



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

(21) BR 112021004550-3 A2



(22) Data do Depósito: 12/09/2019

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

(54) Título: USOS DE INIBIDORES DE INIBIDOR DE ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO 1 (PAI-1)

(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 62/731,076.

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

(72) Inventor(es): JONATHAN EDELSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2019050890 de 12/09/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/056191 de 19/03/2020

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

(57) Resumo: A invenção refere-se à surpreendente constatação de tecnologias para tratamento e/ou prevenção de certos tipos de perda de cabelo (também conhecida como alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Dentre outras coisas, a presente invenção provê surpreendente constatação que inibidores de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) podem ser surpreendentemente eficazes e/ou úteis no tratamento e/ou prevenção de certos tipos de perda de cabelo, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Ainda, a presente invenção provê constatação que as tecnologias providas podem não ser particularmente eficazes e/ou úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

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

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 62/731.076, depositado em 13 de setembro de 2018, cuja totalidade é aqui incorporada a título de referência.

ANTECEDENTES

[002] Queda de cabelo ou alopecia frequentemente promove ansiedade significativa; muitas pessoas não medem esforços para seu cabelo voltar a crescer, particularmente se a queda de cabelo ocorrer prematuramente. Terapias anteriormente disponíveis provaram ser muito insatisfatórias, desta maneira, novas opções de tratamento são necessárias.

SUMÁRIO

[003] A presente invenção refere-se a prover, *inter alia*, novas tecnologias (por exemplo, métodos, kits, composições, etc.) para tratamento e/ou prevenção de certos tipos de alopecia (queda de cabelo). Dentre outras coisas, a presente invenção provê uma constatação que inibidores de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção apenas de certos tipos de alopecia, mas não para outros tipos de queda de cabelo. Especificamente, a presente invenção provê novas tecnologias (por exemplo, métodos, kits, composições, etc.) que em algumas modalidades podem ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de tipos específicos de queda de cabelo (ou alopecia), incluindo alopecia androgenética (também chamada alopecia androgênica), alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Ainda, a presente invenção provê constatação que as

novas tecnologias podem não ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

[004] Aqueles versados na técnica têm conhecimento que superexpressão de PAI-1 está associada com a prevenção da conversão de plasminogênio em plasmina que é essencial para fibrinólise, que é a quebra fisiológica de coágulos sanguíneos. A presente invenção provê uma constatação surpreendente que PAI-1 pode também estar associado com apenas certos tipos de queda de cabelo. A presente invenção provê uma constatação surpreendente que as novas tecnológicas providas (por exemplo, métodos, kits, composições, etc.) são eficazes para tratamento e/ou prevenção de certos tipos de queda de cabelo, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Alternativamente ou adicionalmente, em algumas modalidades, a presente invenção provê uma constatação surpreendente que as novas tecnologias providas utilizando um inibidor de PAI-1 podem não ser eficazes para tratamento e/ou prevenção de certos outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico. Ainda, em algumas modalidades, a presente invenção provê uma constatação surpreendente que as novas tecnologias providas utilizando um inibidor de PAI-1 podem ser eficazes para novo crescimento de cabelo em indivíduos que têm alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

[005] Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de tratamento de um indivíduo compreendendo prover uma composição que compreende ou fornece um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1); administrar a composição a um

sítio do indivíduo, em que o sítio contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada folículo piloso compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 é fornecido ao indivíduo, em que o indivíduo está sofrendo de uma ou mais condições tratáveis, e em que a uma ou mais condições tratáveis é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

[006] Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de tratamento de um indivíduo compreendendo prover uma composição que compreende ou fornece um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1); administrar a composição a um indivíduo, em que um sítio do indivíduo contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada folículo piloso compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 é fornecido ao indivíduo, em que o indivíduo está sofrendo de uma ou mais condições tratáveis, e em que a uma ou mais condições tratáveis é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

[007] Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de prevenção da ocorrência ou progressão de uma ou mais condições em um indivíduo compreendendo (a) prover uma composição que compreende ou fornece um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1); (b) administrar a composição topicamente a um sítio do indivíduo, em que o sítio é uma superfície da pele que contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada um compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo, em que a uma ou mais condições é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal, alopecia senescente e combinações das mesmas; e

(c) deixar a composição no sítio por um período de tempo, de modo que o inibidor de PAI-1 é fornecido ao indivíduo.

[008] Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de novo crescimento de cabelo em um indivíduo compreendendo prover uma composição que compreende ou fornece um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1); administrar a composição a um sítio do indivíduo, em que o sítio contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada folículo piloso pode ou não opcionalmente ser ativo, de modo que o inibidor de PAI-1 é fornecido ao indivíduo, em que o indivíduo está sofrendo de uma ou mais condições tratáveis, e em que a uma ou mais condições tratáveis é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

[009] Em algumas modalidades, a presente invenção provê novas tecnologias para tratamento e/ou prevenção da ocorrência ou progressão de certos tipos de alopecia. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia androgenética. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia areata. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia fibrosante frontal. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia senescente. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia induzida por radiação. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia induzida por quimioterapia. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

[0010] Em algumas modalidades, a presente invenção provê novas tecnologias para novo crescimento de cabelo em indivíduos com certos tipos de alopecia. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia androgenética. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia areata. Em algumas modalidades, alopecia é ou compreende alopecia fibrosante frontal. Em algumas modalidades,

alopecia é ou compreende alopecia senescente. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia induzida por radiação. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia induzida por quimioterapia. Em algumas modalidades, alopecia não é alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

[0011] Em algumas modalidades, a presente invenção provê novas composições que compreendem e/ou fornecem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1. Em certas modalidades, a presente invenção provê novas composições que compreendem e/ou fornecem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PAI-1 e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz em p/p 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.

[0012] Em algumas modalidades, uma composição nova provida possui como característica que, quando administrada a um animal sofrendo de ou suscetível a pelo menos um dos tipos de alopecia divulgadas, ela efetua pelo menos um de: (i) tratamento de pelo menos um tipo de alopecia em um animal; (ii) atraso, retardo ou prevenção de progressão de pelo menos um tipo de alopecia em um animal. Em certas modalidades particulares, por exemplo, quando um tipo de alopecia é ou compreende alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia

fibrosante frontal, alopecia senescente e qualquer combinação das mesmas, uma nova composição provida pode ter como característica que, quando administrada a um animal sofrendo de ou suscetível a pelo menos um tipo de alopecia como descrito aqui, realiza pelo menos um de: (i) um aumento no número de fios de cabelo (por exemplo, presente no e/ou próximo de um sítio de administração); (ii) prevenção de queda de cabelo (alopecia) (por exemplo, presente no e/ou próximo de um sítio de administração); (iii) um início retardado de queda de cabelo de um ou mais fios de cabelo (por exemplo, presente no e/ou próximo de um sítio de administração); e (iv) um aumento no número de folículos pilosos.

[0013] Em geral, administração de uma composição de acordo com a presente invenção pode ser através de qualquer uma de uma variedade de vias. Em algumas modalidades, administração é tópica. Em algumas modalidades, administração é através de injeção. Em algumas modalidades, administração é oral.

[0014] Em algumas modalidades, administração realiza fornecimento sistêmico. Em algumas modalidades, administração realiza fornecimento local.

[0015] Em algumas modalidades, administração é ou compreende manutenção de uma composição no ou sobre um sítio por um período de tempo. Em algumas modalidades, administração é ou compreende massagem de uma composição em um sítio.

[0016] Em algumas modalidades, uma composição é mantida no ou sobre um sítio por um período de tempo que é pelo menos 1 minuto. Em algumas modalidades, um período de tempo é 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.

[0017] Em algumas modalidades, métodos de tratamento providos de um certo tipo de alopecia podem incluir remoção de composição administrada (por exemplo, remoção da composição que pode permanecer após um período de tempo) de seu sítio de administração. Em algumas modalidades, tal remoção é ou compreende enxague ou limpeza (por exemplo, usando um lenço que, em algumas modalidades, pode estar úmido ou, em algumas modalidades, pode estar seco).

[0018] Em algumas modalidades, um sítio ao qual uma composição é administrada de acordo com a presente invenção pode ser sobre uma superfície da pele. Em algumas modalidades, um sítio é ou compreende folículos pilosos. Em algumas modalidades, um sítio compreende cabelo. Em algumas modalidades, um sítio é ou compreende pele revestindo um músculo ou grupo de músculos. Em algumas modalidades, um sítio é sem cabelo. Em algumas modalidades, um sítio está no torso. Em algumas modalidades, um sítio é nas costas. Em algumas modalidades, um sítio é no peito. Em algumas modalidades, um sítio é nas nádegas. Em algumas modalidades, um sítio é na virilha. Em algumas modalidades, um sítio é na cabeça. Em algumas modalidades, um sítio é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, um sítio é na face. Em algumas modalidades, o sítio é no pescoço. Em algumas modalidades, um sítio é no colo. Em algumas modalidades, um sítio é nas axilas. Em algumas modalidades, um sítio é nas mãos. Em algumas modalidades, um sítio é nos pés. Em algumas modalidades, um sítio é nos braços. Em algumas modalidades, um sítio é nas pernas. Em algumas modalidades, um sítio antes tinha cabelo ou folículos pilosos, mas não possui mais cabelo ou folículos pilosos. Em algumas modalidades, um sítio possui folículos pilosos. Em algumas

modalidades, os folículos pilosos presentes em um sítio têm estrutura e/ou densidade normal. Em algumas modalidades, um sítio possui cabelo; em algumas modalidades, tal cabelo é grisalho, mas em algumas modalidades tal cabelo não é grisalho.

[0019] 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 lipídeo, um carboidrato, uma molécula pequena, 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 de antissentido, um siRNA, etc.). Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende uma molécula pequena. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 é ou compreende ácido 5-cloro-2-{{2-{{3-(furan-3-il)fenil}amino}-2-oxoetóxi}acetil}amino benzoico, ácido 5-cloro-2-{{{{3-(furan-3-il)fenil}amino}(oxo)acetil}amino}benzoico, um composto benzopirano, um butadieno, espirolactona, imidapril, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACEI, por exemplo, captopril ou enalapril), um antagonista de receptor de angiotensina II (AIIA), um defibrotídeo (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-oxoetóxi}acetil}amino benzoico.

[0020] Em algumas modalidades, a presente invenção provê e/ou utiliza uma composição que compreende e/ou fornece 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.

[0021] Em algumas modalidades, os métodos providos de tratamento de certos tipos de alopecia compreendem uma etapa de administrar um tratamento de penetração. Em algumas modalidades, um tratamento de penetração é ou compreende um agente químico não irritante. Em algumas modalidades, um tratamento de penetração é ou compreende administração de um campo elétrico ou magnético. Em algumas modalidades, um tratamento de penetração é ou compreende microagulhamento. Em algumas modalidades, um tratamento de penetração é ou compreende tratamento a laser.

[0022] Em algumas modalidades, as tecnologias providas auxiliam em penetração de inibidor de PAI-1 de sítio de administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 provido (por exemplo, em ou a partir de uma composição como aqui descrito) penetra seu sítio de administração dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 provido penetra o sítio de administração 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 de administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 provido penetra no sítio de administração dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 24 horas de administração. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 provido penetra no sítio de administração 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 de administração.

[0023] Em algumas modalidades, de acordo com a presente

invenção, métodos de tratamento e/ou prevenção de certos tipos de alopecia compreendem duas ou mais administrações de uma composição de inibidor de PAI-1 com o tempo. Em algumas modalidades, administração de duas ou mais administrações de uma composição é separada por 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.

[0024] São descritos aqui, em certas modalidades, kits compreendendo composições que compreendem ou fornecem um inibidor de PAI-1.

[0025] Em algumas modalidades, os kits providos compreendem um emplastro. Em algumas modalidades, um emplastro é disposto, construído e/ou utilizado para administração para cobrir uma composição administrada. Alternativamente ou adicionalmente, em algumas modalidades, um emplastro pode conter ou compreender uma composição que compreende e/ou fornece um inibidor de PAI-1. Em algumas modalidades, um emplastro compreende microagulhas.

[0026] Em algumas modalidades, os kits providos compreendem um dispositivo para facilitação da penetração de uma composição em um sítio em um indivíduo. Em algumas modalidades do tipo, um dispositivo provido pode ser ou compreender uma escova, um pente, um emplastro, um rolo, uma caneta, etc.

[0027] Em algumas modalidades, os kits providos compreendem instruções para administração de uma composição como descrito aqui. Em algumas modalidades, a presente invenção provê constatação da administração de terapia de combinação e/ou tratamento para tratar ou prevenir a ocorrência de um certo tipo de alopecia (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal,

alopecia senescente, etc.). Em algumas modalidades, a terapia ou tratamento de combinação compreende administrar um inibidor de PAI-1 como descrito aqui em combinação com um ou mais outros agentes ativos. Em algumas modalidades, por exemplo, certos tipos de alopecia (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal, alopecia senescente, etc.), um ou mais outros agentes ativos, em que o um ou mais outros agentes ativos são selecionados do grupo compreendendo minoxidil, finasterida, dutasterida, plasma rico em plaquetas, cloreto de cinamidopropiltrimônio, nanopartículas de lipídeo sólidas, 1-cistina, 1-metionina, melatonina, terapia de pressão, folha de gel de silicone, triamcinolona acetônida intralesional (TAC), criocirurgia, radiação, terapia a laser, IFN, 5-FU, doses altas de oxigênio usando terapia com oxigênio hiperbárica (HBOT), crioterapia, excisão cirúrgica, agentes tópicos, Antagonistas de Receptor de Angiotensina II, Inibidores de Enzima de Conversão de Angiotensina (ACE), NSAIDs, Inibidores de COX-2, Analgésicos, Corticosteroides de Dose Baixa, Narcóticos, Antiácidos, Bloqueadores de H2, Inibidores da Bomba de Próton, Agentes Procinéticos, Agonista de Somatostatina, Antibióticos, Derivados de Prostaglandina, Treprostinil, Iloproste, Antagonistas do Receptor de Endotelina, Agonista de Receptor de IP, Inibidores de Fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), Agente Antifibrótico, Inibidor de Tirosina Cinase, Imunossuppressores, Agentes de alquilação, Pilocarpina e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, por exemplo, para doença de Raynaud ou fenômeno de Raynaud, um ou mais outros agentes ativos são selecionados do grupo compreendendo bloqueadores de canal de cálcio, alfa bloqueadores, nitroglicerina, antagonistas de receptor de angiotensina II, inibidores de reabsorção de serotonina seletivos, trinitrato de glicerila, tadalafila, extrato de Ginkgo biloba, SLx-2101, Erva de São João, fasudil, cilostazol, iloprote, relaxina, treprostinila dietanolamina, sildenafil, atorvastatina, mesilato

de imatinibe, treprostinila dietanolamina e combinações dos mesmos.

DEFINIÇÕES

[0028] No presente pedido, a menos que de outro modo claro a partir do contexto, (i) o termo "um" pode ser compreendido significar "pelo menos um"; (ii) o termo "ou" pode ser compreendido significar "e/ou"; (iii) os termos "compreendendo" e "incluindo" podem ser entendidos compreender componentes ou etapas detalhados sejam presentes sozinhos ou junto com um ou mais componentes ou etapas adicionais; e (iv) os termos "cerca de" e "aproximadamente" podem ser entendidos permitir variação padrão como seria entendido por aqueles versados na técnica; e (v) onde faixas são providas, pontos finais são incluídos.

[0029] **Cerca de:** o termo "cerca de", quando usado aqui em referência a um valor, refere-se a um valor que é similar, no contexto do valor referido. Em geral, aqueles versados na técnica, familiares com o contexto, compreenderão o grau relevante de variância compreendido por "cerca de" nesse contexto. Por exemplo, em algumas modalidades, o termo "cerca de" pode compreender 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 referido.

[0030] **Administração:** como aqui usado, o termo "administração" refere-se tipicamente à administração de uma composição a um indivíduo ou sistema para obter fornecimento de um agente que é, ou está incluído, na composição. Aqueles versados na técnica terão conhecimento de uma variedade de vias que podem, em circunstâncias apropriadas, ser utilizadas para administração a um indivíduo, por exemplo, um humano. Por exemplo, em algumas modalidades, administração pode ser ocular, oral, parenteral, tópica, etc. Em algumas modalidades particulares, administração pode ser brônquica (por exemplo, através de instilação bronquial), bucal, dermal (que pode ser

ou compreender, por exemplo, um ou mais de tópica para a derme, intradermal, interdermal, transdermal, etc.), enteral, intra-arterial, intradermal, intragástrica, intramedularmente, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, dentro de um órgão específico (por exemplo, intraepática), mucosal, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, tópica, traqueal (por exemplo, através de instilação intratraqueal), vaginal, vítrea, etc. Em algumas modalidades, administração pode envolver apenas uma dose única. Em algumas modalidades, a administração pode envolver aplicação de um número fixo de doses. Em algumas modalidades, administração pode envolver dosagem que é dosagem intermitente (por exemplo, uma pluralidade de doses separadas no tempo) e/ou periódica (por exemplo, doses individuais separadas por um período de tempo comum). Em algumas modalidades, administração pode envolver dosagem contínua (por exemplo, perfusão) por pelo menos um período de tempo selecionado.

[0031] **Agente:** em geral, o termo "agente", como aqui usado, pode ser usado para se referir a um composto ou entidade de qualquer classe química incluindo, por exemplo, um polipeptídeo, ácido nucleico, sacarídeo, lipídeo, molécula pequena, metal ou combinação ou complexo dos mesmos. Em circunstâncias apropriadas, como será claro a partir do contexto para aqueles versados na técnica, o termo pode ser utilizado para se referir a uma entidade que é ou compreende uma célula ou organismo, ou uma fração, extrato ou componente do mesmo. Alternativamente ou adicionalmente, como o contexto deixará claro, o termo pode ser usado para se referir a um produto natural pelo fato de ser encontrado na natureza e/ou ser obtido da natureza. Em alguns casos, novamente, como será claro a partir do contexto, o termo pode ser usado para se referir a uma ou mais entidades que são feitas pelo homem pelo fato de ser projetado, engenheirado e/ou produzido através da ação da mão do homem e/ou não ser encontrado na natureza. Em

algumas modalidades, um agente pode ser utilizado em forma isolada ou pura; em algumas modalidades, um agente pode ser utilizado em forma bruta. Em algumas modalidades, agentes potenciais podem ser providos como coleções ou bibliotecas, por exemplo, que podem ser avaliadas para identificar ou caracterizar agentes ativos dentro das mesmas. Em alguns casos, o termo "agente" pode se referir a um composto ou entidade que é ou compreende um polímero; em alguns casos, o termo pode se referir a um composto ou entidade que compreende uma ou mais porções poliméricas. Em algumas modalidades, o termo "agente" pode se referir a um composto ou entidade que não é um polímero e/ou é substancialmente livre de qualquer polímero e/ou de uma ou mais porções poliméricas particulares. Em algumas modalidades, o termo pode se referir a um composto ou entidade que não possui ou é substancialmente livre de qualquer porção polimérica.

[0032] **Agonista:** aqueles versados na técnica compreenderão que o termo "agonista" pode ser usado para se referir à condição de um agente, ou até mesmo cuja presença, nível, grau, tipo ou forma se relaciona com nível ou atividade aumentada de um outro agente (isto é, o agente sob ação de agonista). Em geral, um agonista pode ser ou inclui um agente de qualquer classe química incluindo, por exemplo, moléculas pequenas, polipeptídeos, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos, metais e/ou qualquer outra entidade que mostre e atividade de ativação relevante. Em algumas modalidades, um agonista pode ser direto (caso em que ele exerce sua influência diretamente sobre seu alvo); em algumas modalidades, um agonista pode ser indireto (caso em que ele exerce sua influência de outra maneira diferente da ligação a seu alvo; por exemplo, através da interação com um regulador do alvo, de modo que o nível ou atividade do alvo é alterado).

[0033] **Antagonista:** aqueles versados na técnica compreenderão

que o termo "antagonista", como aqui usado, pode ser usado para se referir a uma condição do agente ou evento cuja presença, nível, grau, tipo ou forma se relaciona com nível ou atividade diminuído de um outro agente (isto é, o agente inibido ou alvo). Em geral, um antagonista pode ser ou inclui um agente de qualquer classe química incluindo, por exemplo, moléculas pequenas, polipeptídeos, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos, metais e/ou qualquer outra entidade que mostre a atividade inibidora relevante. Em algumas modalidades, um antagonista pode ser direto (caso em que ele exerce sua influência diretamente sobre seu alvo); em algumas modalidades, o antagonista pode ser indireto (caso em que ele exerce sua influência de outro modo que não ligação a seu alvo; por exemplo, através da interação com um regulador do alvo, de modo que o nível ou atividade do alvo é alterada).

[0034] **Animal:** como aqui usado refere-se a qualquer membro do reino animal. Em algumas modalidades, "animal" refere-se a 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 certas 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, mas não estão limitados a, aves, répteis, anfíbios, peixe, insetos e/ou vermes. Em algumas modalidades, um animal pode ser um animal transgênico, animal geneticamente engenheirado e/ou um clone.

[0035] **Agente biologicamente ativo:** como aqui usado, a expressão "agente biologicamente ativo" refere-se a qualquer substância que tenha atividade em um sistema e/ou organismo biológico. Por exemplo, uma substância que, quando administrada a um organismo, possui um efeito biológico sobre aquele organismo é considerada ser biologicamente ativa. Em algumas modalidades, onde

uma substância (por exemplo, um polipeptídeo, ácido nucleico, anticorpo, etc.) é biologicamente ativa, uma porção dessa substância que compartilha pelo menos uma atividade biológica da substância toda é tipicamente referida como uma porção "biologicamente ativa".

[0036] **Veículo:** como aqui usado refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual uma composição é administrada. Em algumas modalidades exemplares, veículos podem inclui líquidos estéreis tais como, por exemplo, água e óleos, incluindo óleos de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similar. Em algumas modalidades, veículos são ou incluem um ou mais componentes sólidos.

[0037] **Formulação cosmética:** o termo "formulação cosmética" é usado aqui para se referir a uma composição aplicada topicamente que contém um ou mais agentes tendo propriedades cosméticas. Para dar apenas alguns exemplos, uma formulação cosmética pode ser um suavizante da pele, emulsão do tipo loção de nutrição, loção de limpeza, creme de limpeza, leite para a pele, loção emoliente, creme de massagem, creme emoliente, base, batom, máscara facial ou gel facial, formulações para limpeza tais como xampus, condicionadores, limpador corporal, tônicos capilares ou sabões e/ou uma composição dermatológica tal como uma loção, unguento, gel, creme, emplastro, desodorante, antiperspirante e/ou *spray*.

[0038] **Composição:** aqueles versados na técnica compreenderão que o termo "composição", como aqui usado, pode ser usado para se referir a uma entidade física separada que compreende um ou mais componentes especificados. Em geral, a menos que de outro modo especificado, uma composição pode ser de qualquer forma – por exemplo, gás, gel, líquido, sólido, etc.

[0039] **Compreendendo:** uma composição ou método descrito aqui

como "compreendendo" um ou mais elementos ou etapas nomeados é aberto, significando que os elementos ou etapas nomeados são essenciais, mas outros elementos ou etapas podem ser adicionados ao escopo da composição ou método. Para evitar prolixidade, é também compreendido que qualquer composição ou método descrito como "compreendendo" (ou que "compreende") um ou mais elementos ou etapas nomeados também descreve a composição ou método correspondente, mais limitado, "consistindo essencialmente nos" (ou que "consiste essencialmente nos") mesmos elementos ou etapas nomeados, significando que a composição ou método inclui os elementos ou etapas essenciais nomeados e pode também incluir elementos ou etapas adicionais que não afetam materialmente a(s) característica(s) básica(e) e nova(s) da composição ou método. É também compreendido que qualquer composição ou método descrito aqui como "compreendendo" ou "consistindo essencialmente em" um ou mais elementos ou etapas nomeados também descreve a composição ou método mais limitado, e fechado, "consistindo nos" (ou "consiste nos") elementos ou etapas nomeados para a exclusão de qualquer outro elemento ou etapa não nomeado. Em qualquer composição ou método divulgado aqui, equivalentes conhecidos ou divulgados de qualquer elemento ou etapa essencial nomeado podem substituir esse elemento ou etapa.

[0040] **Creme:** o termo "creme" refere-se a uma composição espalhável, tipicamente formulada para aplicação à pele. Cremes contêm tipicamente uma matriz baseada em óleo e/ou ácido graxo. Os cremes formulados de acordo com a presente invenção podem conter nanopartículas e podem ser capazes de penetração substancialmente completa (por exemplo, de tais nanopartículas) através da pele quando da administração tópica. Tal creme poderia também agir como um veículo para materiais incorporados (por exemplo, para um ou mais

agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes ativos independentemente biologicamente ativos).

[0041] **Meio de dispersão:** o termo "meio de dispersão" como aqui usado refere-se a um meio líquido em que partículas (por exemplo, nanopartículas vazias e/ou nanopartículas contendo um ou mais agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes ativos independentemente biologicamente ativos) são dispersas. Em geral, uma dispersão é formada quando pelo menos dois materiais não miscíveis são combinados. Uma dispersão "óleo-em-água" é uma em que partículas oleosas são dispersas dentro de um meio de dispersão aquoso. Uma dispersão "água-em-óleo" é uma em que partículas aquosas são dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso. Aqueles versados na técnica compreenderão que uma dispersão pode ser formada de quaisquer dois meios não miscíveis e não é limitada estritamente a combinações de meios aquosos e oleosos. O termo "meio de dispersão" portanto se aplica amplamente a *qualquer* meio de dispersão apesar de ser comum se referir a categorias "aquoso" e "oleoso".

[0042] **Forma de dosagem ou forma de dosagem unitária:** aqueles versados na técnica compreenderão que o termo "forma de dosagem" pode ser usado para se referir a qualquer unidade fisicamente separada de um agente ativo (por exemplo, um agente terapêutico ou de diagnóstico) para administração a um indivíduo. Tipicamente, cada tal unidade contém uma quantidade predeterminada de agente ativo. Em algumas modalidades, tal quantidade é uma quantidade de dosagem unitária (ou uma fração inteira da mesma) apropriada para administração de acordo com um regime de dosagem que foi determinado se relacionar com um resultado desejado ou benéfico quando administrado a uma população relevante (isto é, com um regime de dosagem terapêutico). Aqueles de habilidade na técnica

compreendem que a quantidade total de uma composição ou agente terapêutico administrado a um indivíduo particular é determinada por um ou mais médicos acompanhantes e pode envolver administração de formas de dosagem múltiplas.

[0043] **Regime de dosagem:** aqueles versados na técnica compreenderão que o termo "regime de dosagem" pode ser usado para se referir a um conjunto de doses unitárias (tipicamente mais de uma) que são administradas individualmente a um indivíduo, tipicamente separadas por períodos de tempo. Em algumas modalidades, um dado agente terapêutico possui um regime de dosagem recomendado, que pode envolver uma ou mais doses. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses cada uma das quais é separada em tempo das outras doses. Em algumas modalidades, doses individuais são separadas umas das outras por 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 da dose unitária. Em algumas modalidades, doses diferentes dentro de um regime de dosagem são de quantidades diferentes. 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 relacionado com um resultado desejado ou benéfico quando administrado em uma população relevante (isto é, é um regime

de dosagem terapêutico).

[0044] **Excipiente:** como aqui usado refere-se a um agente não terapêutico que pode ser incluído em uma composição farmacêutica, por exemplo, para prover ou contribuir para um efeito de consistência ou estabilização desejado. Em algumas modalidades, excipientes farmacêuticos adequados podem incluir, por exemplo, amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno glicol, água, etanol e similar.

[0045] **In vitro:** o termo "in vitro" como aqui usado refere-se a eventos que ocorrem em um ambiente artificial, por exemplo, em um tubo de teste ou recipiente de reação, em cultura celular, etc., ao invés de dentro de um organismo multicelular.

[0046] **In vivo:** como usado aqui refere-se a eventos que ocorrem dentro de um organismo multicelular, tal como um animal humano e um não humano. No contexto de sistemas à base de célula, o termo pode ser usado para se referir a eventos que ocorrem dentro de uma célula viva (oposto a, por exemplo, sistemas *in vitro*).

[0047] **Macroemulsão:** o termo "macroemulsão", como aqui usado, refere-se a uma emulsão em que pelo menos algumas gotículas têm diâmetros na faixa de tamanho de vários nanômetros a micrometros. Como será compreendido 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 utilizada 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 compreendido 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, 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 possui gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 301 nm e cerca de 1000 µm. Em algumas modalidades, 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 possui gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 500 nm e cerca de 5000 µm.

[0048] **Nanoemulsão:** o termo "nanoemulsão", como aqui usado, refere-se a uma emulsão em que pelo menos algumas gotículas têm diâmetros na faixa de tamanho de nanometro. Como será compreendido por aqueles versados na técnica, uma nanoemulsão é caracterizada por gotículas de 300 nm ou menores em diâmetro. Em algumas modalidades, uma composição em nanoemulsão utilizada 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 compreendido por aqueles versados na técnica que uma composição em 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, 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 possui gotículas em uma distribuição de tamanho entre cerca de 1 nm e cerca de 300 nm.

[0049] **Nanopartículas:** como aqui usado, o termo "nanopartícula" refere-se a uma partícula sólida tendo um diâmetro de menos de 300 nm, como definido pela *National Science Foundation*. Em algumas

modalidades, uma nanopartícula possui um diâmetro de menos de 100 nm como definido pelo *National Institutes of Health*.

[0050] **Composição em nanopartículas:** como aqui usado, o termo "composição em nanopartículas" refere-se a qualquer substância que contenha pelo menos uma nanopartícula. Em algumas modalidades, uma composição em nanopartículas é uma coleção uniforme de nanopartículas. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas são dispersões ou emulsões. Em geral, uma dispersão ou emulsão é formada quando pelo menos dois materiais não miscíveis são combinados. Uma dispersão "óleo-em-água" é uma em que partículas oleosas (ou hidrofóbicas ou não polares) são dispersas dentro de um meio de dispersão aquoso. Uma dispersão "água-em-óleo" é uma em que partículas aquosas (ou hidrofílicas ou polares) são dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso. Aqueles versados na técnica compreenderão que uma dispersão pode ser formada de quaisquer dois meios não miscíveis e não é limitada estritamente a combinações de meios aquosos e oleosos. O termo "meio de dispersão" então se aplica amplamente a qualquer meio de dispersão apesar de ser comum se referir a categorias "aquoso" e "oleoso". Em algumas modalidades, composições em nanopartículas são nanoemulsões. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas compreendem micelas. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas incluem um ou mais agentes biologicamente ativos a serem administrados em conjunto com as nanopartículas. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas são composições em nanopartículas vazias (por exemplo, elas não contêm quaisquer agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos).

[0051] **Composição farmacêutica:** como aqui usado, o termo

"composição farmacêutica" refere-se a uma composição em que um agente ativo é formulado junto com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o agente ativo está presente em quantidade de dose unitária apropriada para administração em um regime terapêutico que mostra uma probabilidade estatisticamente significativa de obter um efeito terapêutico predeterminado quando administrado a uma população relevante. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser especialmente formulada para administração em forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o que segue: administração oral, por exemplo, regas (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos, por exemplo, aqueles direcionados para absorção bucal, sublingual e sistêmica, bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação à língua; administração parenteral, por exemplo, através de injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril ou formulação de liberação sustentada; aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento ou um emplastro de liberação controlada ou *spray* aplicado à pele, pulmões ou cavidade oral; intravaginalmente ou intratecalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; sublingualmente; ocularmente; transdermalmente; ou nasalmente, pulmonar e a outras superfícies mucosas.

[0052] ***Agente de aumento de penetração ou Tratamento de penetração:*** como aqui usado, o termo "agente de aumento de penetração" ou "tratamento de penetração" refere-se a um agente cuja presença ou nível se relaciona com penetração aumentada de um agente de interesse através da pele, comparado com aquela observada em sua ausência. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração possui como característica degradar e/ou romper a estrutura da pele. Em algumas modalidades, um agente de aumento de

penetração é ou compreende um agente químico (por exemplo, um agente 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 seus ésteres, amidas, AZONE®, derivados de AZONE®, pirrolidonas ou derivados de pirrolidonas; terpenos e derivados de terpenos; ácidos graxos e seus ésteres; compostos macrocíclicos; tensídeos; ou sulfóxidos (por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetilsulfóxido, etc.); tensoativos tais como tensoativos aniônicos, catiônicos e não iônicos; polióis; óleos essenciais; e/ou hialuronidase. Em algumas modalidades, um agente de 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 de aumento de penetração não é um irritante. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração pode ser ou compreende um agente químico que não danifica, rompe ou degrada a estrutura da pele, mas cuja presença ou nível não obstante se relaciona com penetração aumentada de um agente de interesse através da pele, comparado com aquela observada em sua ausência. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas carreadoras e peptídeos veículos podem ser agentes de aumento de penetração que não danificam, rompem e/ou degradam a(s) estrutura(s) da pele. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas carreadoras e peptídeos veículos podem ser agentes de aumento de penetração que não irritam a pele. O termo "agente de aumento de penetração" não compreende dispositivos mecânicos (por exemplo, agulhas, escalpes, etc.) ou seus equivalentes (por exemplo, outros agentes de dano). Também, aqueles versados na técnica compreenderão que uma estrutura tal como uma nanopartícula

ou uma emulsão não é um agente químico e, portanto, não um agente de aumento de penetração químico mesmo se sua presença se relacionar com penetração aumentada na pele de um agente de interesse que pode estar associado com a estrutura.

[0053] ***Veículo farmacêuticamente aceitável:*** como aqui usado, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável" significa um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente ou material de encapsulação solvente, envolvido no carregamento ou transporte do composto-objeto de um órgão, ou porção do corpo, para um outro órgão, ou porção do corpo. Cada veículo 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 veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, 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 livre de pirógeno; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool de etila; soluções tamponadas de pH; poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e outras substâncias compatíveis não tóxicas usadas em formulações farmacêuticas.

[0054] ***Prevenir ou prevenção:*** como usado aqui quando usado em conexão com a ocorrência de uma doença, um distúrbio e/ou

condição, refere-se à redução do risco de desenvolvimento da doença, distúrbio e/ou condição e/ou ao retardo do início de uma ou mais características ou sintomas da doença, distúrbio ou condição. Prevenção pode ser considerada completa quando início de uma doença, distúrbio ou condição foi retardado por um período de tempo predefinido.

[0055] **Autoadministração:** o termo "autoadministração", como aqui usado, refere-se à situação onde o indivíduo possui a habilidade de administrar uma composição a ele ou ela sem necessitar supervisão médica. Em algumas modalidades da invenção, autoadministração pode ser realizada fora de um ambiente clínico. Como exemplo, em algumas modalidades da invenção, um creme cosmético facial pode ser administrado por um indivíduo em sua própria casa.

[0056] **Molécula pequena:** como aqui usado, o termo "molécula pequena" significa um composto orgânico e/ou inorgânico de peso molecular baixo. Em geral, uma "molécula pequena" é uma molécula que possui menos de 5 kilodaltons (kD) de tamanho. Em algumas modalidades, uma molécula pequena é de menos do que cerca de 4 kD, 3 kD, cerca de 2 kD ou cerca de 1 kD. Em algumas modalidades, a molécula pequena é de menos do que cerca de 800 Dáltons (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 molécula pequena é de menos do que cerca de 2000 g/mol, menos do que cerca de 1500 g/mol, menos do que cerca de 1000 g/mol, menos do que cerca de 800 g/mol ou menos do que cerca de 500 g/mol. Em algumas modalidades, uma molécula pequena não é um polímero. Em algumas modalidades, uma molécula pequena não inclui uma porção polimérica. Em algumas modalidades, uma molécula pequena não é e/ou não compreende uma proteína ou polipeptídeo (por exemplo, não é um oligopeptídeo ou peptídeo). Em algumas modalidades, uma molécula

pequena não é e/ou não compreende um polinucleotídeo (por exemplo, não é um oligonucleotídeo). Em algumas modalidades, uma molécula pequena não é e/ou não compreende um polissacarídeo; por exemplo, em algumas modalidades, uma molécula pequena não é uma glicoproteína, proteoglicano, glicolipídeo, etc.). Em algumas modalidades, uma molécula pequena não é um lipídeo. Em algumas modalidades, uma molécula pequena é um agente de modulação (por exemplo, um agente inibidor ou um agente de ativação). Em algumas modalidades, uma molécula pequena é biologicamente ativa. Em algumas modalidades, uma molécula pequena é detectável (por exemplo, compreende pelo menos uma porção detectável). Em algumas modalidades, uma molécula pequena é um agente terapêutico. Aqueles versados na técnica, lendo a presente invenção, compreenderão que certos compostos de molécula pequena descritos aqui podem ser providos e/ou utilizados 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 compreenderão que certos compostos de molécula pequena têm estruturas que podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas. Em algumas modalidades, tal molécula pequena pode ser utilizada 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 estereoisômeros; em algumas modalidades, tal molécula pequena pode ser utilizada de acordo com a presente invenção em forma de uma mistura racêmica. Aqueles versados na técnica compreenderão que certos compostos de moléculas pequenas têm estruturas que podem existir em uma ou mais formas tautoméricas. Em algumas modalidades, tal molécula pequena pode ser utilizada de acordo com a presente

invenção na forma de um tautômero individual ou em uma forma que interconverte entre formas tautoméricas. Aqueles versados na técnica compreenderão que certos compostos de moléculas pequenas têm estruturas que permitem substituição isotrópica (por exemplo, H por ^2H ou ^3H ; ^{12}C por ^{11}C , ^{13}C ou ^{14}C ; ^{14}N por ^{13}N ou ^{15}N ; ^{16}O por ^{17}O ou ^{18}O ; XXC por ^{36}Cl ; XXF por ^{18}F ; XXXI por ^{131}I ; etc.). Em algumas modalidades, tal molécula pequena pode ser utilizada 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 molécula pequena particular pode se relacionar a uma forma específica desse composto. Em algumas modalidades, um composto de molécula pequena particular pode ser provido e/ou utilizado em uma forma de sal (por exemplo, em uma forma de sal de adição ácido ou adição de base, dependendo composto); em algumas modalidades do tipo, a forma de sal pode ser uma forma de sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, onde um composto de molécula pequena for um que exista ou seja encontrado na natureza, esse composto pode ser provido e/ou utilizado de acordo com a presente invenção em uma forma diferente daquela em que ele existe ou é encontrado na natureza. Aqueles versados na técnica compreenderão que, em algumas modalidades, uma preparação de um composto de molécula pequena 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 (com relação a um outro componente da preparação incluindo, por exemplo, uma outra forma do composto) do composto ou forma que está presente em uma preparação de interesse de referência (por exemplo, em uma amostra primária de uma fonte de interesse tal como uma fonte biológica ou ambiental) é distinta do composto como ele existe na preparação ou fonte de referência. Portanto, em algumas modalidades, por exemplo,

uma preparação de um estereoisômero único de um composto de molécula pequena pode ser considerada uma forma diferente do composto de uma mistura racêmica do composto; um sal particular de um composto de molécula pequena pode ser considerado uma forma diferente de uma 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 considerado uma forma diferente do composto de um que contém o outro isômero conformacional ((E) ou (Z)) da ligação dupla; uma preparação em que um ou mais átomos são um isótopo diferente do que está presente em uma preparação de referência pode ser considerada uma forma diferente, etc.

[0057] **Indivíduo:** como aqui usado, o termo "indivíduo" refere-se a um organismo, tipicamente um mamífero (por exemplo, um humano, em algumas modalidades, incluindo formas humanas prenatais). Em algumas modalidades, um indivíduo está sofrendo de uma doença, distúrbio ou condição relevante. Em algumas modalidades, um indivíduo é suscetível a uma doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo exibe um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo não exibe nenhum sintoma ou característica de uma doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo é alguém com um ou mais traços característicos de susceptibilidade a ou risco de uma doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo é um paciente. Em algumas modalidades, um sujeito é um indivíduo para o qual diagnóstico e/ou terapia é/ou foi administrado.

[0058] **Sintomas são reduzidos:** como aqui usado, o termo "sintomas são reduzidos" refere-se a quando um ou mais sintomas de uma doença, distúrbio ou condição particular são reduzidos em

magnitude (por exemplo, intensidade, severidade, etc.) e/ou frequência. Para propósitos de clareza, um retardo no início de um sintoma particular é considerado uma forma de redução da frequência desse sintoma.

[0059] **Agente terapêutico:** como aqui usado, o termo "agente terapêutico" refere-se a qualquer agente que possui um efeito terapêutico e/ou elicitava um efeito biológico e/ou farmacológico desejado, quando administrado a um indivíduo.

[0060] **Quantidade terapeuticamente eficaz:** como aqui usado, quer dizer uma quantidade que produz o efeito desejado para o qual é administrada. Em algumas modalidades, o termo refere-se a uma quantidade que é suficiente, quando administrada a uma população sofrendo de ou suscetível a uma doença, distúrbio e/ou condição de acordo com um regime de dosagem terapêutico, para tratar a doença, distúrbio e/ou condição. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma que reduz a incidência e/ou severidade de, e/ou retarda o início de, um ou mais sintomas da doença, distúrbio e/ou condição. Aqueles versados na técnica compreenderão que o termo "*quantidade terapeuticamente eficaz*" na verdade não requer que tratamento bem-sucedido seja obtido em um indivíduo particular. Ao contrário, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser aquela quantidade que provê uma resposta farmacológica desejada particular em um número significativo de indivíduos quando administrada a pacientes com necessidade de tal tratamento. Em algumas modalidades, referência a uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma referência a uma quantidade conforme medido em um ou mais tecidos específicos (por exemplo, um tecido afetado pela doença, distúrbio ou condição) ou fluidos (por exemplo, sangue, saliva, soro, suor, lágrimas, urina, etc.). Aqueles versados na técnica compreenderão 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 therapeuticamente eficaz pode ser formulado e/ou administrado em uma pluralidade de doses, por exemplo, como parte de um regime de dosagem.

[0061] **Tratamento:** como aqui usado, o termo "tratamento" (também "tratar" ou "tratando") refere-se a qualquer administração de uma terapia que parcialmente ou completamente alivia, melhora, atenua, inibe, retarda o início de, reduz a severidade de e/ou reduz a incidência de um ou mais sintomas, características e/ou causas de uma doença, distúrbio e/ou condição particular. Em algumas modalidades, tal tratamento pode ser de um indivíduo que não exibe sinais da doença, distúrbio e/ou condição relevante e/ou de um indivíduo que exibe apenas sinais iniciais da doença, distúrbio e/ou condição. Alternativamente ou adicionalmente, tal tratamento pode ser de um indivíduo que exibe um ou mais sinais estabelecidos da doença, distúrbio e/ou condição relevante. Em algumas modalidades, tratamento pode ser de um indivíduo que foi diagnosticado como sofrendo da doença, distúrbio e/ou condição relevante. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de qualquer indivíduo conhecido ter um ou mais fatores de susceptibilidade que estão estatisticamente relacionados com risco aumentando de desenvolvimento da doença, distúrbio e/ou condição relevante.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

Inibidor de Ativador de Plasminogênio (PAI-1)

[0062] O Inibidor de Ativador de Plasminogênio (PAI-1) é um inibidor da proteína serina protease (serpina) codificada pelo gene SERPINE 1. PAI-1 é originalmente conhecido pelo seu envolvimento em manutenção do equilíbrio homeostático no corpo, uma vez que ele é o principal inibidor de ativador de plasminogênio de tecido (iPA) e

urocinase (uPA). PAI-1 elevado foi também reportado estar associado com fibrose de órgão e doença em sistemas de órgão múltiplos (por exemplo, coração, pulmão, fígado, rim e pele).

[0063] A presente invenção, em algumas modalidades, provê a surpreendente constatação que inibidores de PAI-1 são eficazes em tratamento e/ou prevenção de alguns tipos de alopecia, mas não outros. A presente invenção, em algumas modalidades, compreende a constatação e reconhecimento surpreendentes que inibidores de PAI-1 podem ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de tipos específicos de queda de cabelo (ou alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Ainda, surpreendentemente, a presente invenção, em algumas modalidades, provê a constatação que as novas tecnologias podem não ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tal como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico. Embora o ciclo de crescimento e a fisiologia do cabelo sejam bem conhecidos e compreendidos, atualmente não existe quaisquer técnicas de prevenção ou tratamento altamente eficazes para queda de cabelo, especificamente, por exemplo, tipos específicos de queda de cabelo (ou alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, métodos e/ou composições providos proveem terapia direcionada. Por exemplo, em algumas modalidades, os métodos e composições providos proveem terapias surpreendentemente eficazes compreendendo um ou mais inibidores de PAI-1. Sem desejar ser limitado a nenhuma teoria particular, é proposto que, em algumas modalidades, administração de um inibidor de PAI-1 como aqui descrito possa estimular Células-Tronco do Folículo Piloso (HFSC), e tal estimulação pode contribuir para

tratamento ou prevenção de queda de cabelo.

[0064] Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições providos podem ser ou compreender emulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições providos podem ser ou compreender macroemulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições providos podem ser ou compreender nanoemulsões. Em algumas modalidades, os métodos, kits e composições providos compreendem uma terapia ou tratamento de combinação, em que, por exemplo, em algumas modalidades, as composições providas 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-1 ou outros agentes), tais como agentes terapêuticos conhecidos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos.

Doenças, Distúrbios e Condições

[0065] A presente invenção provê tecnologias para tratamento e/ou prevenção de certos tipos de alopecia. Em algumas modalidades, a presente invenção provê tecnologias para tratamento e/ou prevenção de doenças, distúrbios ou condições associados com o nível epidermal e/ou dermal da pele. Em algumas modalidades, a presente invenção provê tecnologias para tratamento e/ou prevenção de qualquer uma ou uma combinação de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, a presente invenção provê novas tecnologias que podem não ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

[0066] Em algumas modalidades, a presente invenção provê tecnologias para tratamento e/ou prevenção de um ou mais tipos

específicos de queda de cabelo (ou alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente e/ou combinações das mesmas. Em algumas modalidades, a presente invenção provê tecnologias para tratamento e/ou prevenção de tipos específicos de queda de cabelo (ou alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, mas não tratamento ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

Queda de Cabelo

[0067] Em algumas modalidades, as tecnologias providas são úteis para tratamento e/ou prevenção de queda de cabelo. Calvície envolve o estado de falta de cabelo onde ele frequentemente cresce, especialmente na cabeça. A forma mais comum de calvície é a condição de afinamento de cabelo progressivo chamada alopecia androgênica ou "calvície de padrão masculino" que ocorre em humanos adultos e outras espécies. A quantidade e padrões de calvície podem variar bastante; elas variam de "alopecia padrão" masculina e feminina (alopecia androgênica, também chamada alopecia androgenética); "alopecia areata", que envolve a perda de um pouco do cabelo da cabeça; "alopecia totalis", que envolve a perda de todo o cabelo da cabeça; até a forma mais extrema, "alopecia universalis", que envolve a perda de cabelo da cabeça e do corpo. Alopecia fibrosante frontal (FFA) é caracterizada principalmente por perda de cabelo progressiva lentamente e cicatrização no couro cabeludo próximo da testa. Em alguns casos, a perda de cabelo nesse tipo de alopecia pode envolver as sobrancelhas, cílios e/ou outras partes do corpo. Alopecia senescente, também conhecida como alopecia involucional, é perda de cabelo causada pela velhice. Outros tipos de alopecia incluem, mas não

estão limitados a, alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia, alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico, alopecia pós-parto e eflúvio telógeno.

[0068] Terapias atuais usadas no tratamento de queda de cabelo incluem, mas não estão limitadas a, toxina botulínica, aza-esteroides, tal como finasterida (PROPECIA®; PROSCAR®; etc.) ou dutasterida (AVODART®); minoxidil administrado topicamente, um vasodilatador (ROGAINE®); antiandrógeno (por exemplo, cetoconazol, fluconazol, espironolactona, etc.); plasma rico em plaquetas, *saw palmetto*; cafeína; peptídeos de cobre; marcadores de *spin* nitróxido TEMPO e TEMPOL; ácidos graxos insaturados (por exemplo, ácido gama linolênico); agonistas de *hedgehog*; ácido azelaico e zinco em combinação; *knotweed* Chinês; semente de abóbora; espironolactona; tretinoína; zinco; urtiga; e/ou combinações dos mesmos. As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas sozinhas e/ou em combinação com essas terapias que são usadas para tratar os sintomas e/ou causas de queda de cabelo, para o tratamento de queda de cabelo.

[0069] Em algumas modalidades, as composições providas para tratamento e/ou prevenção de queda de cabelo são formuladas em uma suspensão.

[0070] Em algumas modalidades, as composições providas para tratamento e/ou prevenção de queda de cabelo são formuladas em uma suspensão, uma espuma, um creme, um linimento, uma loção, um gel, um xampu, um condicionador, etc.

[0071] Em algumas modalidades, as composições providas para tratamento e/ou prevenção de queda de cabelo são administradas localmente a um sítio afetado (por exemplo, couro cabeludo, folículo piloso, rosto, pescoço, costas, braços, peito, etc.).

[0072] A administração das composições e/ou formulações

divulgadas pode ser através de qualquer uma de muitas rotas. Em algumas modalidades, as composições providas para tratamento e/ou prevenção de queda de cabelo são administradas sistemicamente (por exemplo, administração oral). Em algumas modalidades, a administração é tópica. Em algumas modalidades, a administração é oral. Em algumas modalidades, a administração é por meio de uma injeção.

[0073] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma suspensão, em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo de pelo menos cerca de 25%; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo de pelo menos cerca de 30%; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo 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.

[0074] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos um agente terapêutico (por exemplo, inibidor de PAI-1) em uma composição em nanopartículas ou uma composição em nanoemulsão ou uma composição de emulsão ou uma formulação em espuma ou uma formulação em creme ou uma formulação em óleo ou loção ou um gel ou um xampu ou um condicionador, em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo de pelo menos cerca de 25%; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo de pelo menos cerca de 30%; em algumas modalidades em uma quantidade suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um ou mais sintomas de queda de cabelo 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

[0075] Inibidores de PAI-1 podem ser usados para tratar ou prevenir condições ou doenças médicas associadas com superexpressão de

PAI-1. Inibidores de PAI-1 podem ser anticorpos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, moléculas pequenas, 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 benzopirano, um butadieno, espirolactona, imidapril, um inibidor da enzima de conversão de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista de receptor de angiotensina II (AIIA), um defibrotídeo (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 é um composto benzopirano.

[0076] Em algumas modalidades, o inibidor de PAI-1 pode ser uma molécula pequena. Por exemplo, o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{{2-{{3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]amino benzoico. Em um outro exemplo, o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-{{{{3-(furan-3-il)fenil]amio}(oxo)acetil]amino}benzoico. A Tabela 1 abaixo lista os inibidores de PAI-1 exemplares.

Tabela 1. Inibidores de PAI-1 exemplares

Nome Químico	Fórmula Molecular	Peso Molecular
Ácido 5-cloro-2-{{(2-{{3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]amino benzoico	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₆	428.82
Ácido 5-cloro-2-{{{{3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino} benzoico	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₅	384.77

Composições e Formulações

[0077] Como observado aqui, a presente invenção provê e/ou utiliza composições compreendendo um ou mais inibidores de PAI-1 para administração. Em algumas modalidades, a administração é em combinação com condicionamento da pele com microagulhas (MSC).

Em algumas modalidades, as composições providas podem ser formuladas para fornecimento tópico e/ou transdérmico (por exemplo, loções, cremes, linimentos, unguentos, pós, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as composições providas podem ser ou incluem uma nanoemulsão. Em algumas modalidades, as composições providas podem ser ou incluem uma macroemulsão.

[0078] As composições em nanopartículas são úteis em uma variedade de contextos e foram provadas ser particularmente úteis e/ou eficazes no contexto de aplicações médicas, incluindo administração de agentes terapêuticos (por exemplo, inibidores de PAI-1) a pacientes com necessidade das mesmas. As composições em nanopartículas foram provadas ser particularmente úteis e/ou eficazes no contexto de administração tópica de agentes terapêuticos (vide, por exemplo, pedido de patente PCT número de PCT US06/46236, depositado em 1 de dezembro de 2006, publicado como WO 08/045107 em 17 de abril de 2008 e intitulado "BOTULINUM NANOEMULSIONS"; no pedido de patente PCT número de PCT US07/86018, depositado em 30 de novembro de 2007, publicado como WO 08/070538 em 12 de junho de 2008 e intitulado "AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES"; e/ou no pedido de patente PCT número de PCT US09/48972, depositado em 26 de junho de 2009, publicado como WO 09/158687 em 30 de dezembro de 2009 e intitulado "DERMAL DELIVERY"; cujos conteúdos são aqui incorporados a título de referência).

[0079] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas providas têm componentes particulares e/ou quantidades relativas de componentes, como descrito aqui. Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas providas têm atributos estruturais e/ou funcionais particulares que as distinguem e/ou definem. Em algumas modalidades, atributos exemplares (por exemplo, atributos, físicos, estruturais e/ou funcionais) que foram associados com

composições em nanopartículas em geral são descritos nos parágrafos que seguem. Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas providas têm um ou mais desses atributos. Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas providas não têm nenhum desses atributos.

[0080] Em geral, uma composição em nanopartículas é qualquer composição que inclui pelo menos uma nanopartícula. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas compreendem pelo menos um agente terapêutico conhecido e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1). Um agente terapêutico conhecido e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo pode ser encapsulado ou completamente circundado por uma ou mais nanopartículas; associado com a interface da nanopartícula; e/ou adsorvido na 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 a nanopartículas e/ou composições em nanopartículas; um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido pode ou não ser ligado a nanopartículas e/ou composições em nanopartículas através de forças de adsorção. Em algumas modalidades, composições em nanopartículas compreendem nanopartículas vazias (por exemplo, nanopartículas não contendo quaisquer agentes terapêuticos e/ou agentes biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos).

[0081] Em algumas modalidades, composições em nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são uniformes. Por exemplo, em algumas modalidades, a diferença entre o diâmetro mínimo e o diâmetro máximo das nanopartículas em uma composição em 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, or aproximadamente 100 nm, aproximadamente 90 nm, aproximadamente 80 nm, aproximadamente 70 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 50 nm ou menos nm.

[0082] Em algumas modalidades, as partículas dentro das composições em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) que são melhores 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.

[0083] Em algumas modalidades, as partículas dentro das composições em 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, partículas dentro das composições em 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, partículas dentro das composições em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) dentro da 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, partículas dentro das composições em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médio e/ou mediano) 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.

[0084] Em algumas modalidades, a distribuição de partículas total está compreendida dentro da faixa especificada de tamanho de diâmetro de partículas. Em algumas modalidades, menos de 50%, 25%, 10%, 5% ou 1% da distribuição de partículas total estão fora da faixa especificada de tamanhos de diâmetro de partícula. Em algumas modalidades, menos de 1% da distribuição de partículas total está fora da faixa especificada de tamanhos de diâmetro de partícula. Em certas modalidades, a composição em nanopartículas é substancialmente livre de partículas tendo 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 do que 50%, 25%, 10%, 5% ou 1% da distribuição de partículas total têm diâmetros maiores do que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm.

[0085] Em algumas modalidades, as partículas dentro das composições em nanopartículas têm um tamanho de partícula médio que está 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 de partícula médio 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 de partícula médio é cerca de 80 nm e cerca de 110 nm. Em algumas modalidades,

o tamanho de partícula médio é cerca de 90 nm e cerca de 100 nm.

[0086] Em algumas modalidades, a maioria das partículas dentro das composições em nanopartículas possui diâmetros abaixo de um tamanho especificado ou dentro de uma faixa especificada. Em algumas modalidades, a maioria é mais do que 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.

[0087] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 600 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 600 nm. Em algumas modalidades, menos do que 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 600 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 600 nm.

[0088] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 500 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 500 nm. Em algumas modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 500 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de

10 nm e 500 nm.

[0089] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 400 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 400 nm. Em algumas modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 400 nm. Em modalidades adicionais, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 400 nm.

[0090] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 300 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 300 nm. Em algumas modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 300 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 300 nm.

[0091] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 200 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 200 nm. Em algumas

modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 200 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 200 nm.

[0092] Em algumas modalidades, as composições providas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 150 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições providas têm um diâmetro em excesso de 150 nm. Em algumas modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 150 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições providas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 150 nm.

[0093] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são substancialmente livres de partículas tendo um diâmetro em excesso de 120 nm. Especificamente, em algumas modalidades, menos de 50% das nanopartículas em composições em nanopartículas têm um diâmetro em excesso de 120 nm. Em algumas modalidades, menos de 25% das partículas têm um diâmetro em excesso de 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 em excesso de 120 nm. Ainda, em algumas modalidades, as nanopartículas em composições em nanopartículas têm diâmetros dentro da faixa de 10 nm e 120 nm.

[0094] Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 150 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 100 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 70 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 60 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 50 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, a maioria das partículas em uma composição provida possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 30 nm.

[0095] Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 100 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros entre 20 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 70 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 60 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 50 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, a maioria das nanopartículas em uma composição em nanopartículas possui diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 20 nm e 30 nm.

[0096] Em algumas modalidades, cerca de 50% de nanopartículas

em uma composição em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90% de nanopartículas em uma composição em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90% de nanopartículas em uma composição em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 90 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% de nanopartículas em uma composição em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% de nanopartículas em uma composição em nanopartículas têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% de partículas em uma composição provida têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médios e/ou medianos) entre 10 nm e 150 nm.

[0097] Em algumas modalidades, cerca de 50% do volume de agregado de todas as nanopartículas em uma composição em nanopartículas compreendem ou consistem em nanopartículas tendo diâmetros entre 10 nm e 40 nm. Em algumas modalidades, cerca de 90% do volume de agregado de todas as nanopartículas em uma composição em nanopartículas compreendem ou consistem em nanopartículas tendo diâmetros entre 10 nm e 80 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% do volume de agregado de todas as nanopartículas em uma composição em nanopartículas compreendem ou consistem em nanopartículas tendo diâmetros entre 10 nm e 110 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% do volume de agregado de todas as nanopartículas em uma composição em nanopartículas compreendem ou consistem em nanopartículas tendo diâmetros entre 10 nm e 120 nm. Em algumas modalidades, cerca de 95% do volume de agregados de todas as partículas em uma composição provida

compreendem ou consistem em nanopartículas tendo diâmetros entre 10 nm e 150 nm.

[0098] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são ou compreendem emulsões ou dispersões. Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são dispersões "óleo-em-água" (isto é, dispersão em que partículas oleosas são dispersas dentro de um meio de dispersão aquoso); em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são dispersões "água-em-óleo" (isto é, dispersões em que partículas aquosas são dispersas dentro de um meio de dispersão oleoso).

[0099] Em algumas modalidades, as composições providas não requerem solventes tóxicos. Ao contrário, muitas estratégias convencionais para indução de formação de nanopartículas em uma composição utilizam solventes tóxicos (tipicamente orgânicos). Em algumas modalidades, as composições providas não requerem polímeros. Em contraste, muitas estratégias convencionais para preparação de composições que contêm estruturas em nanopartículas requerem polímeros.

[00100] Em algumas modalidades, as composições providas têm melhor absorção em tecido e/ou melhor biocompatibilidade do que outras composições em nanopartículas. Por exemplo, em algumas modalidades, as composições providas têm melhor absorção em tecido e/ou melhor biocompatibilidade do que as composições em nanopartículas que não são uniformes, que utilizam um ou mais solventes tóxicos (por exemplo, orgânicos) e/ou que utilizam um ou mais polímeros.

[00101] Em algumas modalidades, as composições em nanopartículas são estáveis. Em algumas modalidades, uma composição em nanopartículas estável é uma para a qual o tamanho de partícula médio, o tamanho de partícula máximo, a faixa de tamanhos

de partícula e/ou a distribuição de tamanhos de partícula (isto é, a porcentagem de partículas acima de um tamanho designado e/ou fora de uma faixa de tamanhos designada) é mantido por um período de tempo. Em algumas modalidades, o período de tempo é pelo menos cerca de uma hora; em algumas modalidades o período de tempo é cerca de 5 horas, cerca de 10 horas, cerca de um (1) dia, cerca de (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 da faixa 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 nanoemulsão for submetida a armazenamento prolongado, mudanças em temperatura e/ou mudanças em pH e a maioria das nanopartículas na população mantém um diâmetro dentro de uma faixa declarada (isto é, por exemplo, entre aproximadamente 10 nm e cerca de 120 nm), a composição em nanopartículas é estável. Para algumas populações do tipo, 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% puro. Em algumas modalidades, onde uma composição em nanopartículas compreende pelo menos um agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo, a composição em nanopartículas é considerada estável se a concentração do agente terapêutico e/ou um agente biologicamente ativo independentemente ativo conhecido (por exemplo, inibidores de PAI-1) for mantida na

composição durante o período de tempo designado sob um conjunto de condições designado.

[00102] Como descrito aqui, as composições providas são úteis em várias aplicações cosméticas e/ou médicas. Tais composições podem ser administradas a um indivíduo através de qualquer via apropriada, como pode ser prontamente determinado por aqueles versados na técnica para a doença, distúrbio 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, transdermal, interdermal, intradermal, retal (PR), vaginal, intraperitoneal (IP), intragástrica (IG), tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.), mucosal, intranasal, bucal, enteral, vítrea e/ou sublingual; através de instilação intratraqueal, instilação bronquial e/ou inalação; como uma pulverização oral, pulverização nasal e/ou aerossol e/ou através de um cateter na veia portal; e/ou combinações de qualquer um dos acima. Na maioria das modalidades, como descrito aqui, administração será tópica, parenteral ou oral.

[00103] Formulações de composições providas podem ser preparadas através de qualquer método apropriado, como será compreendido na técnica. Em geral, tais métodos de preparação incluem uma etapa de trazer uma composição provida em associação com um ou mais excipientes e, então, se necessário e/ou desejável, modelagem e/ou embalagem em uma forma apropriada para administração, por exemplo, como ou em uma unidade de dose única ou múltipla.

[00104] 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 unitárias únicas. Como aqui

usado, uma "dose unitária" é uma quantidade separada de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade predeterminada da composição provida. A quantidade de uma composição provida é geralmente igual à dosagem da composição provida que seria administrada a um indivíduo e/ou uma fração conveniente de tal dosagem tal como, por exemplo, metade ou um terço de tal dosagem.

[00105] Em algumas modalidades, excipientes apropriados para uso em composições (por exemplo, composições farmaceuticamente e/ou cosmeticamente aceitáveis) podem, por exemplo, inclui um ou mais excipientes tais como solventes, meios de dispersão, meios de granulação, diluentes ou outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos e/ou emulsificantes, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, ligantes sólidos, lubrificantes, agentes de desintegração, agentes de ligação, conservantes, agentes de tamponamento e similar, conforme adequado para a forma de dosagem particular desejada. Em algumas modalidades, excipientes tais como manteiga de cacau e/ou ceras para supositório, agentes de coloração, agentes de revestimento, adoçantes, saborizantes e/ou agentes de perfume podem ser utilizados. *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Edição, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; incorporado aqui a título de referência) divulga vários excipientes usados em formulação de composições farmacêuticas e técnicas conhecidas para sua preparação.

[00106] Em algumas modalidades, um excipiente apropriado (por exemplo, um excipiente farmaceuticamente e/ou cosmeticamente aceitável) é pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% puro. Em algumas modalidades, um excipiente é aprovado pelo *United States Food and Drug*

Administration. Em algumas modalidades, um excipiente é de grau farmacêutico. Em algumas modalidades, um excipiente satisfaz os padrões da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), Farmacopeia Europeia (EP) e a Farmacopeia Britânica e/ou outra Farmacopeia Internacional.

[00107] Em algumas modalidades, as composições providas são formuladas como um creme, linimento, unguento, óleo, espuma, *spray*, loção, líquido, pó, loção espessante ou gel (por exemplo, formulada para fornecimento transdermal como descrito aqui). Particularmente exemplar tais formulações podem ser preparadas, por exemplo, como produtos de formulação cosmética tais como suavizantes da pele, emulsões do tipo loção nutricional, loções de limpeza, cremes de limpeza, leites para a pele, loções emolientes, cremes para massagem, cremes emolientes, bases para maquiagem, máscaras faciais ou géis faciais, formulações de limpeza tais como xampus, condicionadores, limpadores para o corpo, tônicos capilares ou sabões ou composições dermatológicas tais como loções, unguentos, géis, cremes, linimentos, emplastros, desodorantes ou *sprays*.

[00108] A presente invenção compreende o reconhecimento que tecnologias de emulsão podem prover benefícios de estabilização a agentes de interesse, incluindo a inibidores de PAI-1 como aqui descrito. Ainda, emulsões, macro e nano, podem ser usadas para preparar formulações para administração de inibidores de PAI-1 como tratamento para tratamento e/ou prevenção de qualquer uma ou uma combinação de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, a presente invenção provê novas tecnologias que podem não ser particularmente úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico. 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.

[00109] Em algumas modalidades, as composições providas compreendem composições em nanoemulsão providas. Em algumas modalidades, as composições providas são formulações em creme e/ou loção. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem composições em nanoemulsões. Em algumas modalidades, as composições compreendem composições em nanoemulsão providas, mas não são formulações em creme e/ou loção. Em algumas modalidades, composições adequadas são formuladas em cremes e/ou loções, mas não compreendem uma composição em nanoemulsão.

[00110] Em algumas modalidades, as composições providas compreendem uma mistura de uma composição em nanoemulsão provida e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, para administração tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loção, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.).

Emulsões

[00111] Em algumas modalidades, são providas aqui tecnologias surpreendentemente eficazes para administração e fornecimento 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 crescimento de cabelo e/ou novo crescimento de cabelo, para indivíduos sofrendo de, ou predisposto a, ou que têm um início precoce de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, a presente invenção ensina métodos de tratamento e/ou prevenção de uma ou mais condições de alopecia androgenética, alopecia areata,

alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, através da administração de formulações e/ou composições de inibidor de PAI-1 a um indivíduo com necessidade dos mesmos. Em algumas modalidades, as formulações e/ou composições compreendem emulsões.

[00112] Além disso, a presente invenção compreende que certas tecnologias de nanoemulsão líquida foram demonstradas prover atributos de fornecimento transdermal notáveis, até mesmo para moléculas muito grandes, tais como agentes botulínicos e/ou de anticorpo. Vide, por exemplo, Publicação de Patente U.S. No. 2012/0328701, Publicação de Patente U.S. No. 2012/0328702, 8.318.181 e Patente U.S. No. 8.658.391, cujas descrições são aqui incorporadas a título de referência em suas totalidades. Essas nanoemulsões líquidas são muito superiores a fornecimento de fármaco em nanopartícula sólida, particularmente fornecimento de fármaco transdermal em que, como notado por Gomaa, as nanopartículas sólidas não podem penetrar na pele, mas apenas acumulam nos folículos pilosos. Essas nanoemulsões líquidas são também estáveis por pelo menos 34 meses, tornando-as comercialmente viáveis a partir desta perspectiva também.

Macroemulsões

[00113] Em algumas modalidades, a presente invenção utiliza composições em macroemulsão compreendendo inibidores de PAI-1 que são particularmente eficazes e/ou úteis para propósitos terapêuticos de tipos específicos de perda de cabelo, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, composições em macroemulsão particulares são particularmente eficazes e/ou úteis para administração tópica, oral e/ou injetável de inibidores de PAI-1 a um indivíduo com necessidade das mesmas. Em algumas modalidades, as composições em macroemulsão podem compreender um ou mais

inibidores de PAI-1.

[00114] Em algumas modalidades, uma macroemulsão pode ser formulada em uma composição adequada para administração tópica sobre a pele. Em algumas modalidades, uma composição adequada para administração tópica pode ser uma loção, creme, pó, unguento, linimento, gel ou gotas.

[00115] Em algumas modalidades, formulações em macroemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, span 65, polissorbato 80, metilparabeno e propilparabeno. Em algumas modalidades, formulações em macroemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, span 65 e polissorbato 80.

[00116] Em algumas modalidades, as composições providas compreendem uma mistura de uma composição em macroemulsão provida e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção compreendem uma mistura de uma composição em macroemulsão provida e/ou uma solução salina.

[00117] Em algumas modalidades, as composições providas compreendem composições em macroemulsão compreendendo um ou mais inibidores de PAI-1. Em algumas modalidades, as composições providas são formulações em creme e/ou loção. Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção providas compreendem composições em macroemulsão. Em algumas modalidades, as composições compreendem composições em macroemulsão providas, mas não são formulações em creme e/ou loção. Em algumas modalidades, composições adequadas são formuladas em cremes e/ou loções, mas não compreendem uma composição em macroemulsão.

[00118] Em algumas modalidades, as composições providas compreendem uma mistura de uma composição em macroemulsão provida e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, por

exemplo, para administração tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.).

[00119] 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, unguento, 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.

[00120] Formulações em macroemulsão podem agir para estabilizar o agente ativo e/ou o agente terapêutico tais como inibidores de PAI-1. Formulações em macroemulsão não seriam necessariamente esperadas por si próprias obter fornecimento transdermal dos agentes ativos, não obstante, a presente invenção compreende que aperfeiçoamento em estabilização que pode ser provido pela incorporação a uma composição em macroemulsão poderia, quando combinado com tecnologias de microagulhamento como descrito aqui, obter aumento sinérgico de fornecimento transdermal.

Nanoemulsões

[00121] Em algumas modalidades, a presente invenção utiliza composições em nanoemulsão compreendendo inibidores de PAI-1 que são particularmente eficazes e/ou úteis para propósitos terapêuticos de tipos específicos de queda de cabelo, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, composições em nanoemulsão particulares são particularmente eficazes e/ou úteis para administração tópica, oral e/ou injetável de inibidores de PAI-1 a um indivíduo com necessidade das mesmas. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão podem compreender um ou mais inibidores de PAI-1.

[00122] Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em uma razão variando entre cerca de 0,1:1 a cerca de 2:1. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em uma razão de cerca de 0,1:1 a cerca de 1:1. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em uma razão de cerca de 0,5:1 a cerca de 1:1. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em uma razão de cerca de 0,5:1 a cerca de 1:1,5. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em 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 em nanoemulsão providas compreendem óleo e tensoativo em uma razão de cerca de 0,67:1.

[00123] Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são utilizados em uma razão variando entre 0,01 e 20. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são utilizados em uma razão variando entre 0,1 e 20. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são utilizados em uma razão variando entre 0,5 e 10. Em algumas modalidades, o meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) e tensoativo são utilizados em uma razão variando entre 0,5 e 1. Em algumas modalidades, a razão de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para tensoativo é

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 razão de tensoativo para água é 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, 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 utilizados em uma razão variando entre 0,5 e 2. Em algumas modalidades, a razão de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para tensoativo é aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 ou aproximadamente 2:1. Em algumas modalidades, a razão de tensoativo para meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) é aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 ou aproximadamente 2:1. Em algumas modalidades, a razão de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água, tampão, solução salina, etc.) para tensoativo é aproximadamente 1:1. Em algumas modalidades, composições utilizando tais razões de meio de dispersão aquoso (por exemplo, água,

tampão, solução salina, etc.) para tensoativo compreendem emulsões água-em-óleo.

[00124] Em algumas modalidades, gotículas dentro de composições em nanoemulsão têm diâmetros (por exemplo, diâmetros médio e/ou mediano) 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, gotículas dentro de composições em 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, gotículas dentro de composições em 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.

[00125] Em algumas modalidades, uma distribuição de gotícula total está compreendida 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 de gotícula total estão fora de uma faixa especificada de tamanhos de diâmetro de gotícula. Em algumas modalidades, menos de 1% de uma distribuição de gotícula total está fora de uma faixa especificada de tamanhos de diâmetro de gotícula. Em algumas modalidades, uma composição em nanoemulsão é substancialmente livre de gotículas tendo 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% de uma distribuição de gotícula total têm diâmetro maior do que 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm ou 25 nm.

[00126] Em algumas modalidades, gotículas dentro de composições em nanoemulsão têm um tamanho de gotícula médio 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 de gotícula médio 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 de gotícula médio é cerca de 80 nm e cerca de 110 nm. Em algumas modalidades, o tamanho de gotícula médio é cerca de 90 nm e cerca de 100 nm.

[00127] Em algumas modalidades, as gotículas em nanoemulsão têm um potencial zeta variando entre -80 mV e +80 mV. Em algumas modalidades, gotículas em nanoemulsão têm um potencial zeta variando entre -50 mV e +50 mV. Em algumas modalidades, gotículas em nanoemulsão têm um potencial zeta variando entre -25 mV e +25 mV. Em algumas modalidades, gotículas em nanoemulsão têm um potencial zeta variando entre -10 mV e +10 mV. Em algumas modalidades, gotículas em 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, gotículas em 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, gotículas em nanoemulsão têm um potencial zeta que é cerca de 0 mV.

[00128] Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosos e tensoativos são utilizados em uma razão variando entre cerca de 8:1 e

cerca de 9:1. Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosos e tensoativos são utilizados em uma razão 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, meios de dispersão aquosos e tensoativo são utilizados em uma razão de cerca de 8,7:1. Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosos e tensoativo são utilizados em uma razão de cerca de 8,8:1.

[00129] Em algumas modalidades, meios de dispersão aquosos e óleo são utilizados em uma razão variando entre cerca de 12:1 e cerca de 14:1. Em algumas modalidades, os meios de dispersão aquosos e tensoativos são utilizados em uma razão 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, os meios de dispersão aquosos e tensoativo são utilizados em uma razão de cerca de 13,1:1.

[00130] 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%.

[00131] Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é 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 aproximadamente 10%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 9%.

Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 8%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 7%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 6%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 5%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 4%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 3%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 2%. Em algumas modalidades a porcentagem de óleo é aproximadamente 1%.

[00132] Em algumas modalidades, as formulações em nanoemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média, polissorbato 80, metilparabeno e propilparabeno. Em algumas modalidades, formulações em nanoemulsão compreendem água, triglicerídeo de cadeia média e polissorbato 80.

[00133] Em algumas modalidades, uma nanoemulsão pode ser formada em uma composição adequada para administração tópica. Em algumas modalidades, uma composição adequada para administração tópica pode ser uma loção, creme, pó, unguento, 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.

[00134] Essas composições são particularmente úteis pelo fato que elas podem ser usadas para fornecimento de agentes a um indivíduo com necessidade dos meios por meio de administração tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção providas podem ser administradas a um indivíduo com necessidade das mesmas por meio de administração tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos,

linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, composições em nanoemulsão providas podem ser formuladas em formulações em creme e/ou loção. Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção providas compreendendo composições em nanoemulsão podem ser úteis e/ou eficazes para administração tópica a um indivíduo. Em algumas modalidades, as composições em nanoemulsão providas podem ser misturadas com um ou mais componentes de creme em uma formulação de creme (por exemplo, uma formulação em creme provida) e/ou uma solução salina para preparação de uma composição farmacêutica.

[00135] A presente invenção compreende o reconhecimento que composições em emulsão (por exemplo, composições em macroemulsão e composições em nanoemulsão) podem ser formuladas em formulações em creme e/ou loção para administração a um indivíduo. A presente invenção compreende o reconhecimento que formulações em creme e/ou locação providas podem ser particularmente úteis para formulação de emulsões, tais como aquelas descritas aqui, para administração a um indivíduo.

Formulações Tópicas

[00136] As composições como aqui descrito são particularmente úteis pelo fato de que elas podem ser usadas para fornecimento de inibidores de PAI-1 a um indivíduo com necessidade das mesmas por meio de administração tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção providas compreendendo inibidores de PAI-1 são administradas a um indivíduo com necessidade das mesmas por meio de administração tópica (por exemplo, através de loções, cremes, pós, unguentos, linimentos, géis, gotas, etc.). Em algumas modalidades, as formulações tópicas compreendem macroemulsões, como aqui descrito. Em algumas

modalidades, as formulações tópicas compreendem nanoemulsões, como descrito aqui.

[00137] Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção compreendem água purificada, metilparabeno, óleo mineral, miristato de isopropila, petrolato branco, cera emulsificante e propilparabeno. Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção compreendem água purificada, óleo mineral, miristato de isopropila, petrolato branco e cera emulsificante.

[00138] Em algumas modalidades, a presente invenção provê formulações em creme e/ou loção particulares como aqui descrito. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem água. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem metilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem óleo mineral. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem miristato de isopropila. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem petrolato branco. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem cera emulsificante. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas compreendem propilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas não compreendem quaisquer parabenos. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas não compreendem metilparabeno. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas não compreendem propilparabeno.

[00139] Em algumas modalidades, formulações em creme e/ou loção podem ser úteis para administração tópica e/ou transdermal. A presente invenção compreende o reconhecimento que, em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas podem ser

particularmente úteis para fornecimento de inibidores de PAI-1, por exemplo, ao folículo piloso localizado no sítio de administração. Em algumas modalidades, os sítios tratados incluem aqueles que são usados para ter cabelo ou folículos pilosos, mas não têm mais cabelo ou folículos pilosos. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas são formuladas para fornecimento tópico a um indivíduo com necessidade da mesma. Em algumas modalidades, as formulações em creme e/ou loção providas são administradas a um indivíduo com necessidade das mesmas por meio de fornecimento tópico.

[00140] Em algumas modalidades, as composições providas são formuladas com componentes cosmeticamente aceitáveis. Por exemplo, em algumas modalidades, as composições providas são formuladas com água e também qualquer solvente cosmeticamente aceitável, em particular monoálcoois, tais como alcanóis tendo 1 a 8 átomos de carbono (tais como etanol, isopropanol, álcool benzílico e álcool de feniletila), poliálcoois, tais como alquilenos glicóis (tais como glicerina, etileno glicol e propileno glicol) e éteres de glicerol, tais como mono-, di- e tri-etileno glicol monoalquil éteres, por exemplo, etileno glicol monometil éter e dietileno glicol monometil éter, usados sozinhos ou em uma mistura. Tais componentes podem estar presentes, por exemplo, em proporções de até no máximo 60%, 70%, 80% ou 90% em peso, em relação ao peso da composição total.

[00141] Em algumas modalidades, as composições providas para administração tópica incluem um ou mais componentes cosmeticamente aceitáveis que concedem atributos de aparência desejáveis ou apropriados para um indivíduo ao qual a composição deve ser administrada (por exemplo, uma aparência fosca, que pode ser particularmente desejável ou apropriada para administração a indivíduos tendo pele oleosa).

[00142] Em algumas modalidades, as composições providas são formuladas com pelo menos um material de carga cosmeticamente aceitável, por exemplo, a fim de obter um produto fosco, que pode ser especialmente desejado para indivíduos com pele oleosa.

[00143] Em algumas modalidades, um ou mais inibidores de PAI-1 são formulados em composições adequadas para administração tópica. Inibidores de PAI-1 exemplares incluem aqueles descritos aqui. Em algumas modalidades, as composições providas podem ser formuladas e fornecidas em combinação com condicionamento da pele com microagulhas (MSC) de modo que fornecimento sistêmico é obtido; em algumas modalidades, as composições providas podem ser formuladas e/ou fornecidas de modo que fornecimento local, mas não sistêmico, é obtido.

[00144] Em algumas modalidades, composições adequadas para formulação tópica compreendem um agente de aumento de penetração. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração degrada, rompe e/ou danifica estrutura(s) da pele e/ou a pele. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração não degrada, rompe e/ou danifica estrutura(s) da pele e/ou a pele. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração é um irritante. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração não é um irritante.

[00145] Em algumas modalidades, as composições providas podem ser incorporadas a um dispositivo tal como, por exemplo, um emplastro. Uma variedade de estruturas de emplastro transdermal é conhecida na técnica; aqueles versados compreenderão que as composições providas podem ser prontamente incorporadas a qualquer uma de uma variedade de tais estruturas. Em algumas modalidades, um emplastro transdermal pode compreender uma pluralidade de agulhas se estendendo a partir de um lado do emplastro que é administrado à pele.

[00146] Aqueles versados na técnica compreenderão que as composições providas podem ser incorporadas a um dispositivo tal como, por exemplo, um emplastro. Uma variedade de estruturas de emplastro transdermal é conhecida na técnica; aqueles versados compreenderão que as composições providas podem ser prontamente incorporadas a qualquer uma de uma variedade de tais estruturas. Em algumas modalidades, um emplastro transdermal pode compreender uma pluralidade de agulhas se estendendo a partir de um lado do emplastro que é administrado à pele, em que agulhas se estendem a partir do emplastro para se projetar através do estrato córneo da pele. Em algumas modalidades, as agulhas não precisam romper o valo sanguíneo. Em algumas modalidades, as agulhas não penetram profundamente o suficiente atingir nervos na derme da pele.

[00147] Em algumas modalidades, um emplastro transdermal inclui um adesivo. Alguns exemplos de emplastros adesivos são bem conhecidos (por exemplo, vide Patente de Design 296.006; e Patentes U.S. 6.010.715; 5.591.767; 5.008.110; 5.683.712; 5.948.433; e 5.965.154; todas aqui incorporadas a título de referência). Emplastros adesivos são geralmente caracterizados como tendo uma camada adesiva, que será administrada à pele de um paciente, um depósito ou reservatório para conter uma composição provida e uma superfície exterior que evita vazamento da composição provida a partir do depósito. A superfície externa de um emplastro pode ser não adesiva.

[00148] De acordo com a presente invenção, uma composição provida é incorporada a um emplastro de modo que ela permanece estável por períodos de tempo prolongados. Por exemplo, em algumas modalidades, uma composição provida pode ser incorporada a uma matriz polimérica que estabiliza um agente ativo, e permite que o agente difunda a partir da matriz e do emplastro. Uma composição provida pode ser também incorporada a uma camada adesiva de um emplastro de

modo que uma vez o emplastro sendo administrado à pele, a composição provida pode difundir através da pele. Em algumas modalidades, uma camada adesiva pode ser ativada por calor onde temperaturas de cerca de 37° C fazem com que o adesivo liquefaça lentamente de modo que o agente difunda através da pele. O adesivo pode permanecer aderente quando armazenado em menos do que 37° C, e uma vez administrado à pele, o adesivo perde sua aderência conforme ele liquefaz.

[00149] Em algumas modalidades, uma composição provida pode ser provida em um depósito em um emplastro de modo que pressão aplicada ao emplastro faz com que a composição provida seja direcionada para fora do emplastro através de microagulhas e através do estrato córneo. Modalidades exemplares de microagulhas são descritas acima. Dispositivos adequados para uso em administração das composições providas intradermalmente incluem dispositivos tais como aqueles descritos nas Patentes U.S. 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. Composições intradermais podem ser administradas por 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.

[00150] Em algumas modalidades, por exemplo, a fim de prolongar o efeito de uma composição provida, pode ser desejável deixar mais lenta a absorção de uma composição provida à pele. Em algumas modalidades, isso pode ser obtido através do uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade em água pobre. A taxa de absorção de uma composição provida então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Em algumas modalidades, dependendo da razão de composição provida para polímero e da natureza do polímero

particular usado, a taxa de liberação de composição provida pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos).

Formulações Injetáveis

[00151] 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. Preparações injetáveis estéreis podem ser soluções, suspensões e/ou emulsões injetáveis estéreis em diluentes e/ou solventes parenteralmente aceitáveis não tóxicos, 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 de cloreto de sódio isotônica. Óleos fixos, estéreis, são convencionalmente usados como um solvente ou meio de suspensão. Para esse propósito qualquer óleo fixo suave pode ser usado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos tal como ácido oleico pode ser usado na preparação de injetáveis.

[00152] Formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, através de filtração em um filtro de retenção bacteriana, e/ou através da 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 do uso.

[00153] A fim de prolongar o efeito de uma composição provida, pode ser desejável deixar mais lenta a absorção da composição provida a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser obtido através do uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade em água pobre. A taxa de absorção da composição provida então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina.

Alternativamente, absorção retardada de uma forma composição provida parenteralmente administrada é realizada dissolvendo ou suspendendo a composição provida em um veículo de óleo. Formas de depósito injetáveis são feitas formando matrizes microencapsuladas da composição provida em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de composição provida para polímero e da natureza do polímero particular usado, a taxa de liberação de composição provida pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito são preparadas aprisionando a composição provida em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos corporais.

Formulações Oraís

[00154] Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, a composição provida é misturada com pelo menos um excipiente inerte, farmacologicamente aceitável, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou cargas ou extensores (por exemplo, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico), ligantes (por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia), umectantes (por exemplo, glicerol), agentes de desintegração (por exemplo, ágar, carbonato de cálcio, amido de batata, amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio), agentes de retardo de solução (por exemplo, parafina), aceleradores de absorção (por exemplo, compostos de amônio quaternário), agentes umectantes (por exemplo, álcool de cetila 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, lauril sulfato de sódio) e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode

compreender agentes de tamponamento.

[00155] Composições sólidas de um tipo similar podem ser usadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias macias e/ou duras usando excipientes tais como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e similar. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e partes externas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem compreender opcionalmente agentes opacificantes e podem ser de uma composição que elas liberam a(s) composição(ões) provida(s) apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de incrustação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem ser usadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias macias e duras usando excipientes como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e similar.

Administração

[00156] A presente invenção provê tecnologias para tratamento de tipos específicos de queda de cabelo, incluindo alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, usando qualquer uma das composições providas (por exemplo, composições em emulsão providas; formulações em creme e/ou loção; combinação de composições em emulsão providas e formulação em creme e/ou loção; etc.) como descrito aqui. Em algumas modalidades, as composições providas são administradas em combinação com MSC.

[00157] Como descrito aqui, a presente invenção provê métodos de administração de composições providas a um indivíduo para várias aplicações incluindo, por exemplo, aplicações cosméticas e/ou médicas.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de tratamento e/ou prevenção de doenças, distúrbios e/ou condições associados com atividade de estruturas epidermais e/ou dermais (por exemplo, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, folículos pilosos, etc.) através da administração das composições providas a um indivíduo com necessidade das mesmas.

Sítio

[00158] De acordo com a presente invenção, um inibidor de PAI-1 pode ser administrado a um sítio de interesse para tratamento e/ou prevenção de qualquer uma ou uma combinação de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Em algumas modalidades, um inibidor de PAI-1 pode não ser particularmente útil no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia ou alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

[00159] As tecnologias da invenção são adequadas para ambos usos humano e veterinário. Em algumas modalidades, os indivíduos sofrendo de qualquer uma ou uma combinação de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, que se beneficiariam de administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 podem ser tratados com as tecnologias divulgadas. Em algumas modalidades, os indivíduos sofrendo de qualquer uma ou uma combinação de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso sistêmico, que não se beneficiariam de administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 não podem ser tratados com as tecnologias divulgadas.

[00160] Qualquer sítio adequado para MSC é um sítio de administração adequado. Em algumas modalidades, um sítio de administração é a pele revestimento um músculo ou grupo de músculos

de um indivíduo. Em algumas modalidades, o sítio é sem cabelo. Em algumas modalidades, o sítio está no torso. Em algumas modalidades, o sítio é nas costas. Em algumas modalidades, o sítio é no peito. Em algumas modalidades, o sítio é nas nádegas. Em algumas modalidades, o sítio é na virilha. Em algumas modalidades, o sítio é na cabeça. Em algumas modalidades, o sítio é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, o sítio é na face. Em algumas modalidades, o sítio é no pescoço. Em algumas modalidades, o sítio é no colo. Em algumas modalidades, o sítio é nas axilas. Em algumas modalidades, o sítio é nas mãos. Em algumas modalidades, o sítio é nos pés. Em algumas modalidades, o sítio é nos braços. Em algumas modalidades, o sítio é nas pernas. Em algumas modalidades, o sítio costumava ter fio de cabelo ou folículos pilosos, mas não possui mais cabelo ou folículos pilosos.

[00161] Em algumas modalidades, o sítio de interesse possui folículos pilosos. Em algumas modalidades, os folículos pilosos têm estrutura e/ou densidade normal. Em algumas modalidades, os folículos pilosos não compreendem fios de cabelo. Em algumas modalidades, os folículos pilosos compreendem pelos. Em algumas modalidades, a porcentagem de folículos pilosos com fio de 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.

[00162] Em algumas modalidades, os fios de cabelo nos folículos pilosos não são de cor grisalha. Em algumas modalidades, os fios de cabelo dos folículos pilosos são de cor cinza. Em algumas modalidades, a porcentagem grisalha 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.

[00163] Em algumas modalidades, o sítio é afetado por uma condição dermatológica.

[00164] Em algumas modalidades, o comprimento das microagulhas usadas em MSC é ajustado com base na espessura da pele do sítio de tratamento.

[00165] Em algumas modalidades, MSC compreende uma impressão de microagulhas (MN) em disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende duas impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende três impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC

compreende quatro impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende cinco impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende seis impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende sete impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende oito impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende nove impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dez impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende onze impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende doze impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende treze impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende quatorze impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende quinze impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dezesseis impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dezessete impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dezoito impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende dezenove impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, MSC compreende vinte impressões de MN ou disposição de MN. Em algumas modalidades, o MSC compreende rolamento da MN ou disposição de MN sobre a pele uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, uma disposição de MN é girada entre impressões. Em algumas modalidades, impressões são feitas no mesmo sítio. Em algumas modalidades, impressões são feitas em sítios sobrepostos. Em algumas modalidades, impressões são feitas em sítios diferentes. Em algumas modalidades, impressões são feitas através de estampagem

de uma disposição de MN. Em algumas modalidades, impressões são feitas rolando um rolo com microagulhas em um sítio uma ou mais vezes. De acordo com as práticas de MN estabelecidas, em algumas modalidades, as impressões na pele de disposição de MN duram menos de um segundo ou, alternativamente, em algumas modalidades, elas duram mais de um segundo e podem, por exemplo, durar 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

[00166] Em geral o indivíduo é um organismo, tipicamente um mamífero (por exemplo, um humano, em algumas modalidades incluindo formas humanas prenatais). Em algumas modalidades, o indivíduo é do sexo masculino. Em algumas modalidades, o indivíduo é do sexo feminino. Em algumas modalidades, o indivíduo é humano. Em uma modalidade particular o indivíduo humano possui pelo menos 10 anos de idade. Em algumas modalidades, o indivíduo não possui nenhum cabelo. Em algumas modalidades, o indivíduo possui cabelo. Em algumas modalidades, o indivíduo possui densidade de folículo baixa. Em algumas modalidades, o indivíduo possui uma densidade de folículo alta. Em algumas modalidades, o indivíduo possui cabelo colorido. Em algumas modalidades, um indivíduo está sofrendo de uma doença, distúrbio ou condição relevante (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo está suscetível a uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo exibe um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo é suscetível a uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo

exibe um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo não exibe nenhum sintoma ou característica de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo é alguém com um ou mais traços característicos de susceptibilidade a ou risco de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, tipos específicos de alopecia divulgados aqui). Em algumas modalidades, um indivíduo é um paciente. Em algumas modalidades, um sujeito é um indivíduo ao qual diagnóstico e/ou terapia é e/ou foi administrada.

[00167] As tecnologias da invenção são adequadas para ambos usos humano e veterinário. Em algumas modalidades, indivíduos sofrendo de qualquer uma ou uma combinação de alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, que se beneficiaria de administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 pode ser tratado com as tecnologias divulgadas. Em algumas modalidades, os indivíduos sofrendo de qualquer uma ou uma combinação de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico, que não se beneficiariam de administração tópica, oral e/ou injetável de um inibidor de PAI-1 não podem ser tratados com as tecnologias divulgadas.

Via

[00168] Em geral, a via é selecionada para obter fornecimento de uma quantidade terapeuticamente eficaz a um sítio de ação relevante. Sem desejar ser limitado a nenhuma teoria particular, em algumas modalidades, um sítio de ação pode ser ou compreende um sítio compreendendo um folículo piloso. Em algumas modalidades, um sítio de administração é a pele revestindo um músculo ou grupo de músculos

de um indivíduo. Em algumas modalidades, o sítio é sem cabelo. Em algumas modalidades, o sítio está no torso. Em algumas modalidades, o sítio é nas costas. Em algumas modalidades, o sítio é no peito. Em algumas modalidades, o sítio é nas nádegas. Em algumas modalidades, o sítio é na virilha. Em algumas modalidades, o sítio é na cabeça. Em algumas modalidades, o sítio é no couro cabeludo. Em algumas modalidades, o sítio é na face. Em algumas modalidades, o sítio é no pescoço. Em algumas modalidades, o sítio é no colo. Em algumas modalidades, o sítio é nas axilas. Em algumas modalidades, o sítio é nas mãos. Em algumas modalidades, o sítio é nos pés. Em algumas modalidades, o sítio é nos braços. Em algumas modalidades, o sítio é nas pernas.

[00169] Em algumas modalidades, a presente invenção provê métodos de administração de composições providas por meio de qualquer via de administração, mas não limitada a, administração oral (PO), intravenosa (IV), intramuscular (IM), intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutânea (SQ), intraventricular, transdermal, interdermal, intradermal, retal (PR), vaginal, intraperitoneal (IP), intragástrica (IG), tópica e/ou transdermal (por exemplo, através de loções, cremes, linimentos, unguentos, pós, géis, gotas, etc.), mucosal, intranasal, bucal, enteral, vítrea e/ou sublingual; através de instilação intratecal, instilação brônquica e/ou inalação; como um *spray* oral, *spray* nasal e/ou aerossol e/ou através de um cateter da veia portal; e/ou combinações dos mesmos.

[00170] Em algumas modalidades, os métodos providos envolvem administração tópica, transdermal ou intradermal de composições providas à pele de um indivíduo. Em algumas modalidades, tais rotas obtêm fornecimento local.

[00171] Em algumas modalidades particulares, o método provido envolve administração tópica de uma composição em emulsão

compreendendo inibidores de PAI-1. Em algumas modalidades particulares, a composição em emulsão é uma macroemulsão. Em algumas modalidades particulares, a composição em emulsão é uma nanoemulsão. Em algumas modalidades particulares, via tópica ou em conjunto com MSC.

[00172] Em algumas modalidades, um agente ativo ou agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra na pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em

algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00173] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo (por exemplo, Inibidor de PAI-1) penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas

modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00174] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 6 horas de administração.

Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00175] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente

ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 24 horas de administração.

Regime

[00176] Em geral, o regime é selecionado para obter fornecimento de uma quantidade terapeuticamente eficaz para um sítio de ação relevante. Em algumas modalidades, a composição e as formulações descritas aqui podem ser administradas a um indivíduo com necessidade das mesmas em um sítio de ação relevante em uma dose única. Em algumas modalidades, a composição e as formulações descritas aqui podem ser administradas a um indivíduo com necessidade das mesmas em um sítio de ação relevante em doses múltiplas. Por exemplo, as composições e as formulações descritas aqui podem ser administradas através de qualquer uma das múltiplas vias de administração descritas aqui (por exemplo, tópica, oral, via injeção) suficientes para obter fornecimento de quantidade eficaz do agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1).

[00177] Em algumas modalidades, um regime de dosagem para um agente ativo particular (por exemplo, um ou mais inibidores de PAI-1) pode envolver administração intermitente ou contínua (por exemplo, através de perfusão ou outro sistema de liberação lenta), por exemplo, para obter um perfil farmacocinético desejado particular ou outro padrão de exposição em um ou mais tecidos ou fluidos de interesse no indivíduo recebendo terapia.

[00178] Em algumas modalidades, agentes diferentes administrados em combinação podem ser administrados por meio de vias diferentes de fornecimento e/ou de acordo com programas diferentes. Alternativamente ou adicionalmente, em algumas modalidades, uma ou mais doses de um primeiro agente ativo é/são administradas substancialmente simultaneamente com, e em algumas modalidades por meio de uma via comum e/ou partes de uma composição única com, um ou mais outros agentes ativos.

[00179] Fatores a serem considerados quando otimizando vias e/ou programa de dosagem para um dado regime terapêutico podem incluir,

por exemplo, a indicação particular sendo tratada, a condição clínica de um indivíduo (por exemplo, idade, saúde geral, terapia anterior recebida e/ou resposta à mesma), o sítio de administração do agente, a natureza do agente (por exemplo, um anticorpo ou outro composto à base de polipeptídeo), o modo e/ou via de administração do agente, a presença ou ausência de terapia de combinação e outros fatores conhecidos dos praticantes médicos. Por exemplo, no tratamento de câncer, características relevantes da indicação sendo tratada podem incluir, por exemplo, um ou mais de tipo, estágio, localização do câncer.

[00180] Em algumas modalidades, uma ou mais características de uma composição farmacêutica particular e/ou de um regime de dosagem utilizado podem ser modificadas com o tempo (por exemplo, aumentando ou diminuindo a quantidade de agente ativo em qualquer dose individual, aumentando ou diminuindo os intervalos de tempo entre as doses), por exemplo, a fim de otimizar um efeito terapêutico ou resposta terapêutica desejado (por exemplo, inibição do gene de PAI-1 ou produto de gene).

[00181] Em geral, tipo, quantidade e frequência de dosagem de agentes ativos de acordo com a presente invenção são governados pelas exigências de segurança e eficácia que se aplicam quando um ou mais agente(s) relevante(s) é/são administrado(s) a um mamífero, preferivelmente um humano. Em geral, tais características de dosagem são selecionadas para prover uma resposta terapêutica particular, e tipicamente detectável, comparado com o que é observado com a terapia ausente.

[00182] No contexto da presente invenção, uma resposta terapêutica desejável exemplar pode envolver, mas não está limitada a, inibição de gene PAI-1 e/ou produto de gene e/ou uma redução no grau e/ou prevalência de uma alopecia relevante, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia

senescente. Tais critérios podem ser prontamente avaliados através de qualquer um de uma variedade de métodos imunológicos, citológicos e outros que são divulgados na literatura.

[00183] 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 compreendido por um versado na técnica que em algumas modalidades tais orientações podem ser ajustadas para o peso molecular do agente ativo. A dosagem pode ser também variada para a via de administração, o ciclo de tratamento ou consequentemente o protocolo de escalonamento de dose que pode ser usado para determinar a dose máxima tolerada e a toxicidade limitante de dose (se alguma) em conexão com a 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.

[00184] Em algumas modalidades, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "dose terapeuticamente eficaz" é uma

quantidade de um antagonista de PAI-1, ou combinação de dois ou mais antagonistas de PAI-1, ou uma combinação de um antagonista de PAI-1 com um ou mais agente(s) terapêutico(os) adicional(is), que inibe, totalmente 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 gênero do paciente, da condição a ser tratada, da severidade da condição e/ou do resultado buscado. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade de um antagonista de PAI-1 que resulta em melhora de pelo menos um sintoma em um paciente. Em algumas modalidades, para um dado paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

[00185] Em algumas modalidades, toxicidade e/ou eficácia terapêutica de antagonistas de PAI-1 podem ser determinadas através de procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, para determinação da dose tolerada máxima (MTD) e da ED₅₀ (dose eficaz de 50% de resposta máxima). Tipicamente, a razão de dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico; em algumas modalidades, essa razão pode ser expressa como a razão entre MTD e ED₅₀. Dados obtidos a partir de tais ensaios de cultura celular e estudos animais podem ser usados em formulação de uma gama de dosagem para uso em humanos.

[00186] Em algumas modalidades, a dosagem pode ser orientada através do monitoramento do efeito de um antagonista de PAI-1 sobre um ou mais marcadores farmacodinâmicos de inibição em tecido doente

ou substituto. Por exemplo, experimentos em cultura celular ou animais podem ser usados para determinar a relação entre doses requeridas para mudanças em marcadores farmacodinâmicos e doses requeridas para eficácia terapêutica podem ser determinadas em experimentos de cultura celular ou animais ou testes clínicos em estágio inicial. Em algumas modalidades, a dosagem de um antagonista de PAI-1 se encontra preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações de circulação que incluem a ED₅₀ 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 utilizada. A formulação, via de administração e dosagem exatas podem ser escolhidas por cada médico em vista da condição do paciente. No tratamento de crises ou condições severas, administração de uma dosagem abordando a MTD pode ser requerida para obter uma resposta rápida.

[00187] Em algumas modalidades, a quantidade e/ou intervalo de dosagem pode ser ajustado individualmente, por exemplo, para prover níveis no plasma de uma porção ativa que são suficientes para manter, por exemplo, um efeito desejado, ou uma concentração eficaz mínima (MEC) por um período de tempo requerido para obter eficácia terapêutica. Em algumas modalidades, MEC para um antagonista de PAI-1 particular pode ser estimada, por exemplo, a partir de dados *in vitro* e/ou experimentos animais. As dosagens necessárias para obter a MEC dependerão de características individuais e via de administração. Em algumas modalidades, ensaios de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) ou bioensaios podem ser usados para determinar concentrações no plasma.

[00188] Em algumas modalidades, os intervalos de dosagem podem ser determinados usando o valor de MEC. Em certas modalidades, antagonistas de PAI-1 devem ser administrados usando um regime que

mantém os níveis no plasma acima da MEC por 10-90% do tempo, preferivelmente entre 30-90% e sobretudo preferivelmente entre 50-90% até que a melhora desejada de um sintoma seja obtida. Em outras modalidades, níveis no plasma de MEC diferentes serão mantidos por quantidades de tempo diferentes. Em casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada à concentração no plasma.

[00189] Um versado na técnica pode selecionar de uma variedade de regimes de administração e compreenderá que uma quantidade eficaz de um antagonista de PAI-1 particular pode depender do indivíduo sendo tratado, do peso do indivíduo, da severidade da aflição, da maneira de administração e/ou do julgamento do médico prescrevente.

[00190] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos uma composição provida, administrada de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente) de pelo menos cerca de 20%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução de pelo menos cerca de 25%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução de pelo menos cerca de 30%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter 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.

[00191] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos uma composição provida, administrada em combinação com MSC, de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente) de pelo menos cerca de 20%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução de pelo menos cerca de 25%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução de pelo menos cerca de 30%; em algumas modalidades de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter 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.

[00192] Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos uma composição provida, administrada opcionalmente em combinação com MSC, de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente) de pelo menos cerca de 20% 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 obter uma redução de 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 obter 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 obter uma redução de pelo menos cerca 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 de população de pacientes à qual a composição foi administrada é 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 administração de pelo menos uma composição provida de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata e alopecia senescente) de pelo menos cerca de 20% em pelo menos cerca de 50% da população de pacientes à qual a composição foi administrada. Em algumas modalidades, a presente invenção envolve administração de pelo menos uma composição provida de acordo com um regime de dosagem suficiente para obter uma redução no grau e/ou prevalência de um tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata e alopecia senescente) de pelo menos cerca de 30% in pelo menos cerca de 50% da população de pacientes à qual a composição foi administrada.

[00193] A presente invenção provê tecnologias para tratamento de condições ou distúrbios através da administração a um paciente de uma composição provida como aqui descrito (por exemplo, uma composição

em emulsão provida; formulação em creme e/ou loção; combinação de composição em emulsão provida e formulação em creme e/ou loção), opcionalmente em combinação com MSC. Em algumas modalidades, a presente invenção provê tecnologias para tratamento de condições ou distúrbios através da administração tópica a um paciente de uma composição contendo uma composição em emulsão provida, opcionalmente em combinação com MSC como descrito aqui.

[00194] Em algumas modalidades, um agente ativo ou agente biologicamente ativo (por exemplo, inibidor de PAI-1) penetra na pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 7 horas

de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00195] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo (por exemplo, Inibidor de PAI-1) penetra uma camada da pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 6 horas de administração. Em

algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra em uma camada da pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00196] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 5 horas de administração.

Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele dentro de cerca de 24 horas de administração.

[00197] Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 60 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 12 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 a cerca de 15 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 15 a cerca de 30 minutos de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais,

folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 1 hora de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 2 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 3 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 4 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 5 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 6 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 7 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 8 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca de 12 horas de administração. Em algumas modalidades, um agente biologicamente ativo penetra na camada superior da pele, incluindo o estrato córneo, poros dermais, folículos pilosos e/ou glândulas dermais dentro de cerca

de 24 horas de administração.

Tratamento de Aumento de Penetração

[00198] De acordo com a presente invenção, em algumas modalidades, as composições providas podem ser administradas em combinação com um ou mais tratamentos de aumento de penetração (por exemplo, agentes químicos, tratamento a laser, microagulhamento, massagem física, etc.), tais como agentes de aumento de penetração conhecidos e/ou modalidades de tratamento de aumento de penetração para, por exemplo, facilitar a penetração de inibidores de PAI-1 através da barreira biológica (por exemplo, pele). Em algumas modalidades, as composições providas incluem um ou mais tais outros agentes de aumento de penetração; em algumas modalidades, tais outros agentes de aumento de penetração são providos como parte de composições distintas. Em algumas modalidades, tratamento de aumento de penetração envolve administração simultânea de dois ou mais agentes de aumento de penetração diferentes e/o modalidades de tratamento de aumento de penetração; em algumas modalidades, tratamento de aumento de penetração envolve exposição simultânea a dois ou mais agentes de tratamento de aumento de penetração diferentes e/ou modalidades de tratamento de aumento de penetração, por exemplo, através de tratamento a laser e administração de composição simultâneos.

[00199] Em algumas modalidades, agentes de aumento de 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 e seus ésteres, amidas; AZONE®, derivados de AZONE®, pirrolidonas ou derivados de pirrolidona; terpenos e derivados de terpenos; ácidos

graxos e seus ésteres; compostos macrocíclicos; tensídeos; ou sulfóxidos (por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetilsulfóxido, etc.), tensoativos, tais como tensoativos aniônicos, catiônicos e não iônicos; polióis; óleos essenciais; e/ou hialuronidase. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração pode ser um irritante pelo fato que uma reação inflamatória e/ou alérgica ocorre quando o agente é administrado à pele. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração não é um irritante. Em algumas modalidades, um agente de aumento de penetração pode ser ou compreende um agente químico que não danifica, rompe ou degrada a estrutura da pele, mas cuja presença ou nível, não obstante, se relaciona com penetração aumentada de um agente de interesse através da pele, comparado com aquela observada em sua ausência. Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas carreadoras e peptídeos veículos podem ser agentes de aumento de penetração que não danificam, rompem e/ou degradam estrutura(s) da pele). Em algumas modalidades, copeptídeos, moléculas carreadoras e peptídeos veículos podem ser agentes de aumento de penetração que não irritam a pele. O termo "agente de aumento de penetração" não compreende dispositivos mecânicos (por exemplo, agulhas, escalpes, etc.) ou seus equivalentes (por exemplo, outros tratamentos danosos). Também, aqueles versados na técnica compreenderão que uma estrutura tal como uma nanopartícula ou uma emulsão não é um agente químico e, portanto, não um agente de aumento de penetração químico mesmo se sua presença se relacionar com penetração aumentada na pele de um agente de interesse que pode ser associado com a estrutura. Em algumas modalidades, agente de aumento de penetração é ou compreende álcool.

[00200] Em algumas modalidades, modalidades de tratamento de aumento de penetração são ou compreendem microagulhamento. Em

algumas modalidades, modalidades de tratamento de aumento de penetração são ou compreendem tratamento a *laser*. Em algumas modalidades, modalidades de tratamento de aumento de penetração são ou compreendem massagem física. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição pode ser administrada antes ou após realização de tratamento a laser do sítio. Em algumas modalidades, modalidades de tratamento de aumento de penetração são ou compreendem administração de um campo elétrico ou magnético.

Microagulhamento

[00201] Em algumas modalidades particulares, disposições de microagulhas (MN) para uso de acordo com a presente invenção são ou compartilham características com sistemas minimamente invasivos, desenvolvidos para superar algumas das desvantagens comumente associadas com o uso de agulhas hipodérmicas e subcutâneas, bem como melhorar o conforto e obediência do paciente. Tais desvantagens incluem, por exemplo, potencial para colocar a ponta da agulha no local errado com uma agulha hipodérmica porque um profissional de saúde não pode visualizar onde exatamente a agulha está indo; tal colocação da agulha no local errado pode resultar em reações adversas quando injetada incorretamente. MN deve ser menos propenso a tal problema. Outras vantagens de MN são que elas podem não causar sangramento, minimizam a introdução de patógenos através de orifícios produzidos pela MN e eliminam a variabilidade de dosagem transdermal. Outras vantagens são a possibilidade de autoadministração, reduzem risco de lesões por picada da agulha acidental, reduzem o risco de transmitir infecção e facilidade de descarte. Em algumas modalidades, MN são projeções microscópicas múltiplas montadas sobre um lado de um apoio, tal como um emplastro ou um dispositivo (por exemplo, carimbo, rolo, disposição, aplicador, caneta).

[00202] Em algumas modalidades, MN para uso de acordo com a

presente invenção podem ser projetadas e/ou construídas em disposições a fim de melhorar o contato da pele e facilitar penetração na pele. Em algumas modalidades, MN utilizadas são de comprimento, largura e formato adequados para minimizar contato com nervos quando inseridas na pele, enquanto ainda criando vias eficientes para administração de fármaco. Alkilani, A. Z. e outros, "Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum." *Pharmaceutics*. 7:438-470 (2015).

[00203] Em algumas modalidades, uma MN adequada pode ser MN sólida, revestida, porosa, dissolvível, oca ou de hidrogel. MN sólida cria micro-orifícios na pele, dessa maneira aumentando transporte de uma formulação de fármaco (por exemplo, métodos "poke e patch"). MN dissolvível permite liberação rápida e/ou controlada de um fármaco incorporado dentro das microagulhas. MN oca pode ser usada para puncionar a pele e permitir liberação de uma composição seguindo infusão ou difusão ativa de uma formulação através de um buraco da agulha (por exemplo, métodos "poke e flow"). No caso de MN dissolvível, MN pode agir como um depósito de fármaco, contendo uma composição de fármaco até ser liberada por dissolução no caso de MN dissolvível ou inchaço no caso de MN de hidrogel (por exemplo, métodos "poke e release"). No entanto, como já descrito aqui, em muitas modalidades, o agente ativo não é fornecido através de injeção por meio de uma ou mais microagulhas. Isto é, em muitas modalidades, qualquer microagulha utilizada de acordo com tais modalidades não é revestida, carregada ou fabricada com o agente biologicamente ativo de modo algum que obtivesse fornecimento do agente biologicamente ativo. Alternativamente, em algumas modalidades, como descrito aqui, uma MN, utilizada de acordo com a presente invenção (seja em MSC ou outra), pode compreender e/ou fornecer um agente biologicamente

ativo, se o agente biologicamente ativo for formulado em uma composição em macro- ou nanoemulsão como descrito aqui. Portanto, como será compreendido por aqueles versados na técnica lendo o relatório descrito aqui, tratamento de pele com microagulha(s) que fornecem o agente biologicamente ativo (por exemplo, por meio de injeção através de uma microagulha, através da liberação de um revestimento da microagulha ou através do fornecimento a partir de uma microagulha de dissolução) não é condicionamento da pele com microagulha.

[00204] Em algumas modalidades, uma microagulha possui 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 para um ponto na extremidade distal para a 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 selada em uma extremidade. Em algumas modalidades, uma microagulha é parte de uma disposição de microagulhas. Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento entre cerca de 1 μm a cerca de 4.000 μm . Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento entre cerca de 1 μm a cerca de 2.000 μm . Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento entre cerca de 50 μm a cerca de 400 μm . Em algumas modalidades, uma microagulha pode ter um comprimento entre cerca de 800 μm a cerca de 1500 μm .

[00205] Em algumas modalidades, MN para uso de acordo com a presente invenção pode ser fabricada a partir de materiais diferentes, usando tecnologias incluindo, mas não limitado a, processos de micromoldagem ou *lasers*. Em algumas modalidades, MN pode ser

fabricada usando vários tipos de materiais biocompatíveis incluindo polímeros, metal, cerâmicas, semicondutores, orgânicos, compósitos ou silicone. A menos que elas sejam projetadas para romper na pele e dissolver, em algumas modalidades, as microagulhas têm a resistência mecânica para permanecerem intactas e fornecer fármacos, ou fluido biológico coletado, enquanto sendo inseridas na pele e/ou removidas da pele após inserção. Em algumas modalidades, MN são capazes de permanecer no lugar por até um número de dias antes da remoção intacta. Em algumas modalidades, as microagulhas podem ser esterilizadas usando tecnologias padrão. Em algumas modalidades, MN são biodegradáveis. Em algumas modalidades, MN compreende um material polimérico. Em algumas modalidades, o material polimérico compreende ácido poli-L-lático, ácido poli-glicólico, ácido policarbonato, ácido poli-lático-co-glicólico (PLGA), polidimetilsiloxana, polivinilpirrolidona (PVP), um copolímero de metil vinil éter e anidrido maleico, hialuronato de sódio, carboximetil celulose, maltose, dextrina, galactose, amido, gelatina ou uma combinação dos mesmos.

[00206] Disposições de MN e dispositivos de MSC adequados para uso em combinação com composições compreendendo agentes biologicamente ativos para fornecimento transdermal de agentes biologicamente ativos incluem dispositivos tais como aqueles descritos nas, por exemplo, Patentes U.S. Nos. 6.334.856; 6.503.231; 6.908.453; 8.257.324; e 9.144.671.

Terapia ou Tratamento de Combinação

[00207] De acordo com a presente invenção, as composições providas 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-1 ou outros agentes), tais como agentes terapêuticos e/ou agentes

biologicamente ativos independentemente ativos conhecidos. Em algumas modalidades, por exemplo, as composições providas incluem um ou mais outros agentes ativos do tipo; em algumas modalidades, outros agentes ativos do tipo são providos como parte de composições distintas. Em algumas modalidades, terapia de combinação envolve administração simultânea de uma ou mais doses ou unidades de dois ou mais outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas; em algumas modalidades, terapia de combinação envolve exposição simultânea a dois ou mais outros agentes ativos e/ou modalidades terapêuticas, por exemplo, através de regimes de dosagem de sobreposição.

[00208] Em algumas modalidades, as composições providas incluem ou são administradas em combinação com um ou mais outros agentes ativos úteis para o tratamento do tipo específico relevante de queda de cabelo (por exemplo, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente), por exemplo, como aqui discutido no contexto da doença, distúrbio e/ou condição relevante.

Kits

[00209] Em algumas modalidades, a presente invenção provê embalagens ou kits farmacêuticos incluindo uma ou mais composições de emulsão compreendendo um ou mais inibidores de PAI-1 e/ou um ou mais dispositivos de microagulha de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades, embalagens e kits farmacêuticos incluem preparações ou composições farmacêuticas contendo composições providas em um ou mais recipientes cheios com opcionalmente um ou mais ingredientes ou composições farmacêuticas adicionais. Em algumas modalidades, uma embalagem ou kit farmacêutico inclui um agente terapêutico aprovado adicional para uso em terapias de combinação. Em algumas modalidades, opcionalmente associada com tal(is) recipiente(s) pode estar uma notificação na forma

prescrita por uma agência governamental regulando a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, notificação que reflete aprovação pela agência de fabricação, uso ou venda para administração humana.

[00210] São providos kits que incluem reagentes e/ou agentes ativos terapêuticos, tais como inibidores de PAI-1. Apenas como um exemplo, as composições providas podem ser providas como formulações tópicas e administradas como terapia. As doses farmacêuticas ou instruções para as mesmas podem ser providas em um kit para administração a um indivíduo sofrendo de ou sob risco para condições ou distúrbios, por exemplo, aqueles associados com o nível dermal da pele.

[00211] Em algumas modalidades, um kit pode compreender (i) uma composição provida; e (ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente (iii) pelo menos uma seringa, espátula, haste de algodão para administração à pele; e (iv) instruções para uso.

[00212] Em algumas modalidades, um kit pode compreender (i) uma composição provida; e (ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente (iii) um dispositivo para injeção (por exemplo, seringa e agulha, disposição de microagulhas, escova de cabelo, etc.); e (iv) instruções para uso.

[00213] Será compreendido por aqueles versados na técnica que composições da invenção para administração tópica podem ter uma formulação cosmética tal como suavizante para a pele, emulsão do tipo loção de nutrição, loção de limpeza, creme de limpeza, leite para a pele, loção emoliente, creme de massagem, creme emoliente, base para maquiagem, máscara facial ou gel facial, formulação de limpeza tais como xampus, condicionadores, limpadores para o corpo, tônicos para o cabelo ou sabões ou composição dermatológica tais como loções, unguentos, géis, cremes, emplastros ou *sprays*. Em algumas modalidades, as composições para administração tópica não são

formuladas para administração a membranas mucosais (por exemplo, são inapropriadas para administração a membranas mucosais e/ou não são formuladas para fornecer uma quantidade apropriada de agente grande para ou através das membranas mucosais).

Exemplificação

Exemplo 1: efeitos de formulação de inibidor de PAI-1 tópica sobre tipos específicos de queda de cabelo

(Alopecia)

[00214] Um estudo tópico de formulação de inibidor de PAI-1 tópica após administração tópica de uma formulação tópica de inibidor de PAI-1 (por exemplo, vide Tabela 1) em homem é realizado. O estudo é projetado para testar se a formulação tópica de inibidor de PAI-1 reduz significativamente queda de cabelo em homem com tipos específicos de alopecia, a saber alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, através da medição de densidade de folículo piloso seguindo tratamento tópico com um inibidor de PAI-1.

[00215] O estudo inclui quatro grupos de indivíduos humanos. Todos os quatro grupos compreendem subgrupos de 25 indivíduos humanos cada um (vide Tabela 2). Todos os grupos têm indivíduos com níveis variáveis de densidade de folículo piloso e números e/ou densidade de fios de cabelo variáveis. Os couros cabeludos de cada indivíduo nos grupos I e II são tratados duas vezes por dia por 6 meses topicamente com um volume fixo de uma formulação de inibidor de PAI-1 que está em uma concentração fixa de inibidor de PAI-1. A concentração do inibidor de PAI-1 na formulação é 5% p/p. A administração da formulação tópica ao couro cabeludo leva cerca de 5 minutos, após o que a suspensão é deixada no sítio por cerca de 8 a 12 horas. Os couros cabeludos dos indivíduos nos grupos III e IV são tratados duas vezes por dia por 6 meses topicamente com uma formulação vazia e são o

controle.

Tabela 2. Grupos e subgrupos de humanos para estudo para testar os efeitos de formulação de inibidor de PAI-1 sobre Queda de Cabelo (Alopecia) e tratamentos administrados

Grupo	Subgrupo	Tipo de Alopecia	Tratamentos Administrados
Grupo I	A	alopecia androgenética	Composição inibidora de PAI-1
	B	alopecia areata	
	C	alopecia fibrosante frontal	
	D	alopecia senescente	
Grupo II	E	alopecia induzida por radiação	
	F	alopecia induzida por quimioterapia	
	G	alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico	
Grupo III	H	Alopecia androgenética	Composição vazia
	I	alopecia areata	
	J	alopecia fibrosante frontal	
	K	alopecia senescente	
Grupo IV	L	alopecia induzida por radiação	
	M	alopecia induzida por quimioterapia	
	N	alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico	

[00216] O efeito esperado de tal tratamento é um aumento na

densidade de fios de cabelo e/ou aumento em densidade de folículo piloso no sítio do tratamento de formulação de inibidor de PAI-1. O número e/ou densidade de fios de cabelo e a densidade do folículo piloso nos sítios de tratamento são medidas através de dois métodos: 1) uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma mudança na densidade do fio de cabelo; ou 2) um teste de densidade de folículo piloso, em que a contagem do fio de cabelo em um sítio pequeno no couro cabeludo de cada indivíduo é medida. O sítio pequeno no couro cabeludo é selecionado antes do início do estudo.

[00217] Uma fotografia e o método de teste de densidade de folículo piloso são usados na linha basal antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Seguindo isso, fotografias do couro cabeludo de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após início do tratamento e no final do estudo de 6 meses; o teste de densidade de folículo piloso é também realizado a cada quatro semanas após início de tratamento e no final do estudo de 6 meses. O estudo constata que na Linha basal (isto é, no momento 0 dias antes do início do estudo), a quantidade média de fios de cabelo contados ou através dos testes de densidade de folículo piloso ou conforme observado a partir das fotografias é aproximadamente igual em todos os grupos de controle e tratamento. Fotografias dos couros cabeludos dos indivíduos do Grupo I do grupo de tratamento em média mostram um aumento visual no número total de fios de cabelo a cada quatro semanas. O teste de densidade de folículo piloso também mostra em média um aumento no número de folículos pilosos no sítio selecionado no couro cabeludo de cada indivíduo pertencente ao Grupo I do grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos no Grupo II do grupo de tratamento e em ambos grupos controle não mostraram nenhum aumento visual em fios de cabelo no sítio de tratamento, ou aumento na densidade de folículos pilosos no sítio selecionado no couro cabeludo.

[00218] Esse estudo estabelece que administração tópica da formulação tópica de inibidor de PAI-1 aumenta a contagem de fio de cabelo e inicia novo crescimento de cabelo em humanos com tipos específicos de alopecia, isto é, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, mas não com outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

Exemplo 2: efeitos de formulação inibidora de PAI-1 sobre tipos específicos de queda de cabelo

(Alopecia)

[00219] Um estudo de administração oral de uma formulação oral de um inibidor de PAI-1 em homem é realizado. O estudo é planejado para testar se a formulação oral de inibidor de PAI-1 reduz significativamente queda de cabelo em homens com tipos específicos de alopecia, a saber, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, através da medição de densidade do folículo piloso seguindo tratamento tópico com um inibidor de PAI-1.

[00220] O estudo inclui quatro grupos de indivíduos humanos. Todos os quatro grupos compreendem subgrupos de 25 indivíduos humanos cada um (vide Tabela 2). Todos os grupos têm indivíduos com níveis variáveis de densidade de folículo piloso e números e/ou densidade variáveis de fios de cabelo. Cada indivíduo nos Grupos I e II é administrado com uma formulação oral de inibidor de PAI-1 formulada como uma cápsula de 75 mg a cada três dias por 6 meses. Cada indivíduo nos Grupos III e IV é administrado com uma formulação vazia formulada como uma cápsula de 75 mg três vezes por dia por 6 meses e serve como o controle.

[00221] O efeito esperado de tal tratamento é um aumento na densidade de fios de cabelo e/ou aumento em densidade de folículo

piloso devido ao tratamento de formulação de inibidor de PAI-1. O número e/ou densidade de fios de cabelo e a densidade do folículo piloso nos sítios de tratamento são medidos através de dois métodos: 1) uma fotografia da área tratada é tirada para observar uma mudança na densidade do fio de cabelo; ou 2) um teste de densidade de folículo piloso, em que a contagem do fio de cabelo em um sítio pequeno no couro cabeludo de cada indivíduo é medida. O sítio pequeno no couro cabeludo é selecionado antes do início do estudo.

[00222] Uma fotografia e o método de teste de densidade de folículo piloso são usados na linha basal antes de um tratamento com inibidor de PAI-1. Seguindo isso, fotografias do couro cabeludo de cada indivíduo são obtidas a cada quatro semanas após início do tratamento e no final do estudo de 6 meses; o teste de densidade de folículo piloso é também realizado a cada quatro semanas após início do tratamento e no final do estudo de 6 meses. O estudo constata na Linha basal (isto é, no tempo 0- dias antes do início do estudo), a quantidade média de fios de cabelo contados ou através dos testes de densidade de folículo piloso ou conforme observado a partir das fotografias é aproximadamente igual em todos os grupos de controle e tratamento. Fotografias dos couros cabeludos dos indivíduos do Grupo I do grupo de tratamento em média mostram um aumento visual no número total de fios de cabelo a cada quatro semanas. O teste de densidade de folículo piloso também mostra em média um aumento no número de folículos pilosos no sítio selecionado no couro cabeludo de cada indivíduo pertencente ao Grupo I do grupo de tratamento a cada quatro semanas. Em contraste, os indivíduos no Grupo II do grupo de tratamento e em ambos grupos controle não mostraram nenhum aumento visual em fios de cabelo no sítio de tratamento, ou aumento na densidade de folículos pilosos no sítio selecionado no couro cabeludo.

[00223] Esse estudo estabelece que administração oral do inibidor

de PAI-1 aumenta a contagem de fio de cabelo e inicia novo crescimento de cabelo em humanos com tipos específicos de alopecia, isto é, alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente, mas não com outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.

Exemplo 3: um estudo controlado de tratamento de enxertos em couro cabeludo humano afligidos com alopecia androgenética com formulação de inibidor de PAI-1 tópica e oral

[00224] Noventa biópsias de couro cabeludo de punção de espessura total de 3 mm foram obtidas de indivíduos do sexo masculino com Alopecia Androgenética que foi avaliada ser de severidade intermediária de acordo com a escala de alopecia Hamilton-Norwood Tipo IV-V (vide *Classifications of Patterned Hair Loss: A Review, J Cutan Aesthet Surg.*, 2016, 9(1) : 3-12). Essas biópsias do couro cabeludo foram obtidas do vértice ou região frontal do couro cabeludo que antes tinha crescimento de fio de cabelo normal, mas no momento da biópsia tinha "calvície de velus intermediária", isto é, o fio de cabelo demonstrou características de fios de cabelo velus e terminais.

[00225] As biópsias foram implantadas na pele dorsal de camundongos machos SCID Beige de 7 semanas de vida, com três enxertos implantados em cada um de um total de 30 camundongos. Os enxertos implantados foram deixados enxertar por dez dias antes do tratamento.

[00226] 10 camundongos foram atribuídos ao Grupo 1 ("Veículo Tópico"), que receberam tratamento duas vezes ao dia do veículo. 10 camundongos foram atribuídos ao Grupo 2 ("Ativo Tópico"), que receberam tratamento duas vezes ao dia de uma formulação tópica descrita aqui (por exemplo, vide Tabela 1), contendo uma formulação inibidora de Inibidor de Ativador de Plasminogênio-1 ("PAI-1") no

mesmo veículo usado com o Grupo 1. 10 camundongos foram atribuídos ao Grupo 3 ("Ativo Oral"), que receberam comida que os camundongos foram capazes de comer *ad libitum* e foi enriquecida com a mesma formulação de inibidor de PAI-1 usada com o Grupo 2.

[00227] Fotografias foram tiradas de todo enxerto imediatamente antes do início de tratamento ("Linha Basal") e a cada quatro semanas em seguida até que 16 semanas de observações tivessem sido completadas. O número de fios de cabelo humanos observado em cada enxerto foi contado nos mesmos intervalos de tempo, e o número médio de fios de cabelo por enxerto em cada grupo de tratamento foi calculado como foi a mudança percentual no número médio de fios de cabelo observado por enxerto para cada grupo de tratamento. A mudança percentual no número médio de fios de cabelo observada por enxerto a partir da Linha basal até a semana 16 para o Grupo Veículo foi 80%; para o grupo Ativo Tópico, 259%; e para o Grupo Ativo Oral, 395%.

[00228] Em suma, ambas as formulações tópica e oral de inibidor de PAI-1 foram associadas com crescimento de fio de cabelo materialmente maior (por exemplo, cerca de 3 a cerca de 4,5 vezes mais) do que foi com o veículo controle.

[00229] O inibidor de PAI-1 foi concluído ser um tratamento eficaz para alopecia androgenética.

Equivalentes

[00230] Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes para as modalidades específicas da invenção descrita aqui. O escopo da presente invenção não pretende ser limitado à Descrição acima, mas ao contrário é como mostrado nas reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

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

administrar a composição a um sítio do indivíduo, em que o sítio contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada folículo piloso compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 é fornecido ao indivíduo,

em que o indivíduo está sofrendo de uma ou mais condições tratáveis, e

em que a uma ou mais condições tratáveis é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração é através de aplicação tópica a um sítio sobre uma 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 por 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 um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

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

administrar a composição a um indivíduo, em que um sítio do indivíduo contém ou continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada folículo piloso compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo, de modo que o inibidor de PAI-1 é administrado ao

indivíduo,

em que o indivíduo está sofrendo de uma ou mais condições tratáveis, e

em que a uma ou mais condições tratáveis é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente.

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, remoção da composição restante do sítio.

8. Método, de acordo com qualquer uma da reivindicação 3, 4 ou 7, caracterizado pelo fato de que a etapa de administração da composição compreende massagem da composição no sítio.

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

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

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado do grupo consistindo em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, moléculas pequenas, 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 de um

grupo consistindo em: ácido 5-cloro-2-[[2-[[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]amino benzoico, ácido 5-cloro-2-[[[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista de receptor de angiotensina II (AIIA), uma defibrotida (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]amino benzoico.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais outros agentes ativos, em que o um ou mais outros agentes ativos é/são selecionados do grupo compreendendo minoxidil, finasterida, dutasterida, plasma rico em plaquetas e combinações dos mesmos.

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

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

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

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

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

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

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende administração de um campo elétrico ou magnético.

24. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende microagulhamento.

25. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende tratamento a *laser*.

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 sítio dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de 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 sítio 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 de 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 sítio dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 24 horas de administração.

29. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3 ou 7 a 28, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no sítio 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 de administração.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende mais de uma administração da composição com o tempo.

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

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, 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.

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

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que o cabelo é grisalho.

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 7 a 34, 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.

36. Método de prevenção da ocorrência ou progressão de uma ou mais condições em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) prover uma composição que compreende ou fornece um inibidor de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1);

(b) administrar a composição topicamente a um sítio do indivíduo, em que o sítio é uma superfície da pele que contém ou

continha uma pluralidade de folículos pilosos, cada um compreendendo opcionalmente um fio de cabelo disposto no mesmo,

em que a uma ou mais condições é/são selecionadas do grupo consistindo em alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal, alopecia senescente e combinações das mesmas; e

(c) deixar a composição no sítio por um período de tempo, de modo que o inibidor de PAI-1 é administrado ao indivíduo.

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

38. Método, de acordo com a reivindicação 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a etapa de administrar a composição compreende massagem da composição no sítio.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, caracterizado pelo fato de que o 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.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado do grupo consistindo em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, moléculas pequenas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

42. Método, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado de um

grupo consistindo em: ácido 5-cloro-2-[[2-[[3-(furan-3-il)fenil]amino}-2-oxoetóxi)acetil]amino benzoico, ácido 5-cloro-2-[[[3-(furan-3-il)fenil]amino}(oxo)acetil]amino}benzoico, um composto benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista de receptor de angiotensina II (AIIA), uma defibrotida (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, 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]amino benzoico.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 43, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais outros agentes ativos, em que o um ou mais outros agentes ativos é/são selecionados do grupo compreendendo minoxidil, finasterida, dutasterida, plasma rico em plaquetas e combinações dos mesmos.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 44, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 44, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 44, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 48, caracterizado pelo fato de que compreende ainda uma etapa de administração de um tratamento penetrante.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende um agente químico não irritante.

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

52. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende microagulhamento.

53. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o tratamento penetrante é ou compreende tratamento a *laser*.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 53, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no sítio dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos de administração.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 54, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no sítio 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 de administração.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 55, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no sítio dentro de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 24 horas de administração.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 56, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PAI-1 penetra no sítio 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 de administração.

58. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 36 a 57, caracterizado pelo fato de que compreende mais de uma administração da composição compreendendo inibidor de PAI-1 com o tempo.

59. Método, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que cada administração compreendendo o inibidor de PAI-1 é separada por um período de tempo especificado.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, 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.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 60, caracterizado pelo fato de que o fio de cabelo é grisalho.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 60, caracterizado pelo fato de que o cabelo não é grisalho.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 62, 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.

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

65. Composição, de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração tópica.

66. Composição, de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é menos do que 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.

67. Composição, de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada para administração oral.

68. Composição, de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a 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.

69. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 68, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado do grupo consistindo em: polipeptídeos, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos, moléculas pequenas, metais, polímeros, anticorpos terapêuticos e combinações dos mesmos.

70. Composição, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo fato de que o ácido nucleico é ou compreende siRNA.

71. Composição, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é selecionado de um grupo consistindo em: ácido 5-cloro-2-[[2-[[3-(furan-3-il)fenil]amino]-2-oxoetóxi]acetil]amino benzoico, ácido 5-cloro-2-[[[3-(furan-3-il)fenil]amino](oxo)acetil]amino}benzoico, um composto benzopirano, um butadieno, espironolactona, imidapril, um inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACEI, captopril ou enalapril), um antagonista de receptor de angiotensina II (AIIA), uma defibrotida (um polidesoxirribonucleotídeo) e qualquer combinação dos mesmos.

72. Composição, de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que o inibidor de PAI-1 é ácido 5-cloro-2-[[3-(furan-3-il)fenil]amino]-2-oxoetóxi)acetil]amino benzoico.

73. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 72, caracterizada pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

74. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 72, caracterizada pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

75. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 72, caracterizada pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

76. Composição, de acordo com a reivindicação 75, caracterizada pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

77. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 76, caracterizada pelo fato de que a composição compreendendo 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.

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

79. Kit, de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é incorporada ao emplastro.

80. Kit, de acordo com a reivindicação 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que o emplastro compreende microagulhas.

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

inibidor de PAI-1 é ou compreende uma suspensão.

82. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78 a 80, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é ou compreende uma espuma.

83. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78 a 80, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

84. Kit, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

85. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição compreendendo um inibidor de PAI-1, um dispositivo para facilitação da penetração de uma composição compreendendo o inibidor de PAI-1 em um sítio em um indivíduo e instruções para administração da composição ao sítio.

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

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

88. Kit, de acordo com a reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 compreende uma emulsão.

89. Kit, de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que a emulsão é uma nanoemulsão.

90. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 89, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é uma escova ou um pente.

91. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 90, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é um emplastro, um

rolo ou uma caneta.

92. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78 a 91, caracterizado pelo fato de que a composição compreendendo o inibidor de PAI-1 é formulada como uma suspensão, uma espuma, uma loção, um creme, um pó, um unguento, um linimento, um gel ou gotas.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USOS DE INIBIDORES DE INIBIDOR DE ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO 1 (PAI-1)".**

A invenção refere-se à surpreendente constatação de tecnologias para tratamento e/ou prevenção de certos tipos de perda de cabelo (também conhecida como alopecia), incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Dentre outras coisas, a presente invenção provê surpreendente constatação que inibidores de inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) podem ser surpreendentemente eficazes e/ou úteis no tratamento e/ou prevenção de certos tipos de perda de cabelo, incluindo alopecia androgenética, alopecia areata, alopecia fibrosante frontal e alopecia senescente. Ainda, a presente invenção provê constatação que as tecnologias providas podem não ser particularmente eficazes e/ou úteis no tratamento e/ou prevenção de outros tipos de alopecia tais como alopecia induzida por radiação, alopecia induzida por quimioterapia e alopecia devido a lúpus eritematoso discoide crônico.