que a administração oral da formulação oral do inibidor de PAI-1 trata queloides e reduz o tamanho do queloide e a dor percebida em virtude de queloides em seres humanos.

[0270] Exemplo 6: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Injetável Sobre Queloides

[0271] É realizado um estudo de administração de uma formulação injetável de inibidor de PAI-1 no homem. O estudo foi desenvolvido para

testar se a formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz significativamente os queloides no homem ao medir a alteração no tamanho do queloide após tratamento injetável com um inibidor do PAI-1.

[0272] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com tamanhos variados e número variável de queloides. Os locais de queloides de cada indivíduo no segundo grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses com um volume fixo de uma formulação injetável de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração da preparação injetável nos locais do queloide leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais de queloides dos indivíduos do primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses com uma formulação injetável vazia e é o controle.

[0273] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no tamanho dos queloides em virtude do tratamento com a formulação do inibidor de PAI-1 e/ou uma redução na dor percebida. A redução no tamanho do queloide nos locais de tratamento é medida e uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma alteração no tamanho do queloide. O paciente também é solicitado a pontuar a dor percebida em uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente forte).

[0274] Uma fotografia e os métodos de teste de pontuação de dor são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do local de queloide de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste de pontuação de dor também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo concluiu que, na linha de base, o tamanho

médio dos queloides medidos ou observados nas fotografias é aproximadamente igual nos grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais de queloide dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual no tamanho dos queloides a cada quatro semanas. O teste de pontuação de dor também mostra, em média, uma redução na dor percebida no local de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual no tamanho do queloide no local de tratamento ou redução na percepção da dor.

[0275] Este estudo estabelece que a administração da formulação injetável do inibidor de PAI-1 trata queloides e reduz o tamanho do queloide e a dor percebida em virtude de queloides em seres humanos.

Exemplo 7: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Tópica Sobre a Esclerodermia

[0276] É realizado um estudo tópico com a formulação de inibidor de PAI-1 tópica após administração tópica de uma formulação de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz significativamente um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) no homem ao medir o número de centímetros quadrados (área) de lesões pela esclerodermia após tratamento tópico com um Inibidor de PAI-1.

[0277] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) e número e/ou densidade variáveis de lesões pela esclerodermia. As lesões pela esclerodermia de cada indivíduo no segundo grupo são tratadas duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com um volume fixo de uma formulação de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração do

preparado tópico nas lesões leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais dos indivíduos no primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0278] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia no local de tratamento com formulação de inibidor de PAI-1. O número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia nos locais de tratamento é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma alteração no número ou lesões ou tamanho das lesões; ou 2) Um teste da área de lesão, em que o número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia em um local selecionado em cada indivíduo é medido. O local a ser medido nos indivíduos é selecionado antes de início do estudo.

[0279] Uma fotografia e o método de teste da área da lesão são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do local com lesões de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste da área da lesão também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que na linha de base, a quantidade média de lesões observadas nas fotografias ou área média da lesão medida pelo teste da área da lesão é aproximadamente igual entre os grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual na área das lesões a cada quatro semanas. O teste da área da lesão também mostra, em média, uma redução do número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual

nas lesões no local de tratamento ou redução no número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado.

[0280] Este estudo estabelece que a administração tópica da formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (de braços e pernas) em seres humanos.

Exemplo 8: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Oral Sobre a Esclerodermia

[0281] É realizado um estudo de administração oral de uma formulação oral do inibidor de PAI-1 no homem. O estudo foi projetado para testar se a formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz significativamente um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) no homem ao medir o número de centímetros quadrados (área) de lesões pela esclerodermia após tratamento oral com um Inibidor de PAI-1.

[0282] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) e número e/ou densidade variáveis de lesões pela esclerodermia. A cada indivíduo do segundo grupo é administrada uma preparação oral de inibidor de PAI-1 formulado como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses. Cada indivíduo do primeiro grupo recebe uma preparação oral vazia formulada como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses e serve como controle.

[0283] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia no local de tratamento com formulação de inibidor de PAI-1. O número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia nos locais de tratamento é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia do couro cabeludo é tirada para observar uma alteração no número ou lesões ou tamanho das lesões; ou 2) Um teste da área de lesão, em que o número

de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia em um local selecionado em cada indivíduo é medido. O local a ser medido nos indivíduos é selecionado antes de início do estudo.

[0284] Uma fotografia e o método de teste da área da lesão são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Em seguida, fotografias do local com lesões de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste da área da lesão também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que na linha de base, a quantidade média de lesões observadas nas fotografias ou área média da lesão medida pelo teste da área da lesão é aproximadamente igual entre os grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual na área das lesões a cada quatro semanas. O teste da área da lesão também mostra, em média, uma redução do número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual nas lesões no local de tratamento ou redução no número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado.

[0285] Este estudo estabelece que a administração oral da formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (de braços e pernas) em seres humanos.

Exemplo 9: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Injetável Sobre a Esclerodermia

[0286] É realizado um estudo de formulação de inibidor de PAI-1 injetável após administração via injeção de uma formulação injetável estéril de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi projetado para testar se a formulação injetável do inibidor de

PAI-1 reduz significativamente um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) no homem por número de centímetros quadrados (área) de lesões pela esclerodermia após tratamento com um inibidor de PAI- 1.

[0287] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de esclerodermia cutânea (dos braços e pernas) e número e/ou densidade variáveis de lesões pela esclerodermia.. As lesões pela esclerodermia de cada indivíduo no segundo grupo são tratadas duas vezes por dia durante 6 meses com um volume fixo de uma formulação injetável de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração da preparação injetável no couro cabeludo leva cerca de 5 - 10 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais dos indivíduos no primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0288] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução no número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia no local de tratamento com formulação de inibidor de PAI-1. O número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia nos locais de tratamento é medido através de dois métodos: 1) Uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma alteração no número ou lesões ou tamanho das lesões; ou 2) Um teste da área de lesão, em que o número de centímetros quadrados de lesões pela esclerodermia em um local selecionado em cada indivíduo é medido. O local a ser medido nos indivíduos é selecionado antes de início do estudo.

[0289] Uma fotografia e o método de teste da área da lesão são usados na linha de base antes de um tratamento com inibidor de PAI-1.

Em seguida, fotografias do local com lesões de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses; o teste da área da lesão também é realizado a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo descobriu que na linha de base, a quantidade média de lesões observadas nas fotografias ou área média da lesão medida pelo teste da área da lesão é aproximadamente igual entre os grupos de controle e de tratamento. Fotografias dos locais dos indivíduos do grupo de tratamento mostram, em média, uma redução visual na área das lesões a cada quatro semanas. O teste da área da lesão também mostra, em média, uma redução do número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado de cada indivíduo pertencente ao grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução visual nas lesões no local de tratamento ou redução no número de centímetros quadrados das lesões pela esclerodermia no local selecionado.

[0290] Este estudo estabelece que a administração injetável da formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz um ou mais sintomas de esclerodermia cutânea (de braços e pernas) em seres humanos.

Exemplo 10: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Tópica Sobre o Fenômeno de Raynaud

[0291] É realizado um estudo tópico com a formulação de inibidor de PAI-1 tópica após administração tópica de uma formulação de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz significativamente a dor geral e o número de episódios de dor associados à doença de Raynaud no homem ao medir a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita após tratamento tópico com um inibidor de PAI-1.

[0292] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de dor geral associada à doença de Raynaud e número de episódios de dor pela doença de Raynaud. O local afetado pela doença de Raynaud de cada indivíduo no segundo grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com um volume fixo de uma formulação de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração do preparado tópico no local afetado leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais afetados dos indivíduos do primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0293] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita no local de tratamento com formulação do inibidor de PAI-1. A dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita nos locais de tratamento são medidos por: 1) Uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente intensa); e/ou 2) Número de episódios de dor pela doença de Raynaud no local de tratamento para cada indivíduo.

[0294] Os indivíduos registram a dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud experimentados nas últimas quatro semanas no início do estudo antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Após o que, a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita de cada indivíduo são obtidos a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do

estudo de 6 meses. O estudo constatou que, na linha de base, a quantidade média de dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud são aproximadamente iguais entre os grupos de controle e tratamento. Em média, uma redução nas pontuações gerais de dor pela doença de Raynaud e no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita é observada nos indivíduos do grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução na pontuação geral da dor desde a última visita ou redução no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita.

[0295] Este estudo estabelece que a administração tópica da formulação tópica do inibidor de PAI-1 reduz a dor geral e o número de episódios de dor associados à doença de Raynaud em seres humanos.

Exemplo 11: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Oral Sobre o Fenômeno de Raynaud

[0296] É realizado um estudo de administração oral de uma formulação oral de inibidor de PAI-1 no homem. O estudo foi projetado para testar se a formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz significativamente a dor geral e o número de episódios de dor associados à doença de Raynaud no homem ao medir a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita após tratamento oral com um inibidor de PAI-1.

[0297] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de dor geral associada à doença de Raynaud e número de episódios de dor pela doença de Raynaud. A cada indivíduo do segundo grupo é administrada uma preparação oral de inibidor de PAI-1 formulado como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses. Cada indivíduo do primeiro

grupo recebe uma preparação oral vazia formulada como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia durante 6 meses e serve como controle.

[0298] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita em indivíduos após tratamento com formulação de inibidor de PAI-1. A dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita nos locais de tratamento são medidos por: 1) Uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente intensa); e/ou 2) Número de episódios de dor pela doença de Raynaud no local de tratamento para cada indivíduo.

[0299] Os indivíduos registram a dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud experimentados nas últimas quatro semanas no início do estudo antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Após o que, a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita de cada indivíduo são obtidos a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo constatou que, na linha de base, a quantidade média de dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud são aproximadamente iguais entre os grupos de controle e tratamento. Em média, uma redução nas pontuações gerais de dor pela doença de Raynaud e no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita é observada nos indivíduos do grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução na pontuação geral da dor desde a última visita ou redução no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita.

[0300] Este estudo estabelece que a administração oral da formulação oral do inibidor de PAI-1 reduz a dor geral e o número de episódios de dor associados à doença de Raynaud em seres humanos.

Exemplo 12: Efeitos da Formulação de Inibidor de PAI-1 Injetável Sobre o Fenômeno de Raynaud

[0301] É realizado um estudo de formulação de inibidor de PAI-1 injetável após administração via injeção de uma formulação injetável estéril de inibidor de PAI-1 (por exemplo, consulte Tabela 1) no homem. O estudo foi desenvolvido para testar se a formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz significativamente a dor geral e o número de episódios de dor associados à doença de Raynaud no homem ao medir a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita após tratamento com um inibidor de PAI-1.

[0302] O estudo inclui dois grupos de 25 seres humanos cada. Ambos os grupos têm indivíduos com níveis variados de dor geral associada à doença de Raynaud e número de episódios de dor pela doença de Raynaud. O local afetado pela doença de Raynaud de cada indivíduo no segundo grupo é tratado duas vezes por dia durante 6 meses com um volume fixo de uma formulação injetável de inibidor de PAI-1 que tem uma concentração fixa do inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é de 5 % em p/p. A administração da preparação injetável no local leva cerca de 5 - 10 minutos, após o que a suspensão é deixada no local durante cerca de 8 a 12 horas. Os locais dos indivíduos no primeiro grupo são tratados duas vezes por dia durante 6 meses topicamente com uma formulação vazia e é o controle.

[0303] O efeito esperado de tal tratamento é uma redução na dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita no

local de tratamento de formulação do inibidor de PAI-1. A dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita nos locais de tratamento são medidos por: 1) Uma escala de dor de 1-5 (1 - sem dor; 2 - pouca dor; 3 - dor moderada; 4 - dor intensa; 5 - dor extremamente intensa); e/ou 2) Número de episódios de dor pela doença de Raynaud no local de tratamento para cada indivíduo.

[0304] Os indivíduos registram a dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud experimentados nas últimas quatro semanas no início do estudo antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Após o que, a dor geral associada à doença de Raynaud desde a última visita e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita de cada indivíduo são obtidos a cada quatro semanas após o início do tratamento e ao final do estudo de 6 meses. O estudo mostra que em Basel Assim, a quantidade média de dor geral associada à doença de Raynaud e o número de episódios de dor pela doença de Raynaud são aproximadamente iguais entre os grupos de controle e tratamento. Em média, uma redução nas pontuações gerais de dor pela doença de Raynaud e no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita é observada nos indivíduos do grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos do grupo de controle não mostraram redução na pontuação geral da dor desde a última visita ou redução no número de episódios de dor pela doença de Raynaud desde a última visita.

[0305] Este estudo estabelece que a administração injetável da formulação injetável do inibidor de PAI-1 reduz a dor geral e o número de episódios de dor associados associada à doença de Raynaud em seres humanos.

Equivalentes

[0306] Aqueles versados na técnica reconhecerão ou serão capazes de determinar, usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descritas no presente documento. O escopo da presente invenção não se destina a estar limitado ao acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma condição dermatológica, caracterizado pelo fato de que compreende:

fornecer uma composição que compreende ou distribui um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1);

administrar a composição a um local de um indivíduo, em que o local contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração é por meio de aplicação tópica a um local sobre a superfície da pele.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a administração compreende manter a composição sobre a superfície da pele durante um período de tempo.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração é através de injeção.

5. Método de tratamento de uma condição dermatológica, caracterizado pelo fato de que compreende:

fornecer uma composição que compreende ou distribui um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1);

administrar a composição a um indivíduo, em que um local do indivíduo contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a administração é através de administração oral.

7. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende ainda, após o período de tempo, remover a composição restante do local.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4 ou 7, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração da composição compreende massagear a composição no local.

9. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o período de tempo é de pelo menos 1 minuto.

10. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o período de tempo é de pelo menos 1 hora.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o período de tempo está dentro de uma faixa a partir de 1 a 10 minutos.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, pequenas moléculas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em: ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico, ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3- (furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

anteriores, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma etapa de administrar um tratamento penetrante.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende um agente químico não irritante.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende administrar um campo elétrico ou magnético.

23. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende microagulhas.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende tratamento a laser.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 24, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos da administração.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 3 ou 7 a 25, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos, cerca de 5 a cerca de 12 minutos, cerca de 5 a cerca de 15 minutos ou cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 26, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 , 12 ou 24 horas da administração.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 27, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 1 a cerca de 12 horas, cerca de 8 a cerca de 12 horas ou 12 horas a cerca de 24 horas após administração.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que compreende mais de uma administração da composição ao longo do tempo.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que cada administração que compreende o inibidor de PAI-1 é separada por um período de tempo especificado.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o período de tempo especificado é mais longo comparado com o período de tempo especificado para administrar um regime de tratamento de referência.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é ou compreende cabelos grisalhos.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o cabelo é grisalho.

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 33, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um gel,

um óleo, um pó, um linimento ou gotas.

35. Método para prevenir a ocorrência ou progressão de uma condição dermatológica, caracterizado pelo fato de que compreende:

fornecer uma composição que compreende ou distribui um inibidor do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1);

administrar a composição topicamente a um local do indivíduo, em que o local é uma superfície da pele que contém ou continha uma pluralidade de folículos capilares, cada um com um cabelo localizado no mesmo; e

deixar a composição no local durante um período de tempo, de modo que o inibidor de PAI-1 seja distribuído ao indivíduo.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que compreende ainda, após o período de tempo, remover a composição restante do local.

37. Método, de acordo com a reivindicação 25 ou 36, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração da composição compreende massagear a composição no local.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, caracterizado pelo fato de que o período de tempo está dentro de uma faixa a partir de cerca de 1 a cerca de 10 minutos, cerca de 5 a cerca de 60 minutos, cerca de 5 a cerca de 12 minutos, cerca de 5 a cerca de 15 minutos, ou cerca de 15 a cerca de 30 minutos, cerca de 1 a cerca de 12 horas, cerca de 8 a cerca de 12 horas ou 12 horas a cerca de 24 horas.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, pequenas moléculas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado

pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

41. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em: ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico, ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 42, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 42, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 42, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 46, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma etapa de administrar um tratamento penetrante.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende um agente químico não irritante.

49. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende administrar um campo elétrico ou magnético.

50. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende microagulhas.

51. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende tratamento a laser.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 51, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos após administração.

53. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 52, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos, cerca de 5 a cerca de 12 minutos, cerca de 5 a cerca de 15 minutos ou cerca de 15 a cerca de 30 minutos da administração.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 53, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 24 horas da administração.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 54, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no local dentro de cerca de 1 a cerca de 12 horas, cerca de 8 a cerca de 12 horas ou 12 horas a cerca de 24 horas após administração.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 55, caracterizado pelo fato de que compreende mais de uma administração da composição que compreende o inibidor de PAI-1 ao longo do tempo.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que cada administração que compreende o inibidor de PAI-1 é separada por um período de tempo especificado.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o período de tempo especificado é mais longo comparado com o período de tempo especificado para administração de um regime de tratamento de referência.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 58, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é ou compreende cabelos grisalhos.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 59, caracterizado pelo fato de que o cabelo não é grisalho.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 60, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um gel, um óleo, um pó, um linimento ou gotas.

62. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

63. Composição, de acordo com a reivindicação 62, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração tópica.

64. Composição, de acordo com a reivindicação 63, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é a partir de cerca de 0,1 % em p/p a cerca de 5 % em p/p, cerca de 0,1 % a cerca de 10 % em p/p, cerca de 0,1 % a cerca de 15 % em p/p, cerca de 0,1 % em p/p a cerca de 20 % em p/p, ou cerca de 1 % em p/p a cerca de 5 % em p/p.

65. Composição, de acordo com a reivindicação 62, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração

oral.

66. Composição, de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é a partir de cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 600 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 700 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 900 mg/dia ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia.

67. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 66, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, pequenas moléculas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

68. Composição, de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

69. Composição, de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em: ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico, ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

70. Composição, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico.

71. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

72. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

73. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

74. Composição, de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

75. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 74, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um gel, um óleo, um pó, um linimento ou gotas.

76. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição que compreende um inibidor de PAI-1 e um emplastro para uso na cobertura da composição que compreende o inibidor de PAI-1 após administração a um local.

77. Kit, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é incorporada ao emplastro.

78. Kit, de acordo com a reivindicação 76 ou 77, caracterizado pelo fato de que o emplastro compreende microagulhas.

79. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 78, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

80. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 78, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o

inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

81. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 78, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

82. Kit, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

83. Kit caracterizado pelo fato de que compreende uma composição que compreende um inibidor de PAI-1, um dispositivo para facilitar a penetração de uma composição que compreende o inibidor de PAI-1 em um local em um indivíduo e instruções para administrar a composição ao local.

84. Kit, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

85. Kit, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

86. Kit, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma emulsão.

87. Kit, de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

88. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 87, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é uma escova ou um pente.

89. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 83 a 88, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é um emplastro, um rolo ou uma caneta.

90. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 89, caracterizado pelo fato de que a composição que compreende o

inibidor de PAI-1 é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um pó, uma pomada, um linimento, um gel ou gotas.

91. Composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1, em que a composição é caracterizada pelo fato de que, quando administrada a um animal que compreende um ou mais cabelos grisalhos, atinge pelo menos um de:

(i) uma redução no número da pluralidade de cabelos grisalhos;

(ii) prevenção do envelhecimento de um ou mais fios de cabelo não grisalhos; e

(iii) um início tardio de envelhecimento de um ou mais fios de cabelo não grisalhos.

92. Composição, de acordo com a reivindicação 91, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração tópica.

93. Composição, de acordo com a reivindicação 92, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é a partir de cerca de 0,1 % em p/p a cerca de 5 % em p/p, cerca de 0,1 % a cerca de 10 % em p/p, cerca de 0,1 % a cerca de 15 % em p/p, cerca de 0,1% em p/p a cerca de 20 % em p/p, ou cerca de 1 % em p/p a cerca de 5 % em p/p.

94. Composição, de acordo com a reivindicação 91, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração oral.

95. Composição, de acordo com a reivindicação 94, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é a partir de cerca de 10 mg/dia a cerca de 100 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 300 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 600 mg/dia, cerca de 10 mg/dia

a cerca de 700 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 800 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 900 mg/dia ou cerca de 10 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia.

96. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 95, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, pequenas moléculas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

97. Composição, de acordo com a reivindicação 96, caracterizada pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

98. Composição, de acordo com a reivindicação 96, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado a partir de um grupo que consiste em: ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico, ácido 5-cloro-2-{[{[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto de benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista do receptor de angiotensina II (AIIRA), um desfibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

99. Composição, de acordo com a reivindicação 98, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{[(2-{[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]aminobenzoico.

100. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 99, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

101. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 99, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

102. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 99, caracterizada pelo fato de que a composição que

compreende o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

103. Composição, de acordo com a reivindicação 102, caracterizada pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

104. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 91 a 103, caracterizada pelo fato de que a composição que compreende o inibidor de PAI-1 é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um gel, um óleo, um pó, um linimento ou gotas.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é cabelos grisalhos.

106. Método, de acordo com a reivindicação 105, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais de outros agentes ativos, em que o um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende cloreto de cinamidopropiltrimônio, nanopartículas lipídicas sólidas, l-cistina, l-metionina, melatonina e combinações dos mesmos.

107. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é queloide.

108. Método, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais de outros agentes ativos, em que o um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende terapia por pressão, folha de gel de silicone, acetonida de triancinolona intralesional (TAC), criocirurgia, radiação, terapia a laser, IFN, 5-FU, altas doses de oxigênio usando oxigenoterapia hiperbárica (HBOT), crioterapia, excisão cirúrgica, agentes tópicos e combinações dos mesmos.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é

esclerodermia.

110. Método, de acordo com a reivindicação 109, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais de outros agentes ativos, em que o um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende Antagonistas do receptor de angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE), AINEs, inibidores de COX-2, analgésicos, corticosteroides de baixa dosagem, narcóticos, antiácidos, bloqueadores de H_2, inibidores da bomba de prótons, agentes procinéticos, agonista de somatostatina, antibióticos, derivados de prostaglandina, treprostinil, iloproste, antagonistas do receptor de endotelina, agonistas do receptor de IP, inibidores de fosfosdiesterase de tipo 5 (PDE5), agentes antifibróticos, inibidores de tirosina quinase, imunossupressores, agentes alquilantes, pilocarpina e combinações dos mesmos.

111. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que a condição dermatológica é o fenômeno de Raynaud.

112. Método, de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais de outros agentes ativos, em que o um ou mais de outros agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende bloqueadores do canal de cálcio, alfa bloqueadores, nitroglicerina, antagonistas do receptor de angiotensina II, inibidores da recaptação seletiva de serotonina, trinitrato de glicerila, tadalafil, extrato de Ginkgo biloba, SLx-2101, erva de São João, fasudil, cilostazol, iloproste, relaxina, treprostinil dietanolamina, sildenafil, atorvastatina, mesilato de imatinibe, treprostinil dietanolamina e combinações dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DO INIBIDOR DE ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO 1 (PAI-1) E USOS PARA OS MESMOS".**

A presente invenção fornece tecnologias para o tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas, incluindo especificamente cabelos grisalhos. Dentre outras coisas, a presente invenção fornece um ponto de vista de que inibidores do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de determinadas condições dermatológicas e, em particular, no tratamento e/ou prevenção de cabelos grisalhos.