



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTOS Y METODOS PARA LA REPARACIÓN DE LA PIEL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

ALLERGAN, INC.

71. SOLICITANTE _____
2525 Dupont Drive Irvine, California 92612 Estados Unidos de
América.

DOMICILIO _____

74. APODERADO **JERÓNIMO CASTILLO BONILLA**

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Fecha: 2013-02-26 16:24:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

DIRECCIÓN DE INNOVACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/045833	Fecha Julio 29, 2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/016109 A2	Fecha Febrero 2, 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS Y METODOS PARA LA REPARACION DE LA PIEL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
AG1K 31/381 (2006.01)			
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
ALLERGAN, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 2525 Dupont Drive		No. TELÉFONO	
CIUDAD Irvine		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO California 92612		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. JIANG	-	Guang L.	- China
2. BURK	-	Robert M.	- Estadounidense
3. IM	-	Wha Bin	- Estadounidense
4. BEDDINGFIELD	-	Frederick C.	- Estadounidense
5. WHEELER	-	Larry A.	- Estadounidense
6. WHITCUP	-	Scott M.	- Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos	- California	- Irvine	- 36 Trailing Ivy
2. Estados Unidos	- California	- Laguna Beach	- 1337 Cerritos Drive
3. Estados Unidos	- California	- Irvine	- 70 Palatine Ap. 305
4. Estados Unidos	- California	- Pacific Palisades	- 844 Toyopa Drive
5. Estados Unidos	- California	- Irvine	- 18 Valley View
6. Estados Unidos	- California	- Laguna Hills	- 27591 Lost Trail Drive
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CASTILLO BONILLA	JERONIMO	C.C. 79.462.057 T.P. 104167	
DIRECCIÓN	Calle 93A No. 14 – 17 Oficina 311	No. TELÉFONO	236 34 93 / 236 34 09
CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@pcastillopineda.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos		US	61/369.232	2010/07/30
2. Estados Unidos		US	61/419.115	2010/12/02
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent
Office obviates the need of presenting special powers
with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

Poder General

General Power of Attorney

1 Applicant's (1)
name

ALLERGAN, INC.

2 Applicant's domiciliado en (2)
address

-1
domiciled in (2)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612 USA

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

hereby appoint, JERONMO CASTILLO BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá, Colombia, as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, Commercial slogans and Origin Denominations as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of license of exploitation and of license of use referred to said actions, Cancellation Actions against trademark Registrations, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals, and claims, apply for precautionary measures; apply for the nullity of Patent Inventions, Utility Models, Industrial Designs, as well as for Trademark Registrations before the competent national authority; to accept on our behalf and representation the assignment of rights of inventions and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case that oppositions and/or observations are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties, as well as to file jurisdictional processes related to disloyal competition. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to conciliate, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

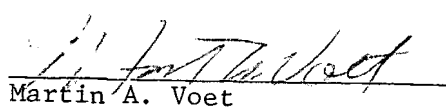
3 Date
4 Applicant's
signature

Dado y firmado en (3).....

Given and signed in (3).....
Irvine, California

April 12, 2005

4) Signature (s)


Martin A. Voet
Assistant Secretary



Por los inventores: Guang L. Jiang, Wha Bin Im, Frederick C. Beddingfield,
Larry A. Wheeler, Scott M. Whitcup, y Robert M. Burk

5

10

10

15

15

20

25

30

arrugas se producen por una variedad de razones y son un signo común de envejecimiento. Tanto las cicatrices como los signos de envejecimiento típicamente pueden considerarse indeseables.

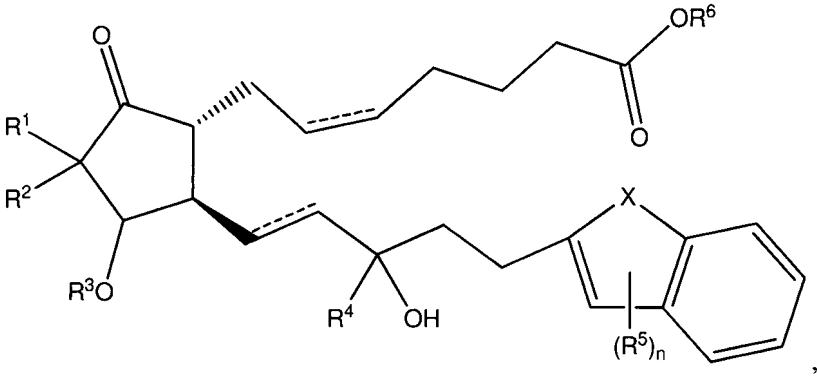
5 En consecuencia, un agente para tratar o prevenir de forma segura y efectiva tales defectos de la piel es muy deseado.

SUMARIO DE LA INVENCION

La descripción proporciona composiciones y métodos para la cicatrización de heridas y reducción de cicatrices. Las composiciones y métodos de la invención incluyen al menos
10 un agonista de EP4 establecidos en la presente. Las heridas y/o cicatrices que se pueden tratar por las composiciones y métodos de la invención pueden surgir de eventos tales como cirugía, trauma, enfermedad, daño mecánico, quemaduras, radiación, envenenamiento, y similares.

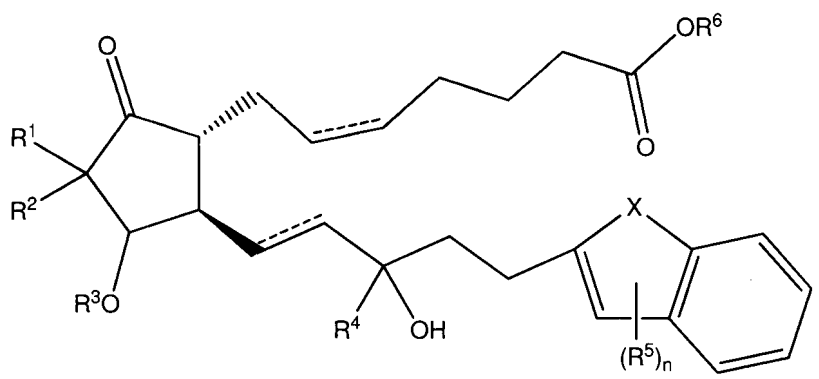
En una modalidad de la invención, se proporcionan métodos para tratar defectos de la
15 piel. Tales métodos se pueden realizar, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de EP4, tratando de este modo el defecto de la piel.

En una modalidad, se proporciona un método para cicatrizar una herida, que incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una composición que comprende una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:



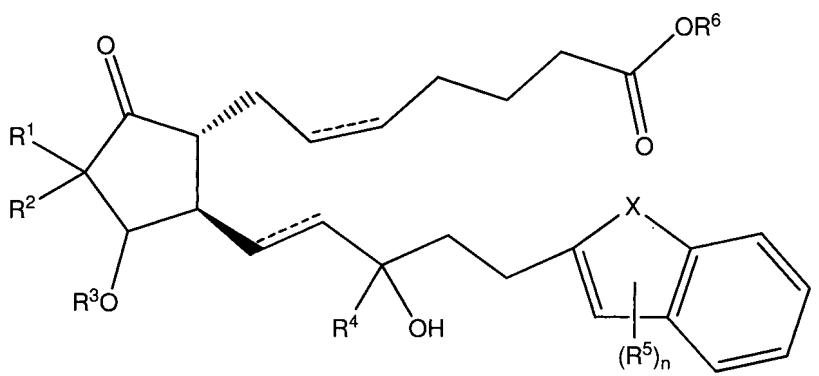
en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionado de H y C₁-C₆ alquilo lineal;
R⁵ es halógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alquenilo; R⁶ es H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, una
25 sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una herida superficial que comprende la administración de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:



- 5 en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionado de H y C_1 - C_6 alquilo lineal;
 R^5 es halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquenilo; R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquenilo, una sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O,
 en donde la herida se cura más normalmente que sin la administración de la composición.

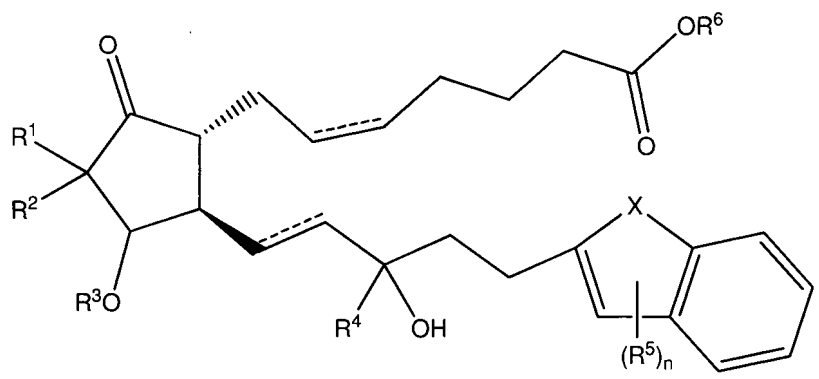
- 10 En aún otra modalidad, se proporciona un método para reducir la apariencia de una arruga, que comprende administrar a dicha arruga una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:



- en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
 15 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionado de H y C_1 - C_6 alquilo lineal;
 R^5 es halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquenilo; R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquenilo, una sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O,
 en donde disminuye la apariencia de la arruga.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente se describen composiciones y métodos para la cicatrización de heridas y reducción de cicatrices. En una modalidad, las composiciones descritas en la presente comprenden compuestos que tienen una estructura general:



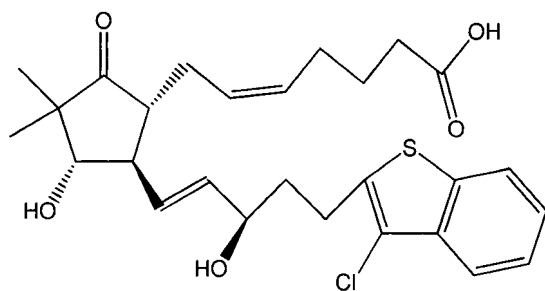
- 5 en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionado de H y C_1 - C_6 alquilo lineal;
 R^5 es halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquenilo; R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquenilo, una
 10 sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O.

En determinadas modalidades, R^4 es H, R^3 es H, y X es S.

- 10 En otra modalidad, R^1 y R^2 son CH_3 .

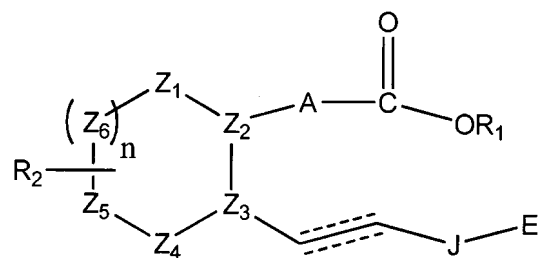
En una modalidad adicional, R^5 es Cl.

En aún otra modalidad, el compuesto es:



Compuesto 1

En otra modalidad, las composiciones de la invención incluyen al menos un agonista del EP4 que tiene la estructura:



5

en donde

cada uno de Z₁ a Z₆ es independientemente C, N, O, o S;

A es $-(CH_2)_6-$, o *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, en donde 1 ó 2 carbonos pueden sustituirse con S u O; o

10

A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en donde Ar es arileno o heteroarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y en donde un CH₂ puede sustituirse con S u O;

R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, oxialquilo, hidroxialquilo, alquenilo, oxialquenilo, o hidroxialquenilo;

R₂ es alquilo, hidroxilo, haluro, u oxo;

15

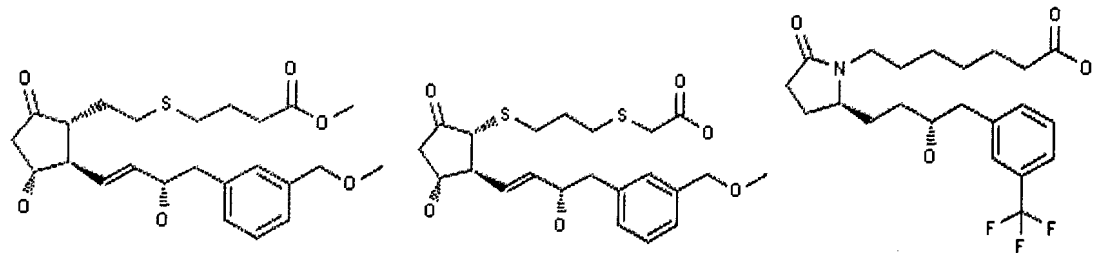
J es alquilo, cicloalquilo, oxialquilo, hidroxialquilo;

E es C₁₋₁₂ alquilo, R₃, o $-Y-R_3$ en donde Y es CH₂, S, u O, y R₃ es arilo o heteroarilo;

n es 0 ó 1;

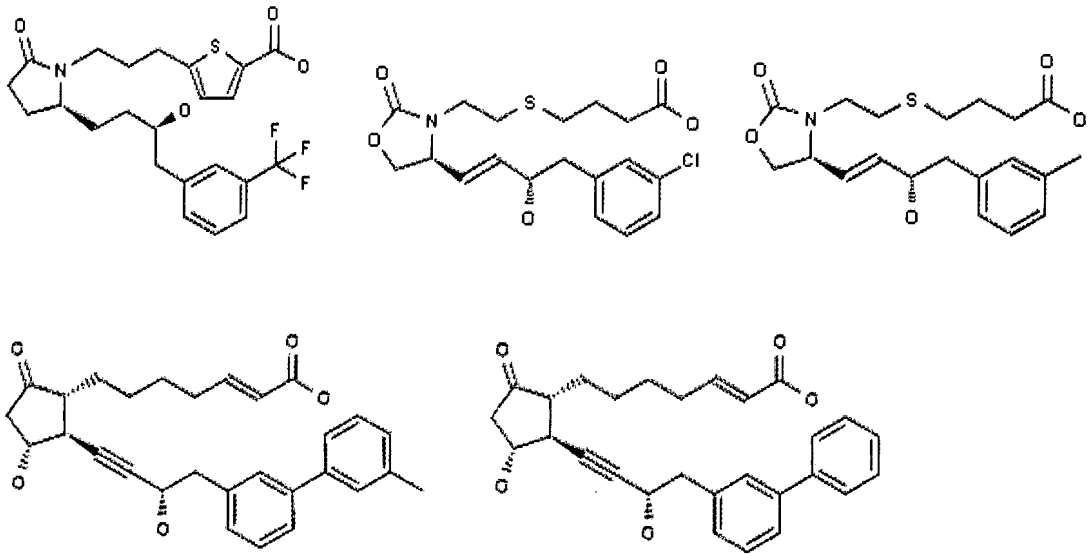
20

y en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace.



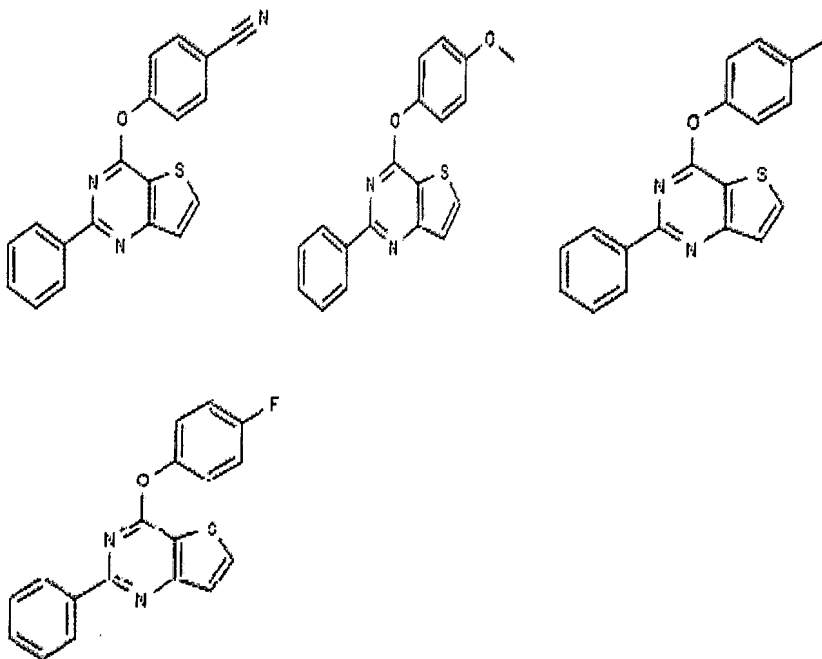
5

En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura:

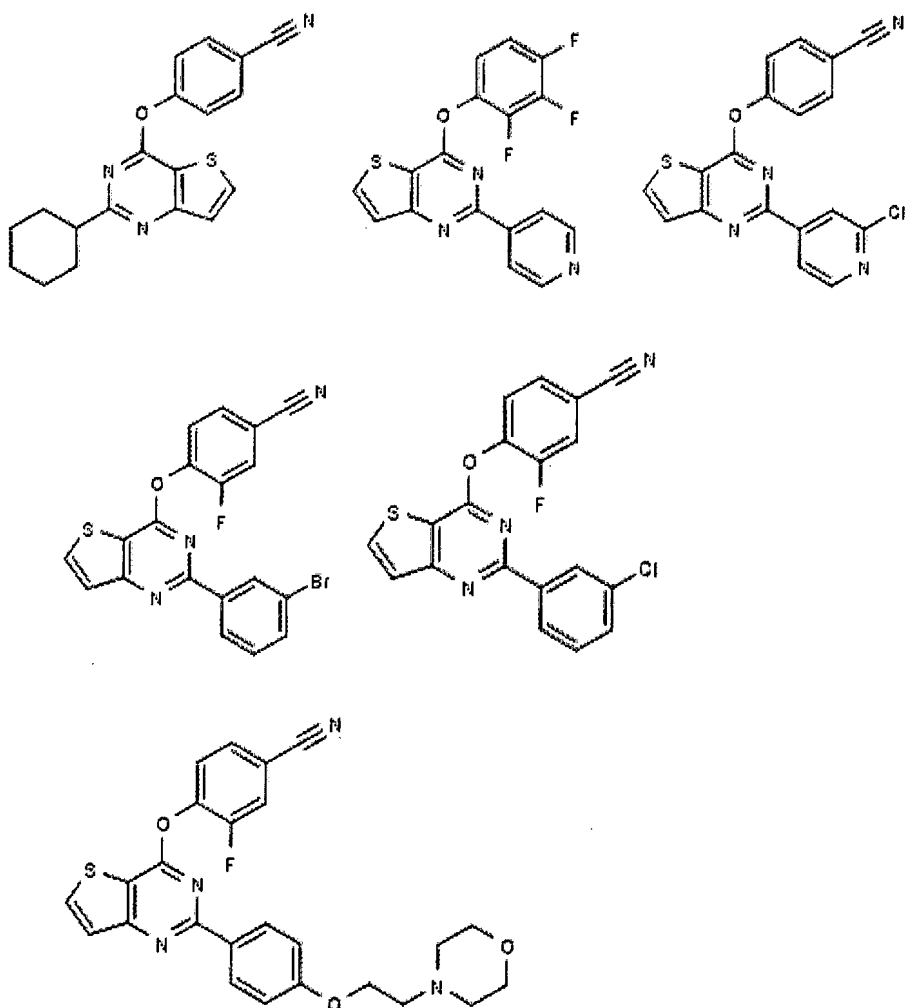


5

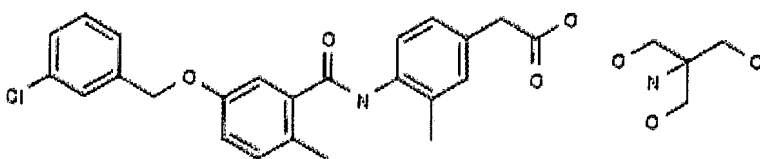
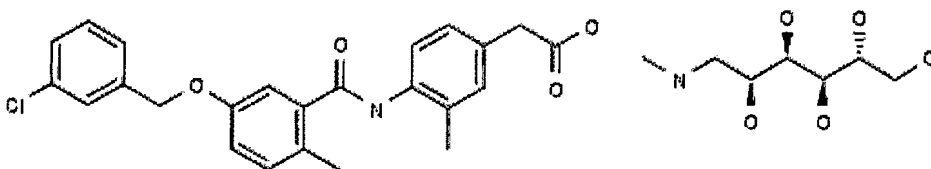
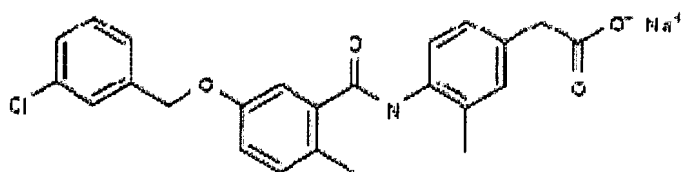
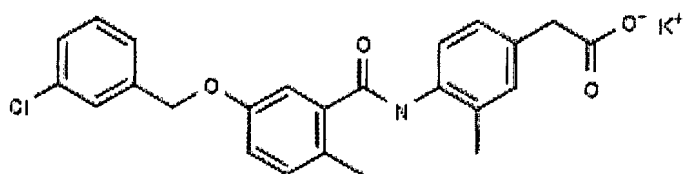
En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura:



10



- 5 En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura:



5

Los métodos para preparar los compuestos descritos y de compuestos adicionales adecuados para el uso en los métodos descritos en la presente, se pueden encontrar en, por ejemplo, Donde, y otros, Derivados del ácido 10,10-dialquil prostanoico como agentes para reducir la presión intraocular, patente de los Estados Unidos 6,875,787; Donde, y otros, Derivados del ácido 10,10-dialquil prostanoico como agentes para reducir la presión intraocular, publicación de la patente de los Estados Unidos 2004/0235958; Donde, y otros, Tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, publicación de la patente de los Estados Unidos 2005/0164992, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

15 Como se usa en la presente, el término "defecto de la piel" incluye una herida superficial, cicatriz, o arruga en cualquier región de la piel de un cuerpo.

Una "herida superficial" puede ser cualquier zona donde la integridad estructural de la superficie exterior de la piel se vea comprometida. Una herida superficial puede deberse a una incisión, laceración, abrasión, quemadura térmica, quemadura química, radiación o perforación de la piel. La herida puede ser superficial o extenderse a las capas más profundas de la dermis, capa subcutánea, fascia profunda, músculos, huesos u otros órganos internos.

Una "cicatriz" es un área de tejido fibroso (fibrosis) que sustituye a la piel normal (o de otro tejido) después de una lesión o enfermedad. Los tipos de cicatrices incluyen cicatrices hipertróficas, cicatrices hundidas, y estrías. Las cicatrices hipertróficas ocurren cuando el cuerpo produce un exceso de colágeno, lo que causa que la cicatriz se eleve por encima de la piel circundante. Un ejemplo de una cicatriz hipertrófica es una cicatriz queloide. Las cicatrices atróficas o hundidas, tienen una apariencia hundida y ocurren cuando se pierde la estructura subyacente de soporte de la piel. Las marcas por estiramiento (estrías) se producen cuando la piel se estira rápidamente (es decir, debido a un aumento significativo de peso o un período de crecimiento rápido), o cuando la piel se somete a una tensión durante el proceso de curación, típicamente cerca de una articulación. Como se usa en la presente, el término "cicatriz" abarca cualquier tipo de cicatriz en la piel debido a cualquier causa.

Como se usa en la presente, el término "arruga" es un pliegue, cresta, arruga, surco, hueco, cráter, o área hundida en la piel que puede ser causada por las expresiones faciales habituales, pérdida de colágeno y/o elasticidad debido al envejecimiento, por daño solar, tabaquismo, por mala hidratación, y otros varios factores. Una arruga puede variar desde un pliegue profundo hasta una línea fina. En la presente se contemplan las arrugas que se producen en cualquier parte de un cuerpo, en particular, las arrugas en la cabeza o el cuello de un sujeto. Las arrugas que pueden tratarse de acuerdo con la descripción incluyen, pero no se limitan a, surcos en la frente, patas de gallo, pliegue nasolabial, una o más líneas bajo los ojos o entre las cejas, y combinaciones de ellas.

Como se usa en la presente, "tratamiento" significa aliviar (o eliminar) una o más características de un defecto de la piel ya sea temporal o permanentemente. Cuando las composiciones se administran para tratar la una herida, las composiciones promueven la cicatrización normal en comparación con una herida sin la administración. Es decir, el tamaño (longitud, profundidad, alto y/o ancho), carácter, color y/o textura de la herida tratada se asemejan más al tejido normal, no dañado. En este sentido, el tratamiento de una herida con las composiciones descritas puede prevenir, minimizar o mejorar la apariencia de una

cicatriz que resulte de la curación de la herida. Más aún, cuando las composiciones descritas se administran para el tratamiento de una arruga, la arruga se trata si la apariencia o prominencia de la arruga disminuye visiblemente o clínicamente. Es decir la longitud y/o profundidad disminuyen en comparación con la arruga antes del tratamiento.

5 Alternativamente, el tratamiento puede comprender la prevención de una arruga. En este sentido, las composiciones descritas pueden aplicarse a una región de la piel donde típicamente se desarrolla una arruga, tal como la frente, los labios, los párpados, el pliegue nasolabial, la piel debajo de un ojo, o entre las cejas con el fin de prevenir el desarrollo de una arruga.

10 Las composiciones descritas pueden administrarse para prevenir la formación de cicatrices no asociadas con una herida, tales como estrías, o cicatrices que resultan del acné, la varicela, el sarampión o de otras enfermedades. En determinadas modalidades, las composiciones descritas se administran a la zona de expansión de la piel con el fin de evitar la formación de tales cicatrices. En estas modalidades, la composición puede administrarse a
15 cualquier región de la cara, abdomen, pecho, brazos, piernas, glúteos, espalda, o cualquier otra área donde la piel es susceptible a desarrollar una cicatriz.

Las composiciones pueden administrarse antes de, simultáneamente con, y/o después del desarrollo del defecto de la piel. Por ejemplo, las composiciones descritas pueden administrarse antes de una incisión, durante un procedimiento quirúrgico, y/o en cualquier
20 momento después de la operación, y además, pueden administrarse adicionalmente después del procedimiento mientras transcurre el proceso de curación. En otro ejemplo, las composiciones pueden administrarse durante el embarazo para prevenir las estrías. Alternativamente, las composiciones pueden administrarse después del desarrollo de un defecto.

25 Las composiciones pueden administrarse entre 1 y 7 días a la semana, durante un período de tiempo necesario para alcanzar los resultados deseados, que puede ser de varios días a varios meses. Las composiciones pueden administrarse una o varias veces (2, 3, 4, o más veces) al día dependiendo del efecto que se desee. En determinadas modalidades, las composiciones pueden administrarse cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días. En otra modalidad, las
30 composiciones pueden administrarse una o más veces cada 1, 2, 3, o 4 semanas. La administración puede ser mensual o bimensual. Más aún, las composiciones pueden

administrarse por 1, 2, 3, 6, 9, o 12 meses o más. En determinadas modalidades, las composiciones pueden administrarse de forma continua para mantener un resultado deseado.

Los compuestos descritos pueden administrarse como parte de una composición. Como se usa en la presente, "formulación" y "composición" pueden usarse indistintamente y se refieren a una combinación de elementos que se presentan en conjunto con un propósito dado. Tales términos son bien conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en la presente, "vehículo", "vehículo inerte," y "vehículo aceptable" pueden usarse indistintamente y se refieren a un vehículo que puede combinarse con los compuestos descritos en la presente con el fin de proporcionar una composición deseada. Los expertos en la materia reconocerán un número de vehículos bien conocidos para la fabricación de composiciones farmacéuticas y/o cosméticas específicas. De manera deseable, el vehículo es adecuado para la aplicación a superficies queratinosas u otras áreas del cuerpo. Con la aplicación, los vehículos aceptables están sustancialmente libres de reacciones adversas en la piel y otras superficies queratinosas. Por ejemplo, los vehículos pueden tomar la forma de cremas grasas o no grasas, suspensiones lechosas o tipos de emulsión en aceite o aceite en agua, lociones, geles o jaleas, soluciones acuosas o aceitosas coloidales o no-coloidales, pastas, aerosoles, comprimidos solubles o palitos. De acuerdo con una modalidad, la composición incluye un vehículo o un medio dermatológicamente compatible. Los vehículos que pueden emplearse para preparar composiciones pueden comprender, por ejemplo, soluciones acuosas tales como por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, soluciones oleosas o ungüentos. El vehículo puede contener además conservantes dermatológicamente compatibles tales como por ejemplo, cloruro de benzalconio, surfactantes como por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos pueden usarse para incrementar la viscosidad.

Los ejemplos de agentes adicionales que pueden incluirse en las presentes composiciones son agentes antipruriginosos, anti-celulíticos, cicatrizantes, y anti-inflamatorios, anestésicos, anti-irritantes, vasoconstrictores, vasodilatadores, así como agentes para prevenir/detener el sangramiento y mejorar/eliminar la pigmentación, agentes humectantes, descamantes, tensores, anti-acné. Los agentes antipruriginosos pueden incluir metil sulfonil metano, bicarbonato de sodio, calamina, alantoína, caolín, menta, aceite del árbol del té y combinaciones de los mismos. Los agentes anticelulíticos pueden incluir

forskolina, compuestos de xantina tales como, pero no limitados a, cafeína, teofilina, teobromina, y aminofilina, y combinaciones de los mismos. Los agentes anestésicos pueden incluir lidocaína, benzocaína, butambeno, dibucaína, oxibuprocaína, pramoxina, proparacaína, proximetacaína, tetracaína, y combinaciones de los mismos. Los agentes cicatrizantes pueden incluir IFN-gamma, fluorouracilo, ácido poli (láctico-co-glicólico), polietilenglicol metilado, ácido poliláctico, polietilenglicol y combinaciones de los mismos. Los agentes anti-inflamatorios pueden incluir dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina, mesalamina y derivados y combinaciones de los mismos. Además, pueden incluirse agentes activos tales como epinefrina, timidina, citidina, uridina, antipirina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, eucaliptol, alantoína, glicerina, y selenito sódico. Las formulaciones pueden comprender además inhibidores de la degradación. Los inhibidores de la degradación, incluyen pero no se limitan a, glicosaminoglicanos (por ejemplo, heparina, sulfato de heparina, sulfato de dermatán, sulfato de condroitina, AH o-sulfatado, Inamarina, y amigdalina), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, melatonina, vitamina C, vitamina E), proteínas (por ejemplo, un inhibidor de la hialuronidasa en el suero), y ácidos grasos (por ejemplo ácidos grasos saturados de C₁₀ a C₂₂). En determinadas modalidades, el agente activo adicional es un antioxidante. En determinadas modalidades, el antioxidante comprende una vitamina C y/o una vitamina E, tales como succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS).

Las composiciones descritas son adecuadas para la administración tópica, subcutánea, intradérmica, subdérmica, subcutánea, y transdérmica. La administración tópica se refiere al uso de una composición aplicada a la superficie de la piel en el sitio de un defecto de la piel para ejercer una acción local. Por consiguiente, tales composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas o cosméticas en que la composición se aplica externamente por contacto directo con la superficie de la piel a tratar, tales como la cara, el cuello, los brazos, las piernas y/o el torso. Las formas convencionales farmacéuticas o cosméticas para este propósito incluyen ungüentos, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, jaleas, vaporizadores, aerosoles, y similares, y además pueden aplicarse directamente o en parches o vendajes impregnados dependiendo del defecto y la región de la piel a tratar. El término "ungüento" abarca las formulaciones (que incluyen cremas) con bases de tipo oleaginosas, solubles en agua y de tipo emulsión, por ejemplo, vaselina, lanolina, polietilenglicol, así como mezclas de los mismos.

Las composiciones también son adecuadas para aplicaciones de mesoterapia. La mesoterapia es una técnica no quirúrgica de tratamiento cosmético que implica la inyección intra-epidérmica, intradérmica y/o subcutánea de una composición. Las composiciones se administran en forma de múltiples gotas pequeñas en la epidermis, la unión dermo-epidérmica, y/o la dermis.

De acuerdo con la descripción, una composición farmacéutica o cosmética puede incluir opcionalmente uno o más agentes tales como, sin limitación, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, reguladores de la tonicidad, conservantes, amortiguadores antioxidantes y flavonoides. Los reguladores de la tonicidad útiles en una composición farmacéutica de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, sales tales como acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de la tonicidad farmacéuticamente aceptables. Los conservantes útiles en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio, y nitrato de fenilmercurio. Para preparar una composición farmacéutica pueden utilizarse diversos amortiguadores y medios para ajustar el pH, que incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. De manera similar, en la materia se conocen bien los antioxidantes útiles en composiciones farmacéuticas e incluyen, por ejemplo, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los flavonoides son compuestos que se encuentran en las plantas y que se conocen por tener diversos efectos bioquímicos y antioxidantes beneficiosos. Las subcategorías de flavonoides incluyen: flavonas, flavonoles, flavanonas y flavanonoles. Los ejemplos de flavonoides incluyen: luteolina, apigenina, tangeritina, quercetina, campferol, miricetina, fisetina, isoramnetina, paquipodol, ramnacina, hesperidina, naringenina, eriodictiol, homoeriodictiol, taxifolina, dihidroquercetina, dihidrocanferol, ácido tánico, taninos, taninos condensados, y taninos hidrolizables. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la materia pueden incluirse en una composición farmacéutica o cosmética descrita en la presente.

Como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de la composición farmacéutica o cosmética que provocará la respuesta biológica, médica o cosmética, de un sujeto que necesita de ésta y que se desea por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. En algunas modalidades, el sujeto

que necesita de ésta es un mamífero. En determinadas modalidades, el mamífero es humano. Las cantidades efectivas del compuesto pueden determinarse por un experto en la materia, pero variará dependiendo del compuesto empleado, la frecuencia de aplicación y el resultado deseado, y generalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0.0000001% a aproximadamente 50%, en peso, de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 50%, en peso, de la composición total, con mayor preferencia de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 30%, en peso de la composición. En determinadas modalidades, el compuesto es aproximadamente 0.004% en peso de la composición.

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse al menos en la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado. Generalmente, tales dosis estarán en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día; con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otra modalidad de ejemplo, el compuesto o los compuestos pueden estar presentes en una composición o formulación en un intervalo de aproximadamente 0.0001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o aproximadamente 0.01mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la edad y el peso de un paciente, la condición física general del paciente, la severidad del defecto de la piel, y la vía de administración. En algunos casos, la dosificación se evalúa caso a caso.

Adicionalmente, las composiciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto durante un período de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad liberada del compuesto en un tiempo dado durante el curso del tratamiento.

El pH de las composiciones descritas puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.0, o de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5. En determinadas modalidades, el pH de la formulación es de aproximadamente 7.0 a aproximadamente 7.4 o de aproximadamente 7.1 a aproximadamente 7.3.

Determinadas modalidades de esta invención se describen en la presente, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, para los expertos en la materia se pondrán de manifiesto variaciones en estas modalidades

descritas al leer todo lo anterior. Los inventores esperan que los expertos en la materia empleen tales variaciones según sea adecuado, y los inventores pretenden que la invención se practique de cualquier otra forma a la descrita específicamente en la presente. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia
5 enunciada en las reivindicaciones adjuntas a este documento como se permite por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las posibles variaciones de ésta se abarcan por la invención a menos que se indique lo contrario en la presente o que se contradiga claramente de cualquier otra forma por el contexto.

10 Las modalidades específicas descritas en la presente pueden limitarse más aún en las reivindicaciones usando el lenguaje "que consiste en", o "que consiste prácticamente en". Cuando en las reivindicaciones, ya sea como las presentadas o las añadidas por modificación, se usa el término de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste
15 prácticamente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificadas y a los que no afecten materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s). Las modalidades de la invención reivindicadas de esta manera se describen y facilitan intrínsecamente o expresamente en la presente.

Cualquier referencia a las patentes y publicaciones impresas a través de esta
20 especificación se incorpora individualmente en la presente como referencia en su totalidad.

Se debe entender que las modalidades de la invención descritas en la presente son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se podrían emplear están dentro del alcance de la invención. De este modo, a manera de ejemplo, pero no de limitación, las configuraciones alternativas de la presente invención se podrían usar de
25 acuerdo con las enseñanzas de la presente. En consecuencia, la presente invención no se limita a lo que precisamente se mostró y describió.

EJEMPLO 1

El efecto del Compuesto 1 en la cicatrización de heridas

30 Evaluación en el modelo de herida por incisión en la piel. Las ratas Sprague-Dawley de 180-200 gramos se anestesiaron con isoflurano. Después del afeitado, se realizó una

incisión de 2 cm de largo, que llegó a la fascia profunda en la piel de la espalda de las ratas en condiciones estériles. Las heridas se cerraron inmediatamente con suturas 4-0. Se llevó a cabo un estudio piloto de 14 días. Los animales se trataron por vía tópica con el vehículo o con el Compuesto 1 a 0.004% dos veces al día. El vehículo contenía 30% de etanol, 12% de propilenglicol, 5% de dipropilenglicol, 5% de alcohol bencílico, 3% de glicerol y 45% de solución salina normal. Las heridas se fotografiaron diariamente; se tomaron biopsias a los 2, 3, 7 y 14 días después de la cirugía para histopatología y análisis de biología molecular.

Además se realizó un estudio similar de heridas en la piel para comparar los efectos del Compuesto 1 y del TGF- β 3. En este estudio, se aplicaron inyecciones intradérmicas del Compuesto 1 a 0.004%, TGF- β 3 a 100 ng/200 μ l o vehículo justo antes de cerrar las heridas. Después, se inyectó TGF- β 3 dos veces más, en los días 1 y 2, y el Compuesto 1 y el vehículo se aplicaron tópicamente dos veces al día durante la duración del estudio. El vehículo fue PBS con BSA al 0.1% y HCl 4 mM en un volumen total de 200 μ l por inyección. Se obtuvieron imágenes de las heridas de la piel en los días 3, 7, 14, 35 y 70.

Se tomó una biopsia del tejido de la herida en los días 3, 14 y 70 para el estudio histopatológico. Para observar la herida de la piel, se realizaron secciones de las heridas y se incluyeron en parafina. Se llevó a cabo la tinción de rutina de H & E en comparación con la tricrómica de Masson y/o el rojo Picrosirius para visualizar las fibras de colágeno. Para monitorear los miofibroblastos en las heridas de la piel, las secciones se tiñeron inmunohistoquímicamente para identificar la alfa-actina de músculo liso. Para evaluar la apariencia de la herida, todas las fotos de las cicatrices se mezclaron al final de cada estudio. La severidad de la cicatriz se evaluó con una escala de 0 a 10, siendo 0 una cicatriz invisible, 1 una cicatriz mínima y 10 la peor. Cada cicatriz se dividió en 4 regiones, separadas por los sitios de sutura; cada región se evaluó de forma independiente; la media de las evaluaciones de las 4 partes se registró como la puntuación general de cada herida.

El día 3, el 80% de las muestras de las heridas de la piel tratadas con el Compuesto 1 mostraron cierre de la epidermis llena de queratinocitos, mientras que sólo en el 33% de las heridas tratadas con vehículo hubo cierre de la epidermis (Figuras 1 y 2). El tamaño global de los defectos epidérmicos fue dos veces mayor para las heridas tratadas con vehículo en comparación con las heridas tratadas con el Compuesto 1 (Figuras 1 y 2). Esto demuestra un efecto beneficioso del tratamiento con el Compuesto 1 en la curación de la capa epidérmica.

Siete días después de la incisión cutánea, la capa epidérmica de la piel tratada con el Compuesto 1 no sólo tenía un espesor cercano al de la epidermis normal, sino que también tenía arrugas epidérmicas asemejándose a la estructura elástica normal de la piel. En contraste, la piel tratada con vehículo tenía hiperplasia epidérmica con un espesor 3 veces mayor que la epidermis tratada con el Compuesto 1 (Figura 3).

Los neutrófilos son reclutados a los sitios de lesión como la primera respuesta inmune innata. Su lisis y la liberación de quimiocinas atraen a otras células de la inflamación y amplifican los procesos inflamatorios. La infiltración de neutrófilos se monitoreó en cortes de tejidos de los días 2 y 3. El Compuesto 1 redujo significativamente la infiltración de células polimorfonucleares en los sitios de la herida (Figura 4).

Los miofibroblastos se identificaron por tinción inmunohistoquímica de la alfa actina de músculo liso (α -SMA) en secciones de los días 2 al 14 después de la cirugía. Tanto la tinción como la evaluación se llevaron a cabo por personal sin conocimiento de los tratamientos. Se localizaron fuertes señales de α -SMA en el citoplasma de células grandes, y tales células α -SMA positivas se distribuyeron principalmente a lo largo del tejido de granulación en la capa de la dermis de los sitios de las heridas. Se observaron miofibroblastos abundantes en las muestras del día 3, lo que indicó su proliferación durante la cicatrización de la herida en adultos. El tratamiento con el compuesto 1 redujo el número de miofibroblastos ($25.8 \pm 7.45/3$ secciones) en comparación con el control de vehículo ($38 \pm 6.15/3$ secciones).

Las muestras de biopsia de la herida de la piel se analizaron a los 7 y 14 días después de la cirugía. Se tomaron muestras de tejido de aproximadamente 1 mm de extensión de ambos lados de la herida. Las secciones del día 14 se tiñeron con la tricrómica de Masson para fibras colágenas. Los sitios de las cicatrices contenían fibras de colágeno finas, cortas, ligeramente teñidas, que se localizaban algo paralelas a la epidermis, pero generalmente de manera no estructurada. En la dermis normal, las fibras de colágeno eran gruesas, largas, intensamente teñidas, y claramente organizadas en forma de cestos de mimbre, lo que parece ser esencial para la elasticidad y la resistencia de la piel normal. El grosor del cinturón de fibras anormales se midió en la superficie, y en las partes media e inferior de las cicatrices. El tratamiento con el Compuesto 1 redujo significativamente el grosor en las partes media e inferior de las cicatrices, pero sólo mostró una tendencia a reducir el grosor de la cicatriz en la región superficial (Figuras 5 y 6 A y B). Macroscópicamente, los animales tratados con el

Compuesto 1 tenían cicatrices más pequeñas y más suaves y una apariencia significativamente más delgada que los animales tratados con vehículo (Figuras 5 y 6 A y B).

Dado que el TGF- β 3 es un tratamiento líder para las heridas, reportándose que reduce la cicatriz de la piel en animales y humanos, se comparó el efecto del Compuesto 1 y el TGF- β 3. Aquí, la atención se centró en tres fases temporales de la curación de las heridas y la formación de cicatrices: la inflamación en el día 3, la cicatrización de las heridas en general en el día 14, y la remodelación de la cicatriz en el día 70. La infiltración de neutrófilos, un sello distintivo de la inflamación, se detectó fácilmente a los 3 días después de la cirugía. El número de neutrófilos se contó en tres secciones de tejidos teñidos con H&E; estos fueron de 60.6 $\pm$ 30, 53.8 $\pm$ 17 o 31.4 $\pm$ 8 para los grupos tratados con vehículo, TGF- β 3 o el Compuesto 1, respectivamente. La tendencia de supresión de la infiltración de neutrófilos por el Compuesto 1 fue evidente, aunque no estadísticamente significativa debido al tamaño de muestra pequeño (n = 5), y es consistente con nuestra observación anterior.

El día 14, el tejido herido de la piel se procesó tanto por el rojo Picrosirius como por la tinción tricrómica de Masson para colágeno. Para los tejidos teñidos con Picrosirius bajo luz polarizada, las fibrillas de colágeno tipo I aparecen en color amarillo y el colágeno tipo III aparece en verde. Las heridas tratadas con vehículo mostraron algunas fibrillas verdes y finas en espacios en el tejido, pero no mostraron haces de fibrillas amarillas y grandes. En el tratamiento con TGF- β 3 también se observaron algunas fibras verdes en la parte inferior de las heridas, pero el tratamiento con el Compuesto 1 mostró grandes haces de colágeno teñidos de amarillo casi cruzando a través de todo el sitio de la herida, con poco colágeno de tipo III teñido de verde (Figuras 7A y B). Además el espacio en medio de las fibrillas normales fue significativamente más estrecho tanto en los grupos tratados con TGF- β 3 como con el Compuesto 1 con respecto al grupo tratado con vehículo ($p < 0.05$, Figuras 7A y B). Esto indicó que el tratamiento con el Compuesto 1 no sólo redujo el espacio estructurado anormalmente sino que también disminuyó el colágeno inmaduro tipo III en los sitios de las heridas.

También se procesaron diferentes secciones de las mismas heridas con la tinción tricrómica de Masson para fibras colágenas. El colágeno cercano a la piel normal se tiñó como haces gruesos de color azul oscuro, orientados en un patrón reticular como cestos de mimbre. En el sitio de la herida se tiñó una región distintiva con fibras de colágeno finas y delgadas ubicadas de forma paralela a la epidermis. La diferenciación entre la región normal

y la anormal era muy clara. El grosor de las regiones de la dermis estructuradas anormalmente fue significativamente menor tanto en los grupos tratados con TGF- β 3 como con el Compuesto 1 con respecto al del grupo tratado con vehículo ($p < 0.01-0.05$, Figuras 7A y B).

5 Las heridas de la piel en una fase posterior experimentan remodelación. A los 70 días después de la cirugía, los sitios de la herida mostraron diferentes características de la tinción de colágeno a partir de las observadas a los 14 días después de la cirugía. En las secciones teñidas con rojo Picrosirius, los espacios de la herida en el grupo tratado con vehículo estaban ahora llenos de fibras densas, finas, de color rojo, con una orientación paralela. Tales
10 regiones anormales estaban en gran parte ausentes en ambos grupos tratados con TGF- β 3 y con el Compuesto 1. En cambio, se observó mayor abundancia de haces de fibras colágenas amarillas y gruesas en un patrón de cestos de mimbre con respecto a la piel tratada con vehículo.

La tinción tricrómica de Masson también reveló cambios temporales en la
15 remodelación de la cicatriz. En el día 70, las regiones de la cicatriz estaban más densamente pobladas de fibras de colágeno finas y delgadas con respecto al día 14. La diferenciación entre la región normal y la anormal fue mucho más marcada que en el día 14. El tamaño de las regiones residuales de la cicatriz fue notablemente menor tanto en los grupos tratados con TGF- β 3 como con el Compuesto 1 que en el grupo tratado con vehículo. El efecto del
20 Compuesto 1 fue más notable que el del TGF- β 3 ($p < 0.01-0.05$, Figura 8).

Además, la apariencia de la superficie macroscópica de los sitios de las heridas se monitoreó a los 70 días después de la cirugía. En el tratamiento con vehículo, los sitios de las heridas se reemplazaron con cicatrices ligeramente elevadas, blancas, firmes y brillantes. El tratamiento con TGF- β 3 aún mostraba rastros de heridas, aunque mucho mejor que el
25 tratamiento con vehículo. Con el tratamiento con el Compuesto 1 los sitios de la herida, no eran incluso detectables, de no ser por dos marcas de indicación en el tejido.

EJEMPLO 2

Efecto del Compuesto 1 sobre la producción de colágeno

El efecto del Compuesto 1 sobre la producción de colágeno se evaluó en cultivos de
30 fibroblastos de piel humana fetal y adulta. Los fibroblastos de piel fetal se generaron de piel normal de un feto de 14 semanas de gestación, adquiridos de ATCC (CRL-7129). Los

fibroblastos de piel adulta procedieron de la piel normal de una mujer caucásica de 61 años de edad, adquirida de ATCC (CRL-7346). Ambas células se cultivaron en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10% y 1% de estreptomicina y penicilina en incubadoras a 37°C y 5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de 10 cm a 1 x 10⁶ células/placa. Cuando las células alcanzaron el 80% de confluencia, se añadió el vehículo o el compuesto 1 al medio de cultivo a una concentración final de 0 o 10 nM, respectivamente. El Compuesto 1 se disolvió primero en DMSO, la concentración final de DMSO fue de 0.1%. Los lisados celulares se obtuvieron a los 10, 30, 60, 120 minutos y 24 horas después de los tratamientos, respectivamente. Las proteínas se cuantificaron y se resolvieron en SDS-PAGE al 4-10%. Después las proteínas se transfirieron a una membrana por electroforesis. Las membranas se bloquearon con el anticuerpo de ratón anti-Akt o anti-pAkt y un segundo anticuerpo contra IgG de ratón conjugado con AP (adquirido de Signal transduction).

Los fibroblastos de piel fetal se generaron de piel normal de un feto de 14 semanas de gestación, adquiridos de ATCC (CRL-7129). Los fibroblastos de piel adulta procedieron de la piel normal de una mujer caucásica de 61 años de edad, adquirida de ATCC (CRL-7346). Ambas células se cultivaron en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10% y 1% de estreptomicina y penicilina en incubadoras a 37°C y 5% de CO₂. Las células se sembraron a 1x 10⁶ células/placa en placas de 10 cm. Cuando las células alcanzaron el 80% de confluencia, se añadió el vehículo o el Compuesto 1 con o sin inhibidor de Akt (5 µM) al medio de cultivo durante 48 horas. Para el estudio de dosis-respuesta, las células se trataron durante 48 horas a concentraciones de 0, 3 ó 10 nM. Se obtuvieron los lisados celulares y las proteínas se resolvieron como se explicó anteriormente. El primer anticuerpo fue un anticuerpo de ratón anti-colágeno tipo I (Millipore). Este es un anticuerpo monoclonal IgG1 que reacciona sólo con el colágeno I nativo, no desnaturalizado, sin reactividad cruzada con los tipos III, V y VI de colágeno o con proteínas del tejido conectivo.

La producción de colágeno tipo 1 aumentó en fibroblastos de piel fetal y adulta tratados con el Compuesto 1 (ver Tabla 1).

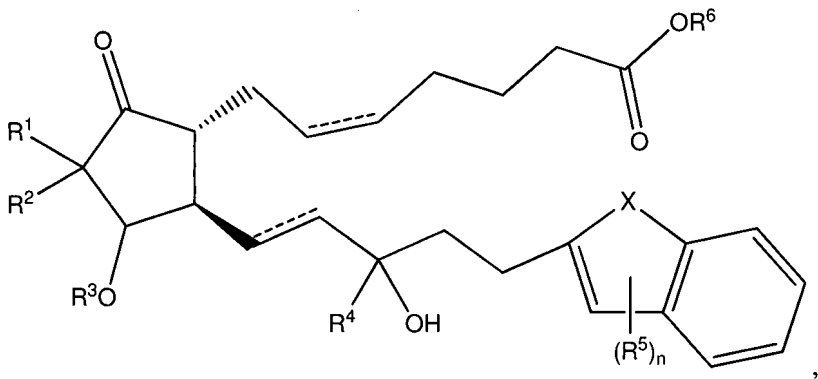
Tabla 1

	Vehículo	Compuesto 1
Fibroblastos de piel fetal	100%	200%

Fibroblastos de piel adulta	100%	128%
-----------------------------	------	------

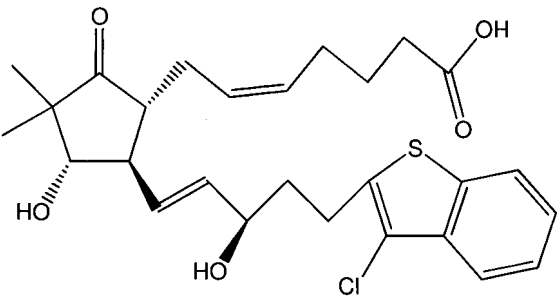
REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar un defecto de la piel que comprende administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:



- en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionado de H y C₁-C₆ alquilo lineal;
R⁵ es halógeno, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alquenilo; R⁶ es H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, una
sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O,
donde dicha administración trata dicho defecto de la piel.

2. El método de la reivindicación 1, en donde R⁴ es H, R³ es H, y X es S.
3. El método de la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son CH₃.
4. El método de la reivindicación 1, en donde R⁵ es Cl.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

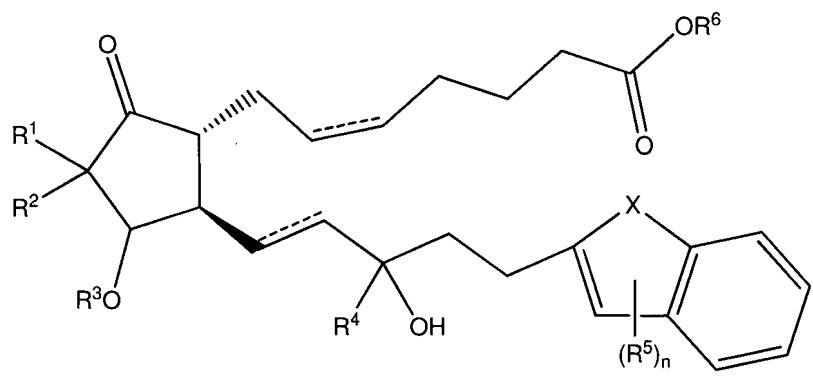


6. El método de la reivindicación 1, en donde el defecto de la piel es una herida superficial, una cicatriz o una arruga.
7. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se administra de manera subcutánea, subdérmica o transdérmica, intradérmica o tópica.
8. El método de la reivindicación 6, en donde la administración reduce la formación de un tipo de cicatriz seleccionado del grupo que consiste en cicatriz hipertrófica, cicatriz hundida, estría, y una combinación de ellos.
9. El método de la reivindicación 6, en donde el defecto de la piel es una arruga.
10. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se administra a una región seleccionada del grupo que consiste en una cara, cuello, brazos, torso, espalda, piernas, y una combinación de ellos.
11. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se administra en un tiempo seleccionado del grupo que consiste en antes de la incisión quirúrgica, durante la cirugía, después de la operación, y una combinación de ellos.
12. El método de la reivindicación 1, en donde dicha administración minimiza la formación de cicatrices.
13. El método de la reivindicación 1, en donde dicha administración evita la formación de cicatrices.
14. El método de la reivindicación 1, en donde dicha administración evita la formación de arrugas.
15. El método de la reivindicación 1, en donde dicha administración reduce la apariencia de una arruga existente.

16. El método de la reivindicación 9, en donde la arruga se selecciona del grupo que consiste en un surco de la frente, patas de gallo, pliegue nasolabial, una línea debajo del ojo, un pliegue entre las cejas, y una combinación de ellos.

5 17. El método de la reivindicación 6, en donde una causa de dicha herida superficial se selecciona del grupo que consiste en una incisión, una laceración, una quemadura térmica, una quemadura química, una abrasión, una herida por punción, y una combinación de ellos.

10 18. Se proporciona un método para el tratamiento de una herida superficial que comprende la administración de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:



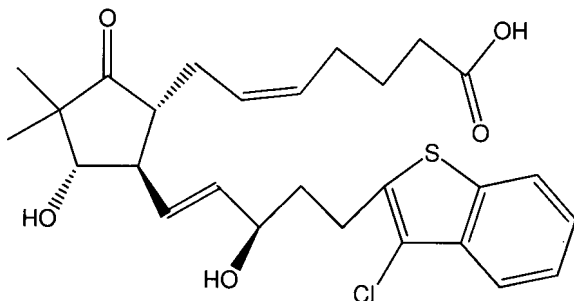
en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionado de H y C_1 - C_6 alquilo lineal;

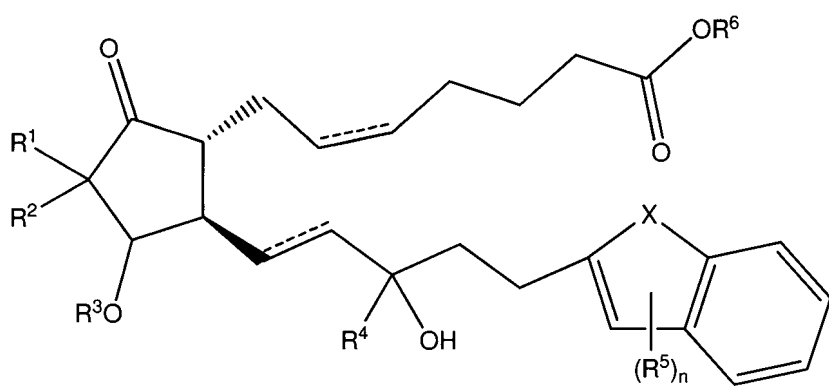
15 R^5 es halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquenilo; R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquenilo, una sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O,

en donde dicha herida se cura más normalmente que sin la administración de dicha composición.

20 19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto es el Compuesto 1:

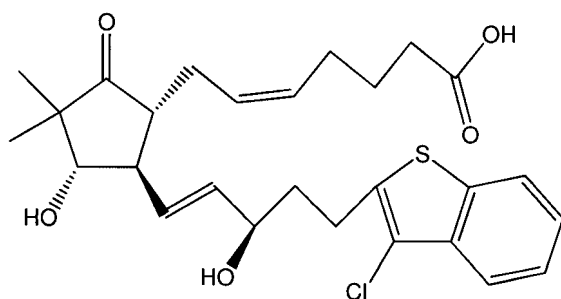


20. Un método para reducir la apariencia de una arruga, que comprende administrar a dicha arruga una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura:

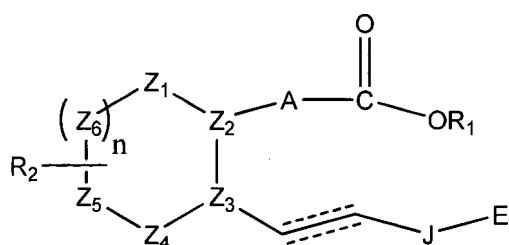


- en donde cada línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionado de H y C_1 - C_6 alquilo lineal;
 R^5 es halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquenilo; R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquenilo, una
 10 sal del mismo, o una amina del mismo; n es 0-7; y X es S u O,
 en donde disminuye la apariencia de dicha arruga.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el compuesto es:



- 15 22. El método de la reivindicación 20, en donde dicha composición se administra por vía tópica.
23. Un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una
 20 composición a un sujeto que necesite de ésta, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de EP4 que tiene la estructura:



en donde

5

cada uno de Z_1 a Z_6 es independientemente C, N, O, o S;

A es $-(CH_2)_6-$, o *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, en donde 1 ó 2 carbonos pueden sustituirse con S u O; o

A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en donde Ar es arileno o heteroarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y en donde un CH_2 puede sustituirse con S u O;

10

R_1 es H, alquilo, cicloalquilo, oxialquilo, hidroxialquilo, alquenil, oxialquenil, o hidroxialquenil;

R_2 es alquilo, hidroxilo, haluro, u oxo;

J es alquil, cicloalquil, oxialquil, hidroxialquil;

E es C_{1-12} alquilo, R_3 , o $-Y-R_3$ en donde Y es CH_2 , S, u O, y R_3 es arilo o heteroarilo;

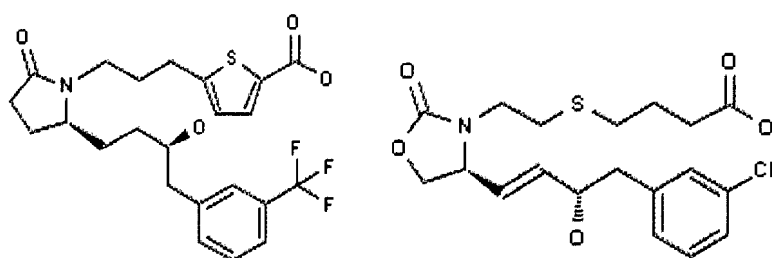
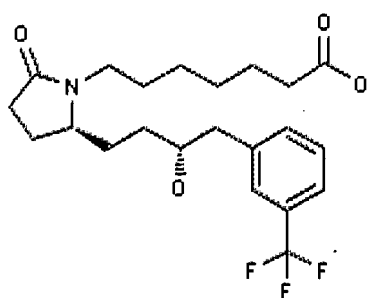
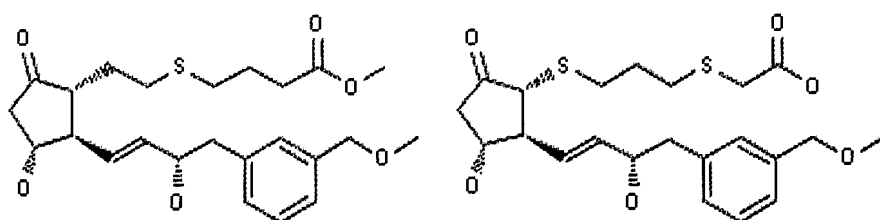
15

n es 0 ó 1;

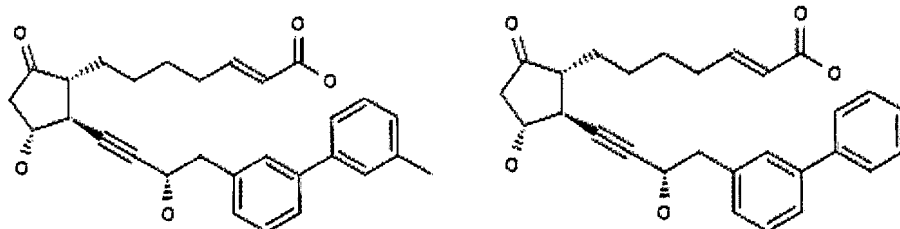
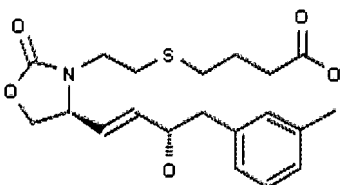
y en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace.

20

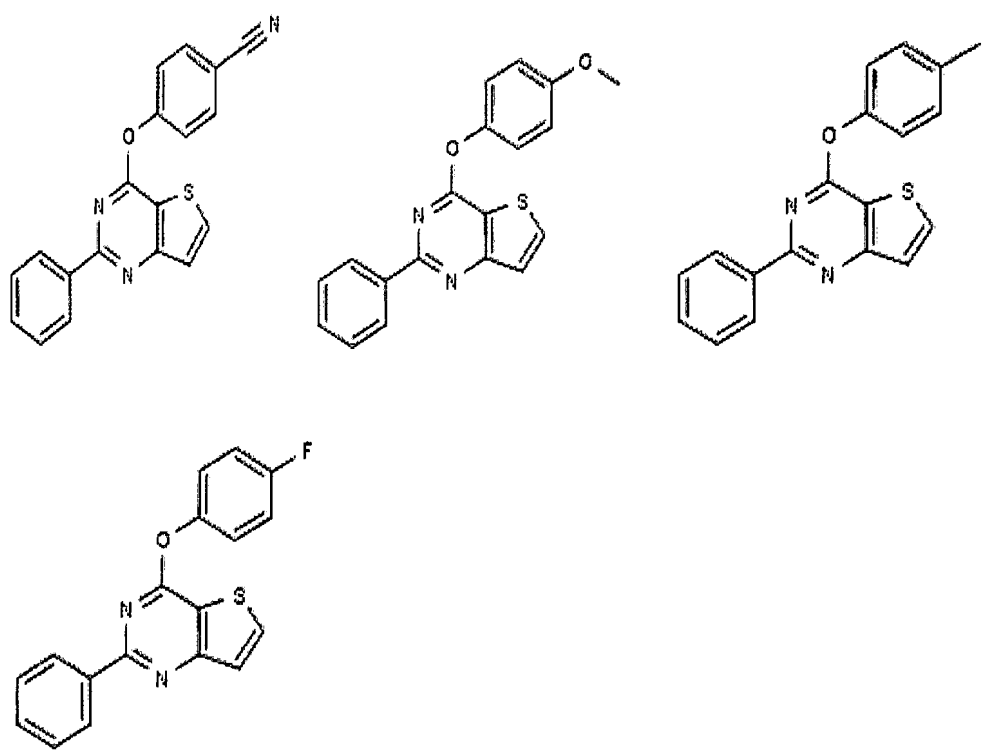
24. Un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición a un sujeto que necesite de ésta, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de EP4 que tiene la estructura:

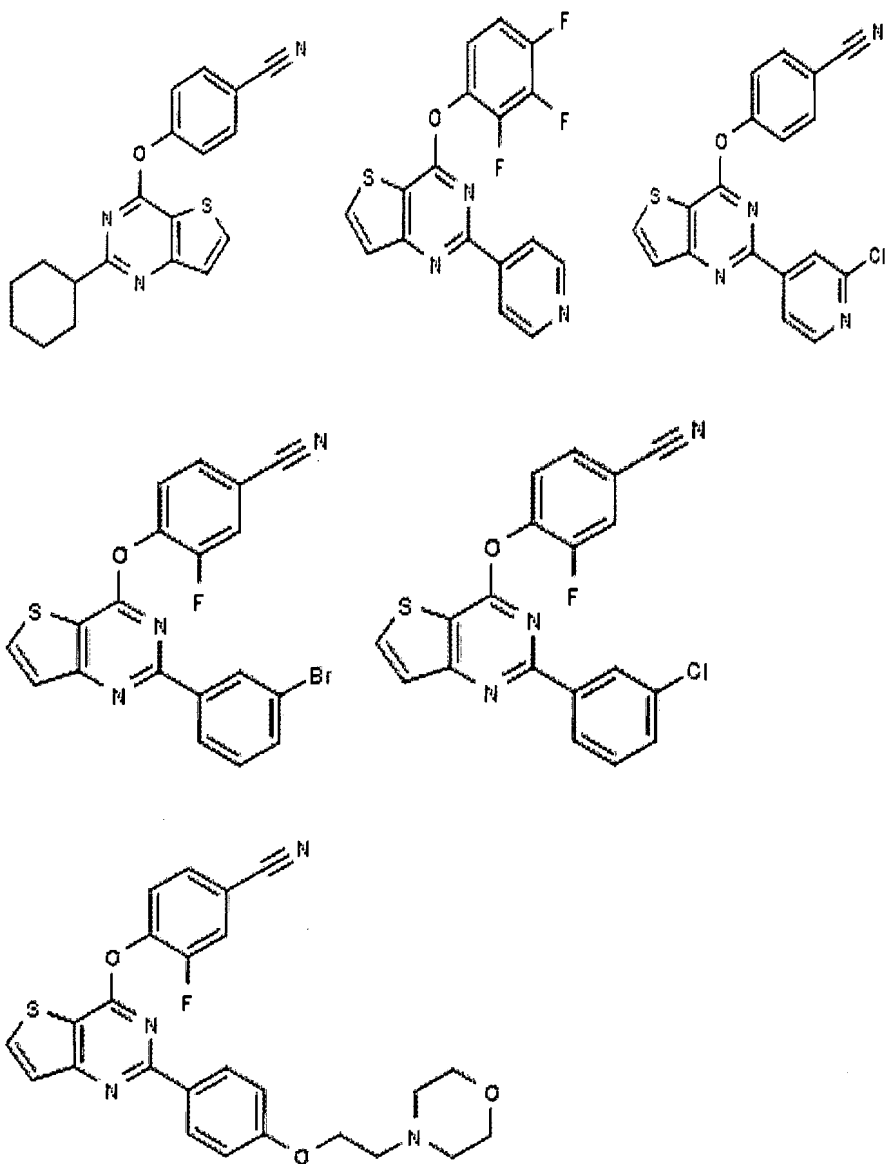


5

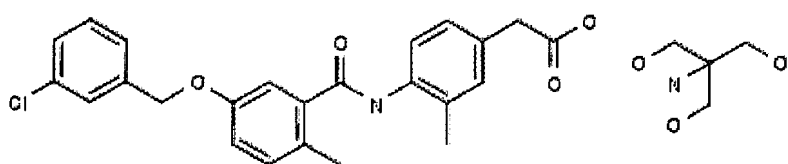
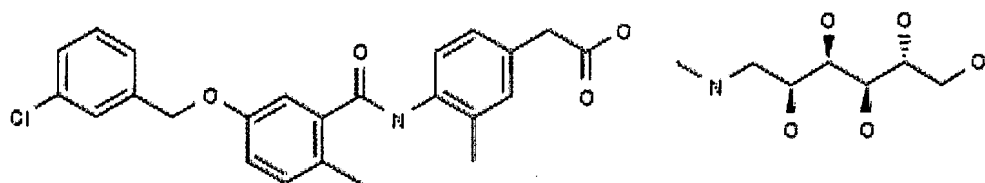
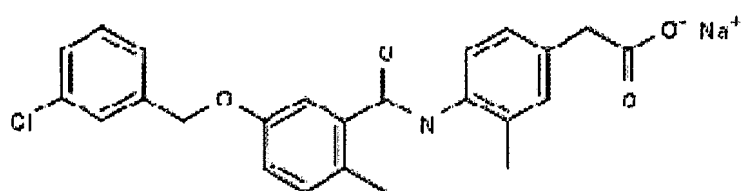
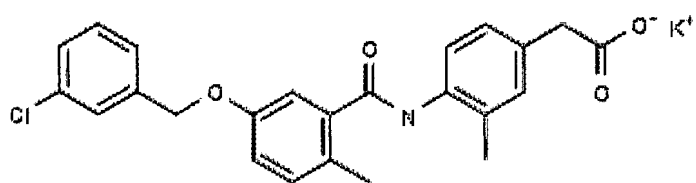


25. Un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición a un sujeto lo que necesite, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de EP4 que tiene la estructura:





- 5 26. Un método para tratar un defecto de la piel, que comprende administrar una composición a un sujeto que necesite de ésta, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de EP4 que tiene la estructura:



5

RESUMEN DE LA INVENCION

La descripción proporciona composiciones y métodos para tratar un defecto de la piel. Las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto útil para el tratamiento de defectos de la piel tales como heridas, cicatrices y arrugas.

5

10

15

FIG. 1

72 horas después de la cirugía

Vehículo

Compuesto 1



FIG. 2

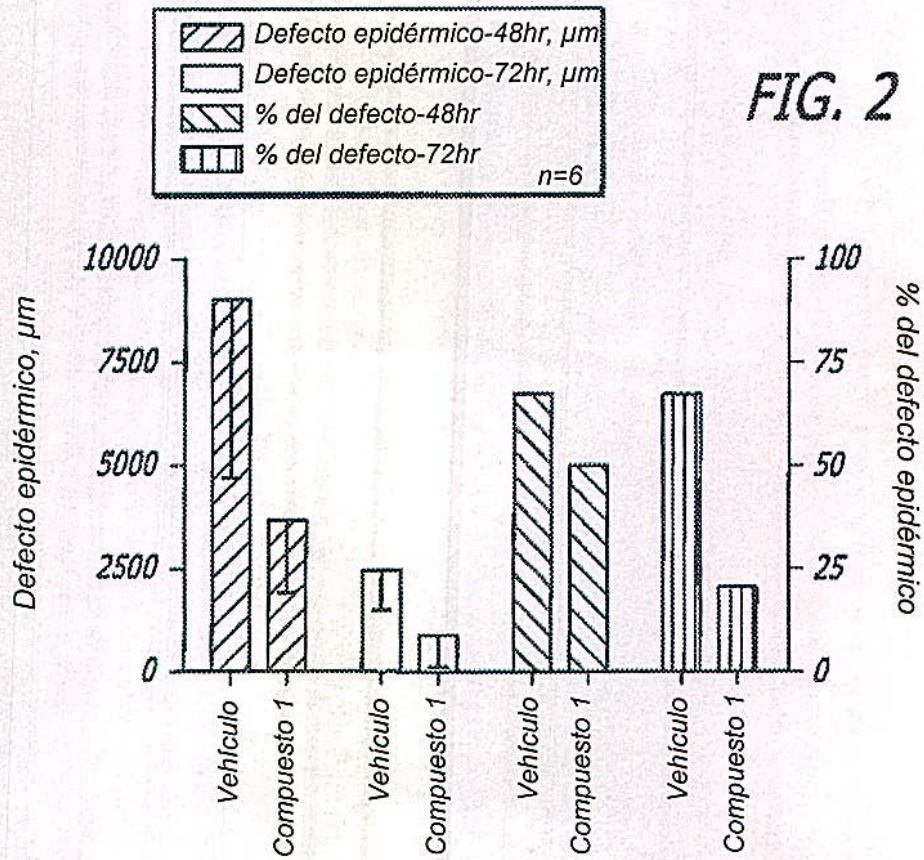


FIG. 3

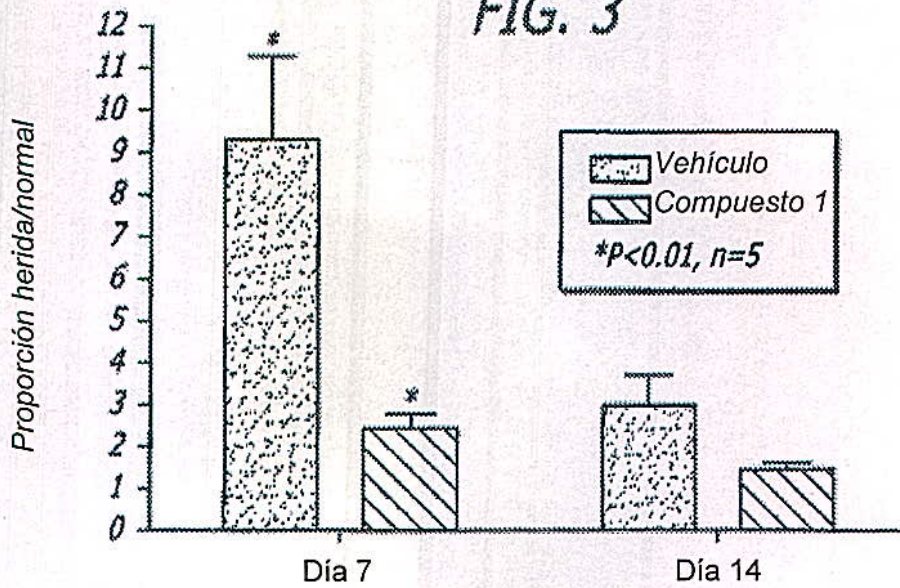


FIG. 4

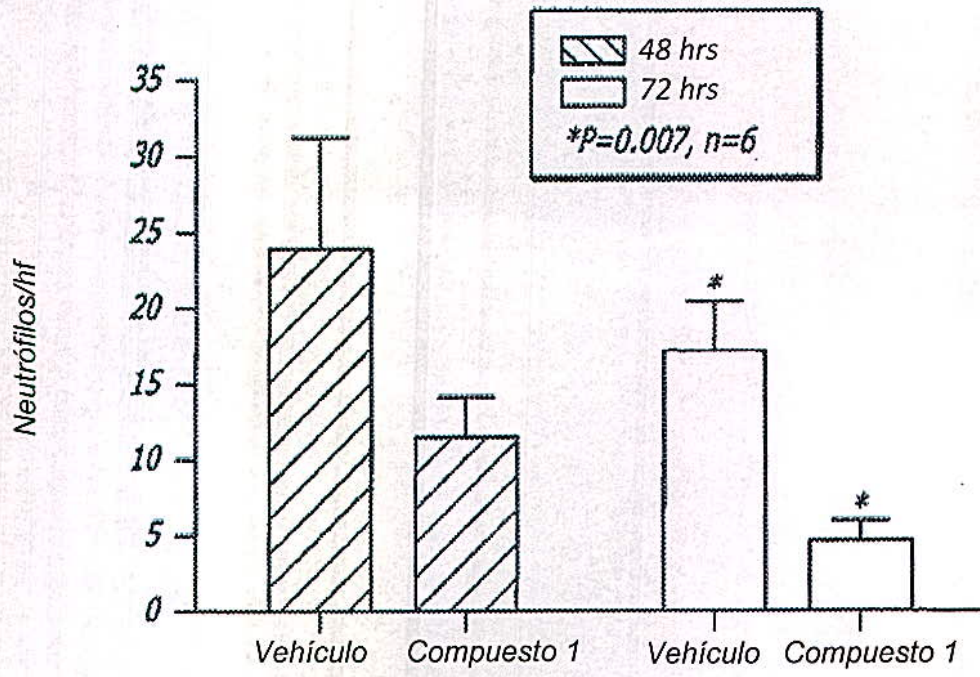


FIG. 5

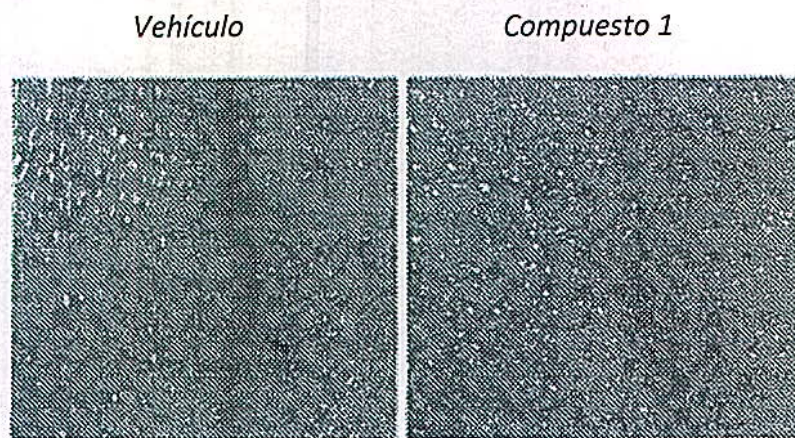


FIG. 6A

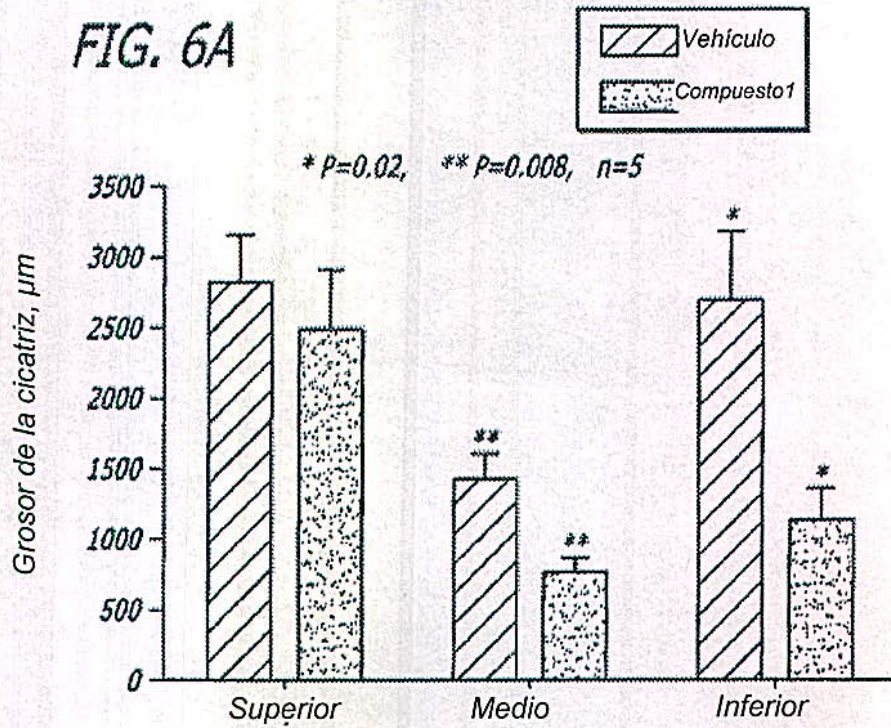


FIG. 6B

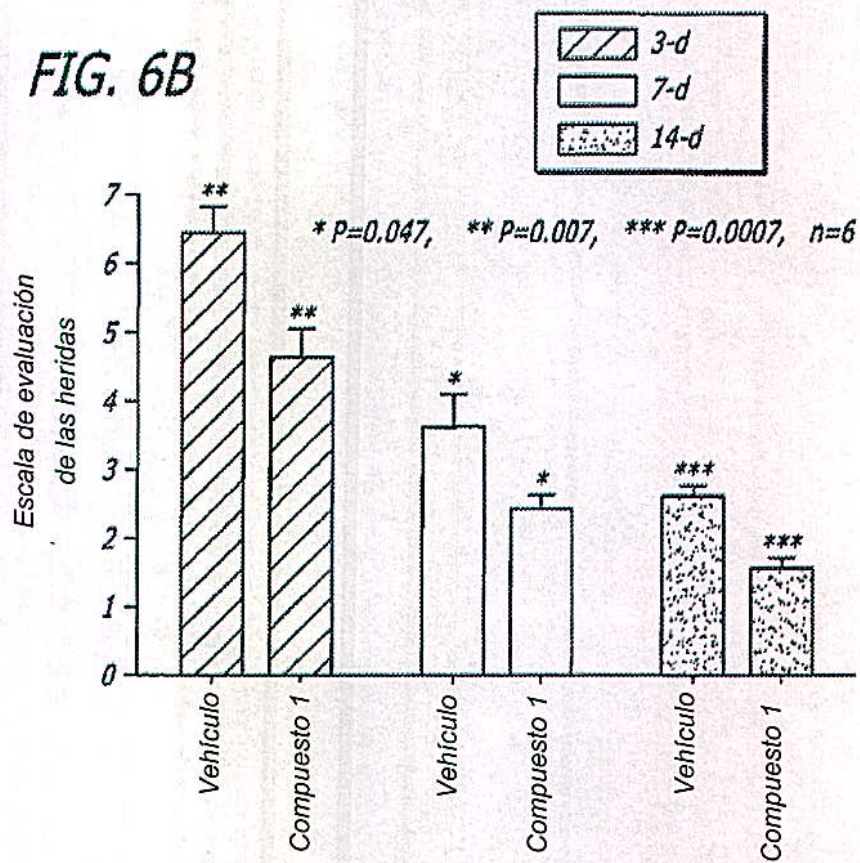


FIG. 7A

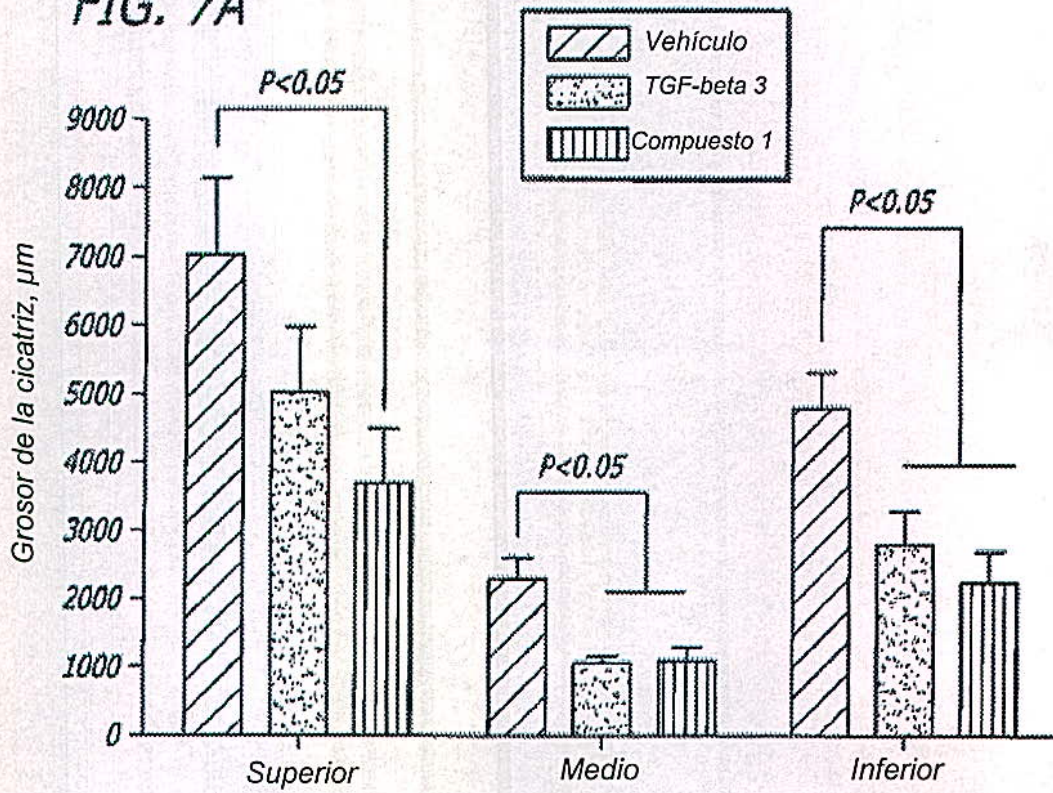


FIG. 7B

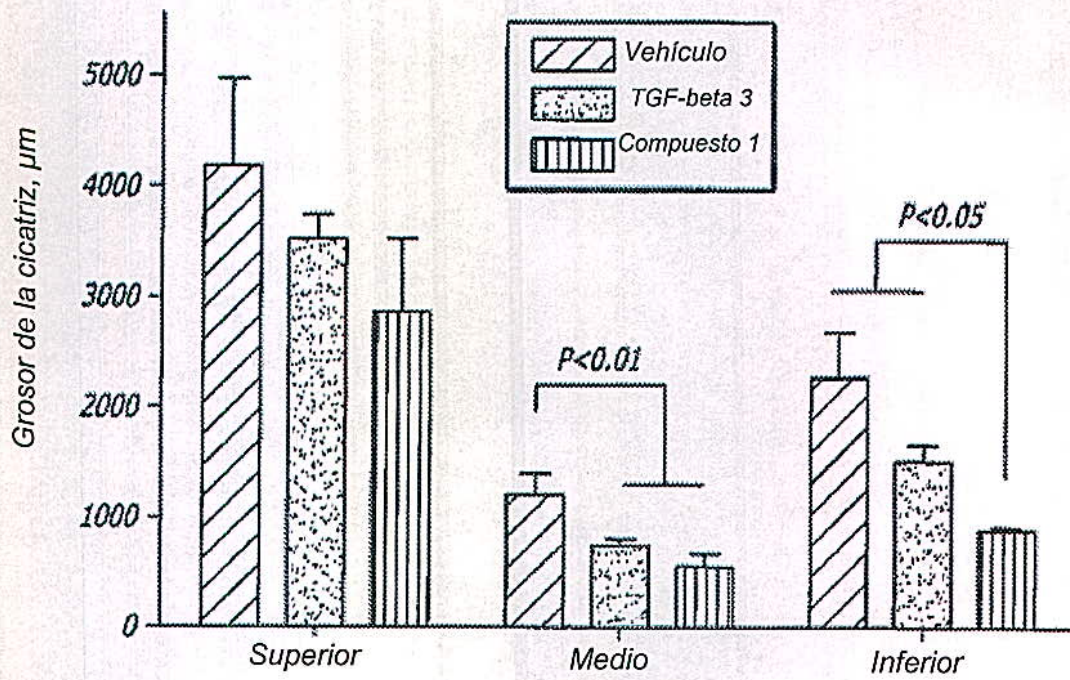


FIG. 8

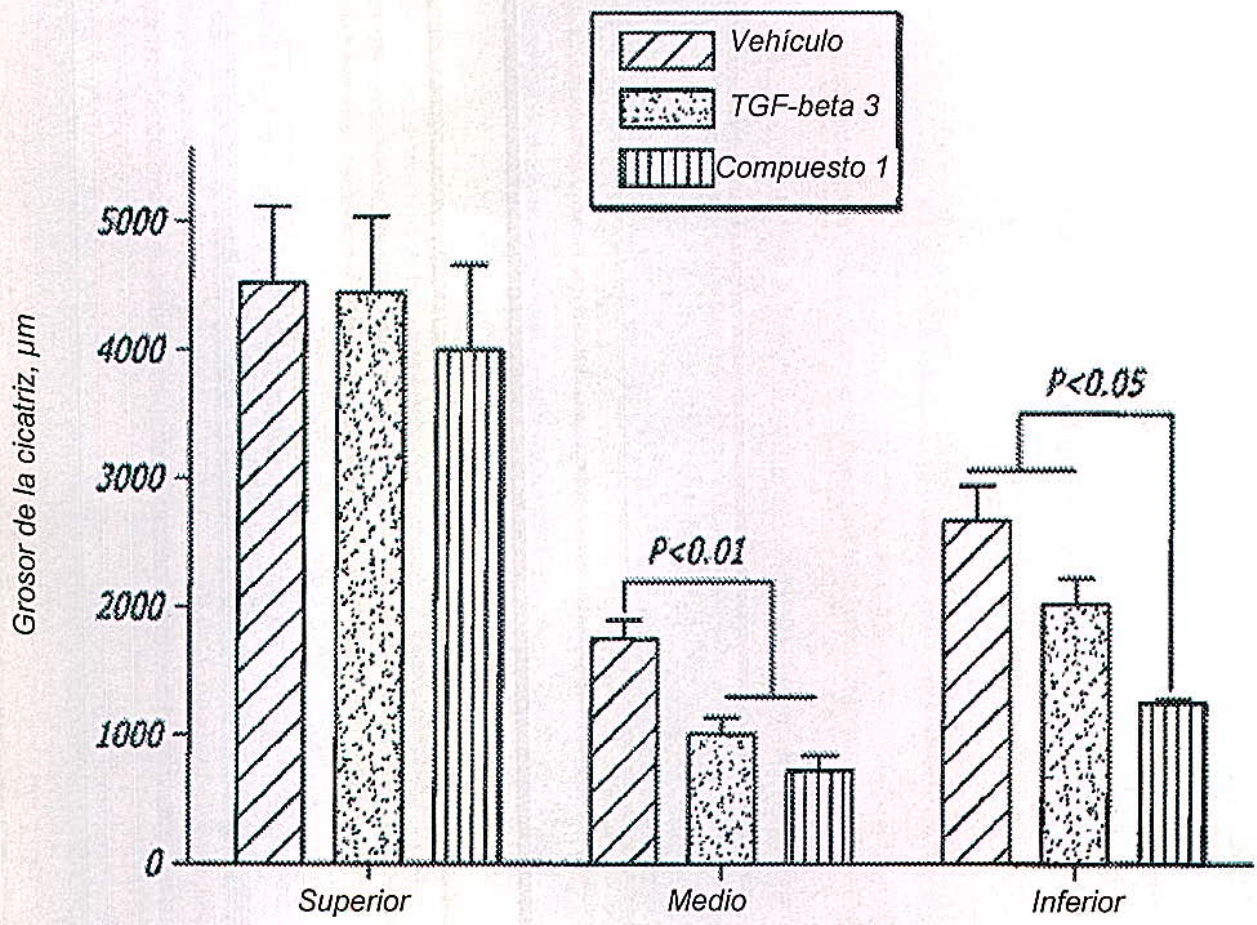


FIG. 1

72hr post-surgery

Vehicle

Compound 1



FIG. 2

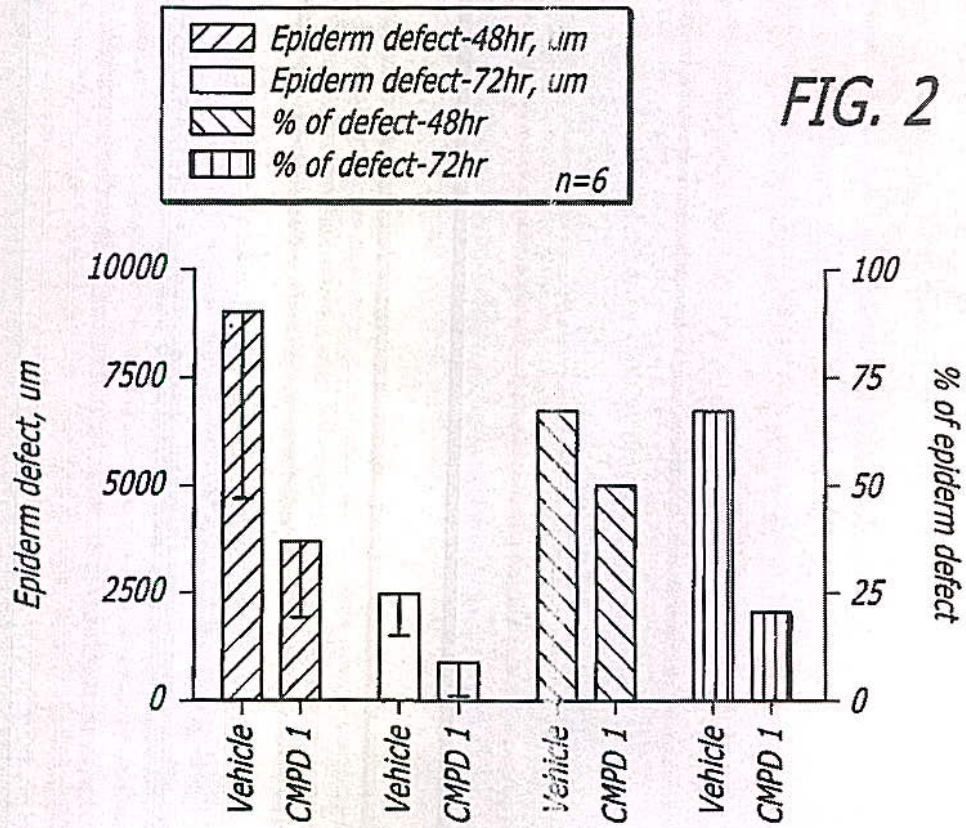


FIG. 3

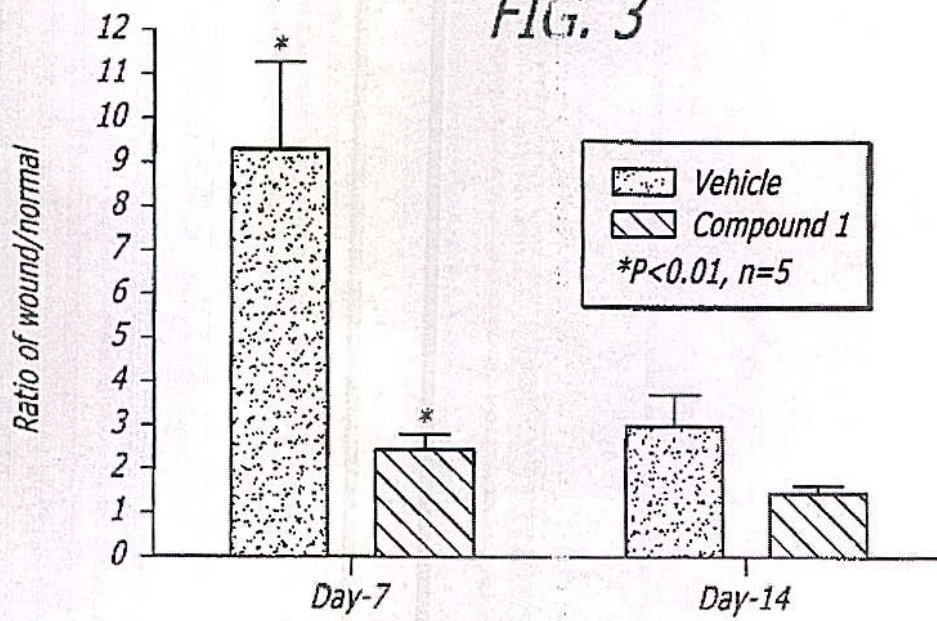


FIG. 4

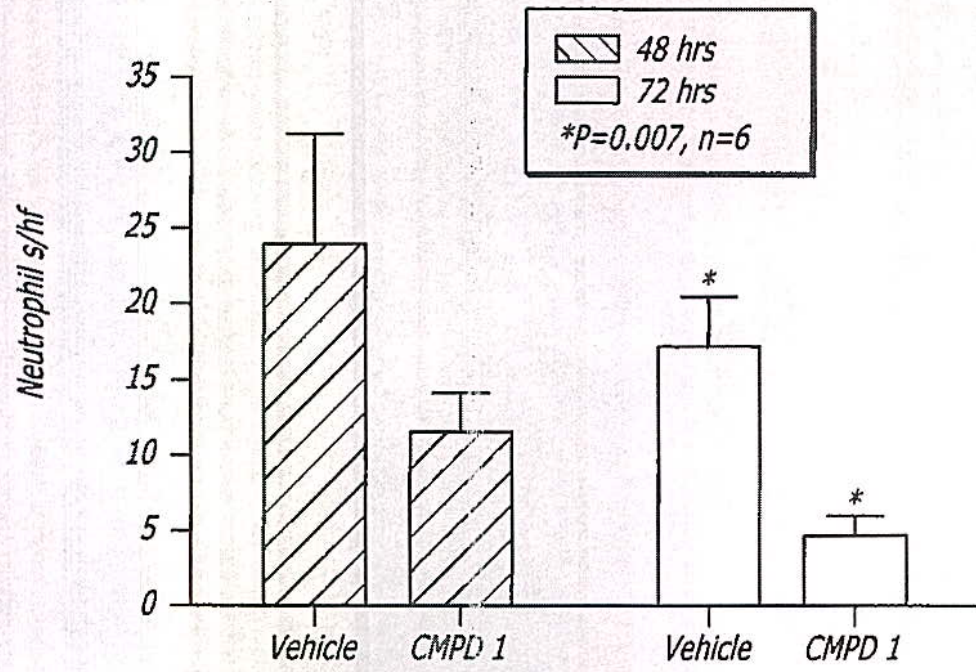


FIG. 5

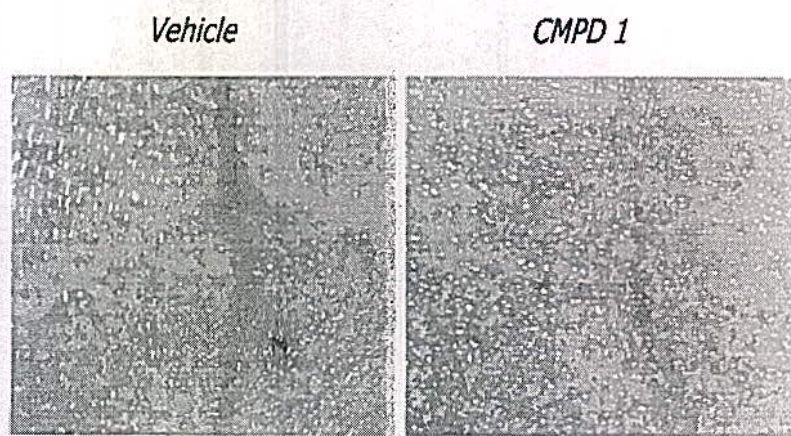


FIG. 6A

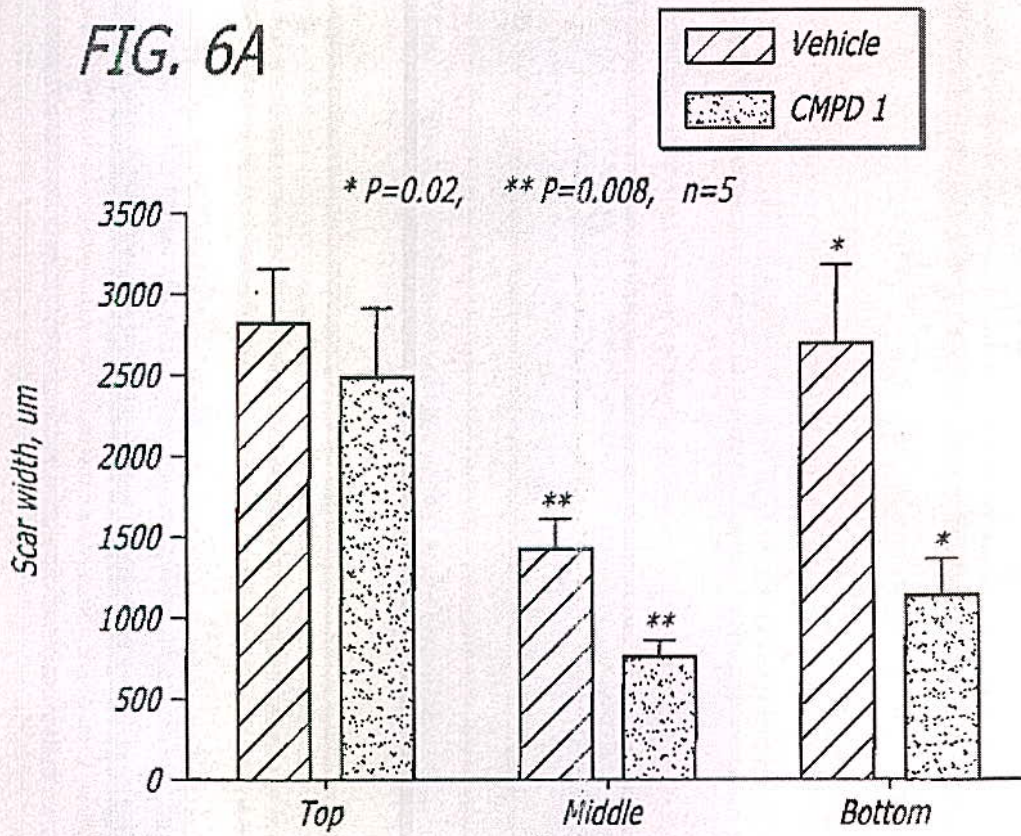


FIG. 6B

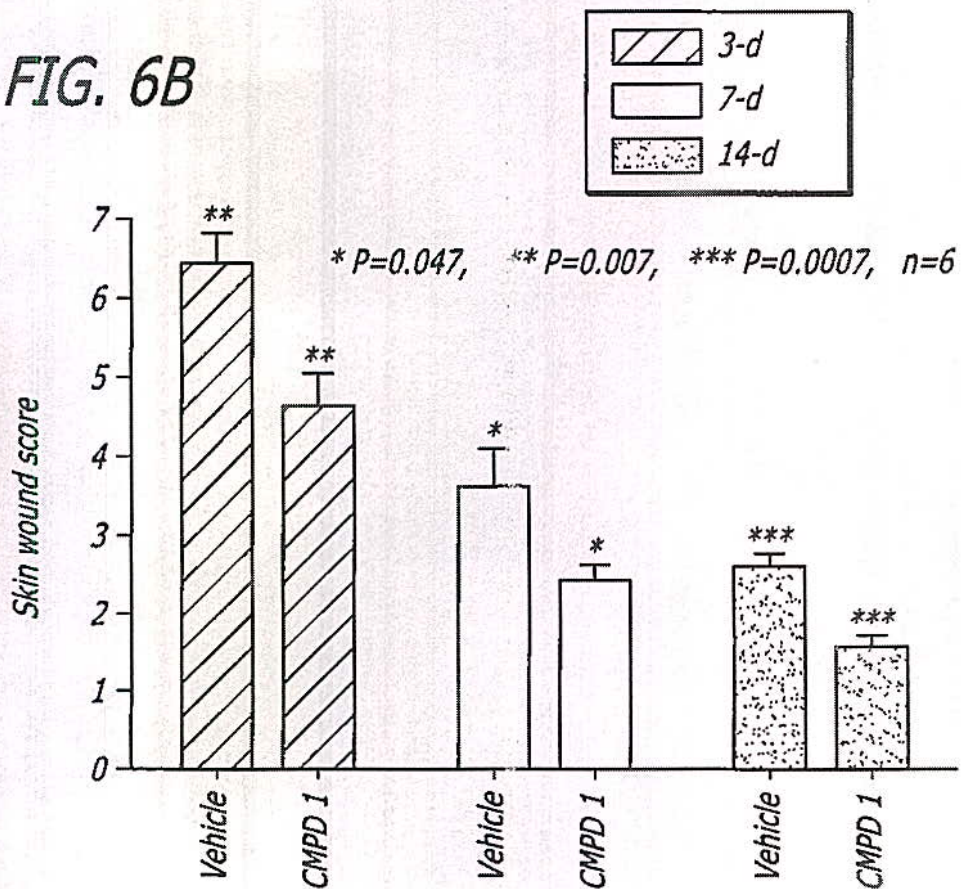


FIG. 7A

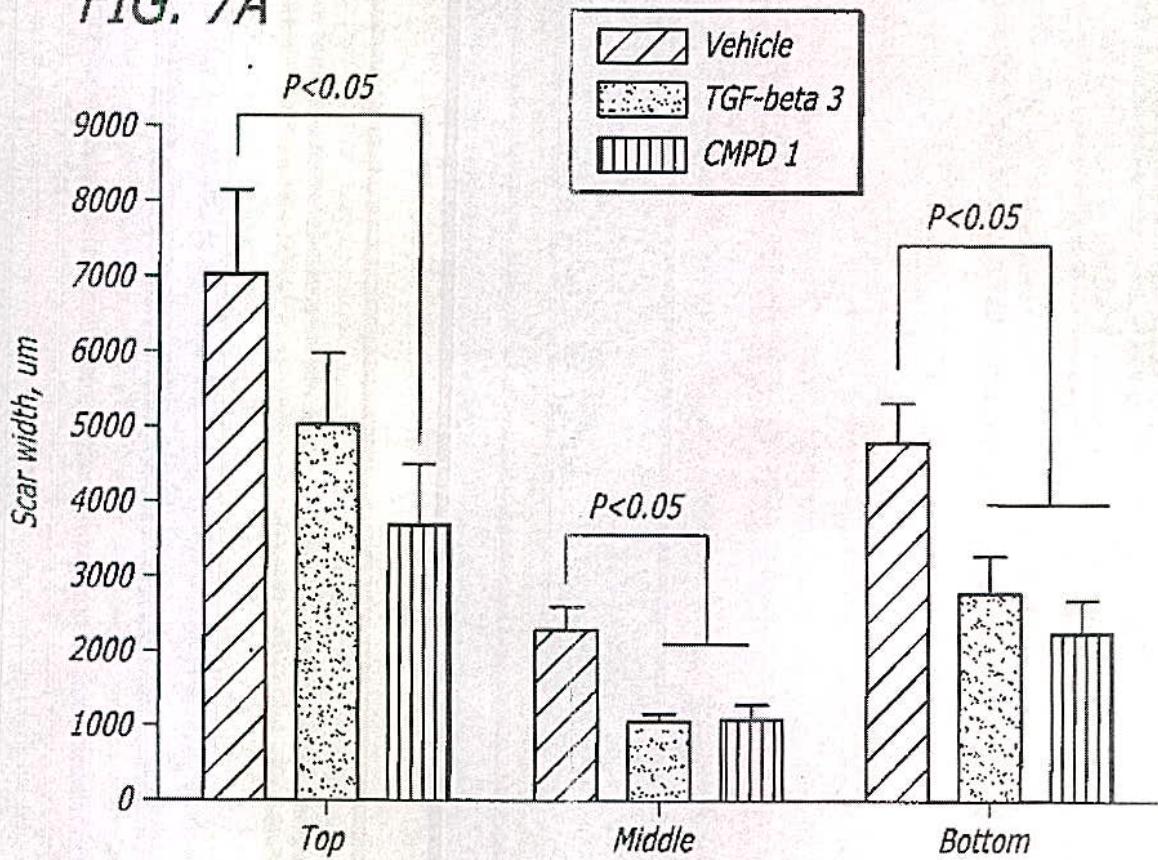


FIG. 7B

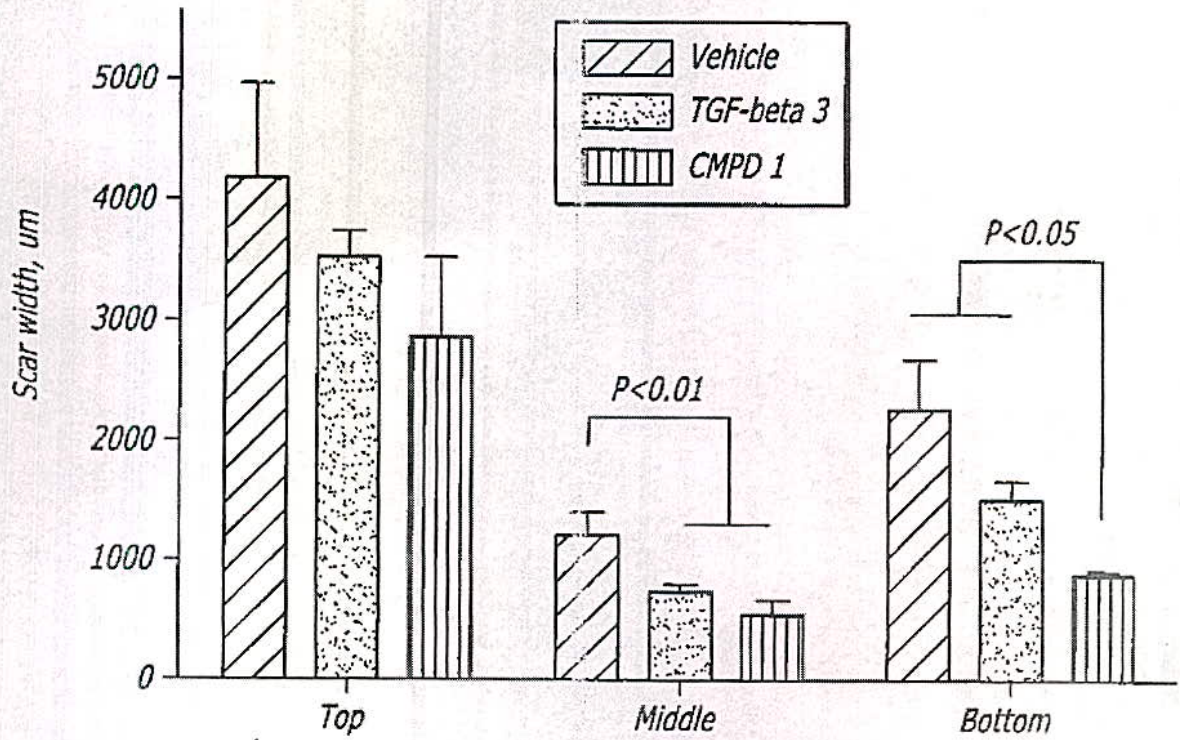
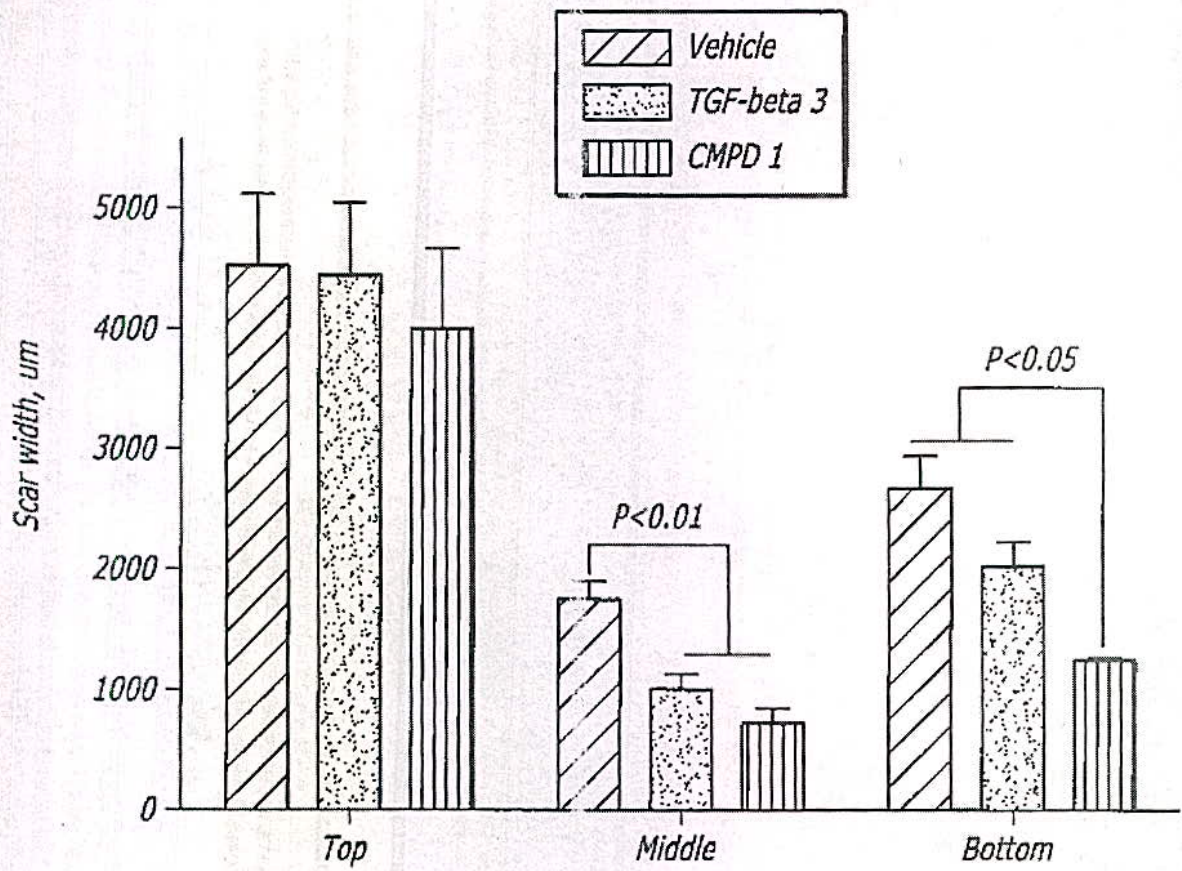


FIG. 8



COMPOUNDS AND METHODS FOR SKIN REPAIR

By Inventors: Guang L. Jiang, Wha Bin Im, Frederick C. Beddingfield,
Larry A. Wheeler, Scott M. Whitcup, and Robert M. Burk

RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 61/369,232, filed July 30, 2010, and U.S. Provisional Application Serial No. 61/419,115, filed December 2, 2010 both disclosures of which are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates generally to compositions and methods for wound healing, and particularly to the use of EP4 agonists for treatment in wound healing, scar reduction, and skin repair.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Prostanoid EP4 receptor is a G protein-coupled receptor that mediates the actions of prostaglandin E2 (PGE2) and is characterized by the longest intracellular C terminus loop when compared to other prostanoid receptors. Mainly, EP4 receptors couple to Gs and mediate elevations in cAMP concentration, although they do participate in other pathways as well. There are some redundancies in function between EP2 and EP4 receptors. For example, both receptors induce PGE2-mediated RANKL through cAMP. However, EP2 is involved in cumulus expansion in ovulation and fertilization, whereas EP4 regulates closure of the ductus arteriosus. Expression of EP4 receptors is controlled by various physiological and pathophysiological processes as these receptors participate in ovulation and fertilization, induce bone formation, protect against inflammatory bowel disease, facilitate Langerhans cell migration and maturation and mediate joint inflammation in a model of collagen-induced arthritis, among others

Skin blemishes such as flesh wounds, scars and wrinkles can occur on any area of the body. Scarring may occur in all parts of adult body, following local or systemic traumas such as mechanical injury, surgery, burn, radiation and poisoning, and represents a failure of homeostatic processes to restore normal structure at the wound sites. Wrinkles occur for a variety of reasons and are a common sign of aging. Both scars and signs of aging can typically considered undesirable.

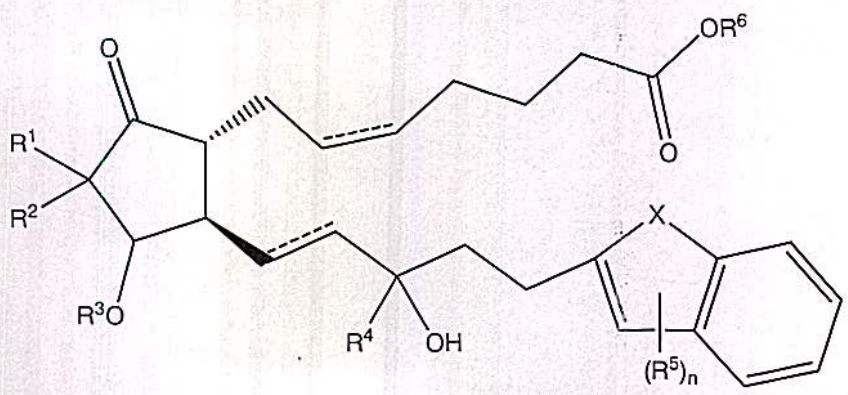
Accordingly, an agent that safely and effectively treats or prevents such skin blemishes is highly desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The disclosure provides compositions and methods for wound healing and scar reduction. The compositions and methods of the invention include at least one EP4 agonist set forth herein. Wounds and or scars that can be treated by the compositions and methods of the invention can arise from events such as surgery, trauma, disease, mechanical injury, burn, radiation, poisoning, and the like.

10 In one embodiment of the invention, there are provided methods for treating skin blemishes. Such methods can be performed, for example, by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of at least one EP4 agonist, thereby treating the skin blemish.

15 In one embodiment, a method is provided for healing a wound that includes administering to a subject in need thereof a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:

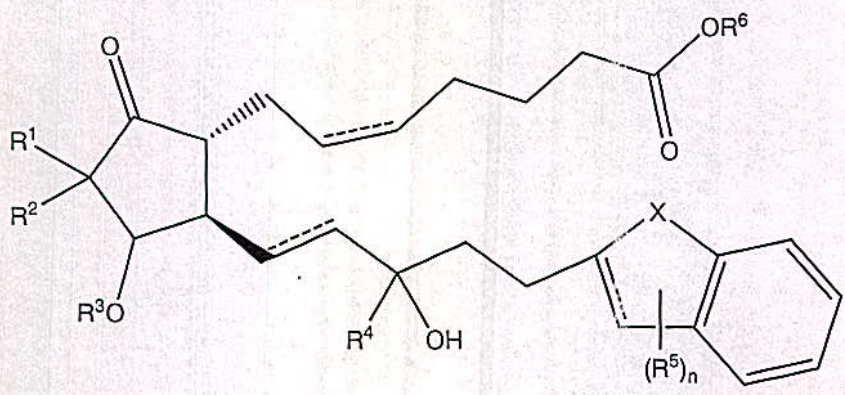


wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

20 R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O.

In another embodiment, a method is provided for treating a flesh wound that comprises administering a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:



wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

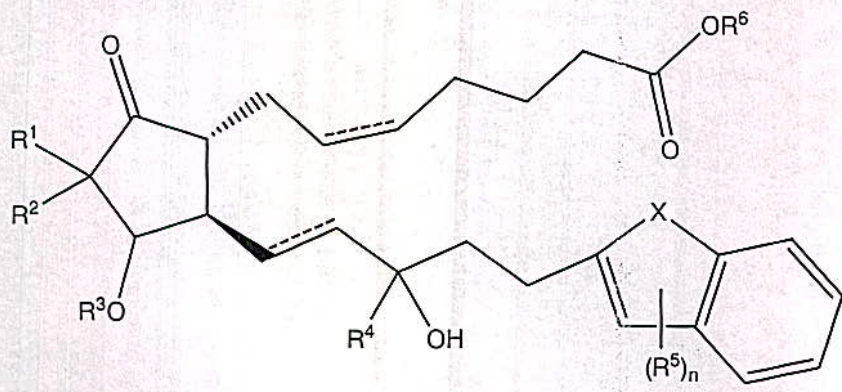
R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt

5 thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O,

wherein the wound heals more normally than without administration of the composition.

In yet another embodiment, a method of reducing the appearance of a wrinkle comprising administering to said wrinkle a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:



wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

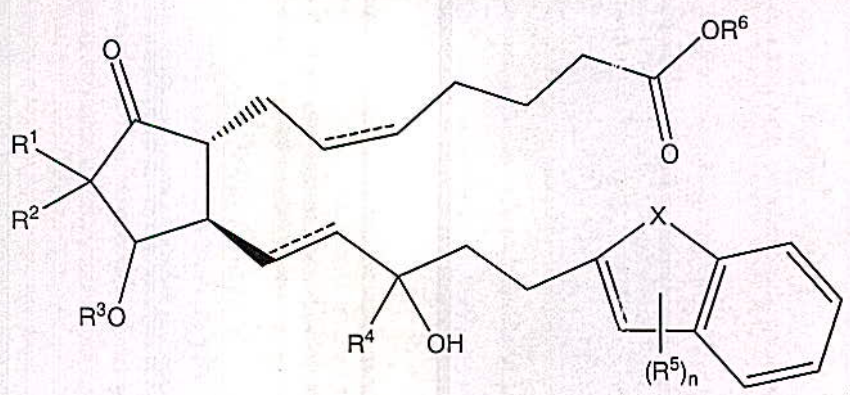
R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt

thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O,

15 wherein the appearance of the wrinkle is diminished.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Disclosed herein are compositions and methods for wound healing and scar reduction. In one embodiment the compositions described herein comprise compounds having a general structure:



wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt

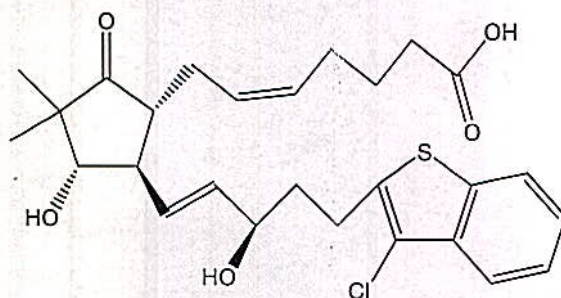
5 thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O.

In certain embodiments, R^4 is H, R^3 is H, and X is S.

In another embodiment, R^1 and R^2 are CH_3 .

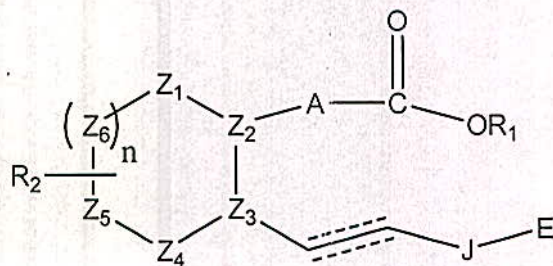
In a further embodiment, R^5 is Cl.

In yet another embodiment, the compound is:



Compound 1

In another embodiment, the compositions of the invention include at least one EP4 agonist having the structure:



wherein:

each of Z_1 to Z_6 is independently C, N, O, or S;

A is $-(CH_2)_6-$, or *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, wherein 1 or 2 carbons may be substituted with S or O; or

A is $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ wherein Ar is arylene or heteroarylene, the sum of m and o is from 1 to 4, and wherein one CH_2 may be substituted with S or O;

R_1 is H, alkyl, cycloalkyl, oxyalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, oxyalkenyl, or hydroxyalkenyl;

R_2 is alkyl, hydroxyl, halide, or oxo;

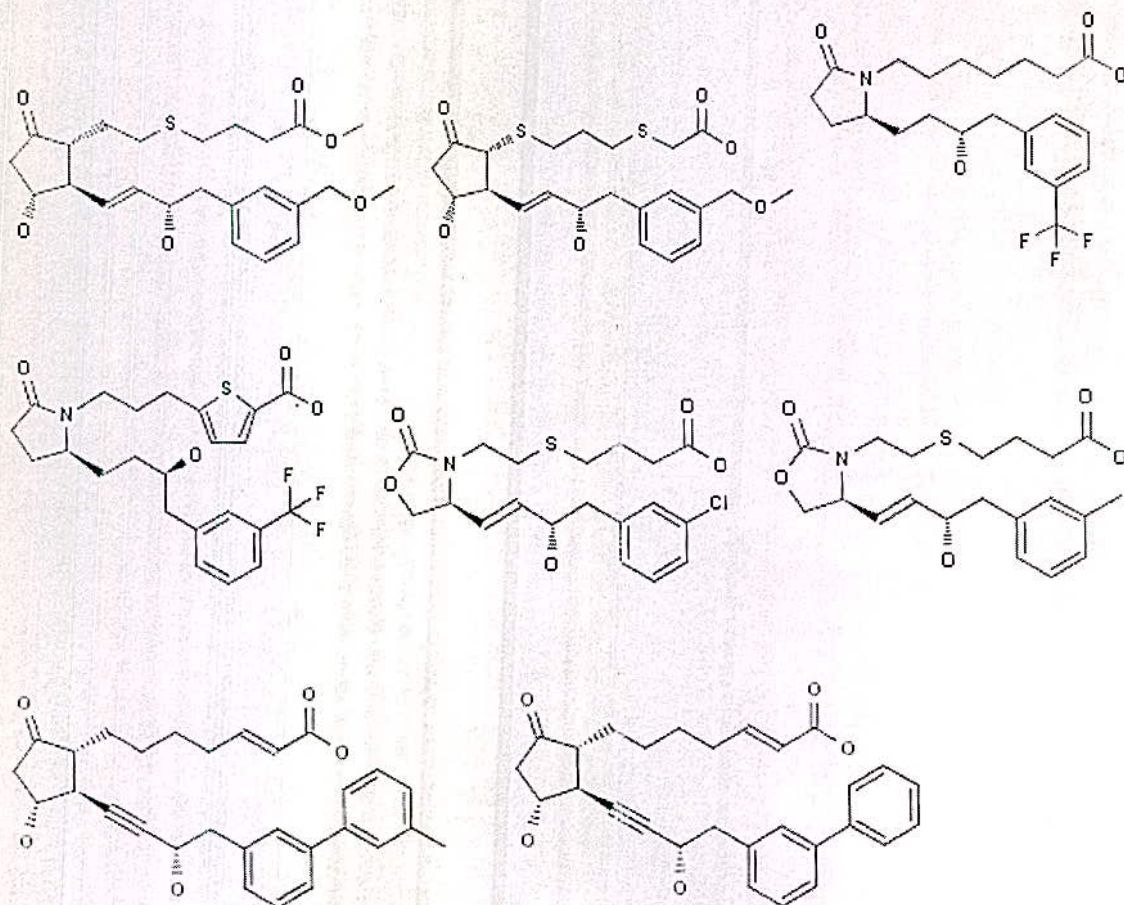
J is alkyl, cycloalkyl, oxyalkyl, hydroxyalkyl;

E is C_{1-12} alkyl, R_3 , or $-Y-R_3$ wherein Y is CH_2 , S, or O, and R_3 is aryl or heteroaryl;

n is 0 or 1;

and wherein a dashed line represents the presence or absence of a bond.

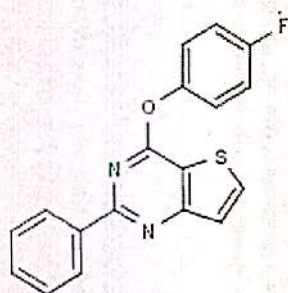
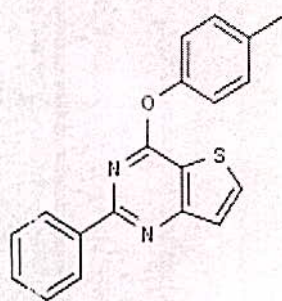
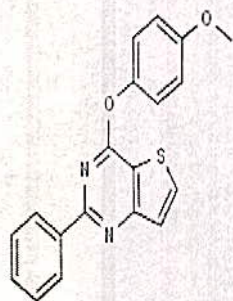
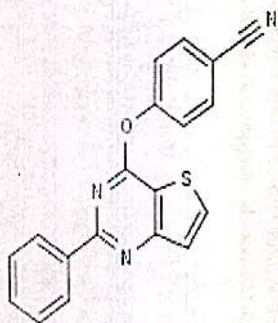
In another embodiment of the invention, a method is provided for treating a skin blemish that comprises administering a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound having a structure:

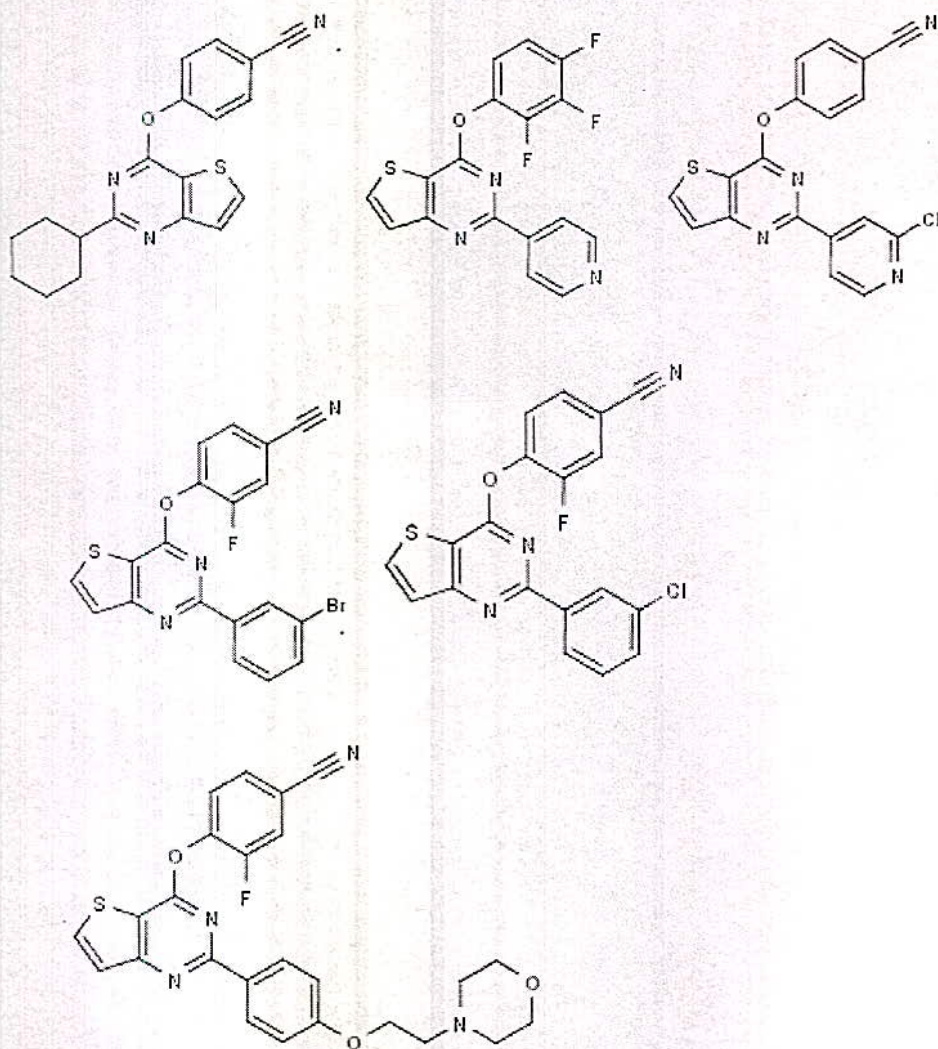


5

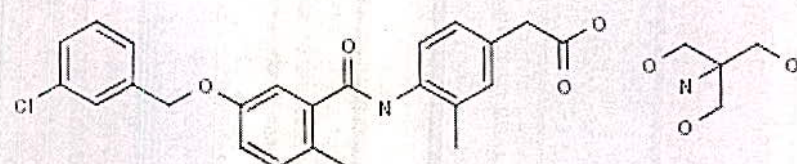
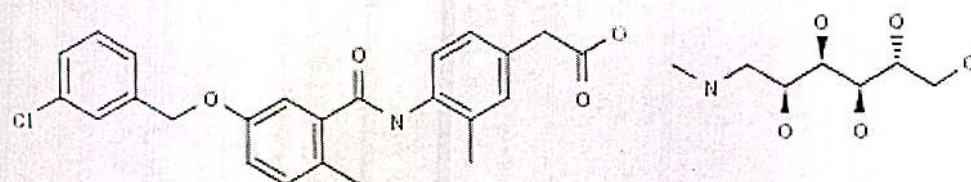
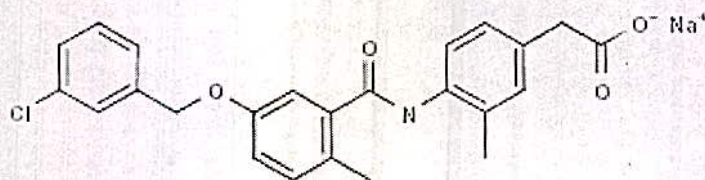
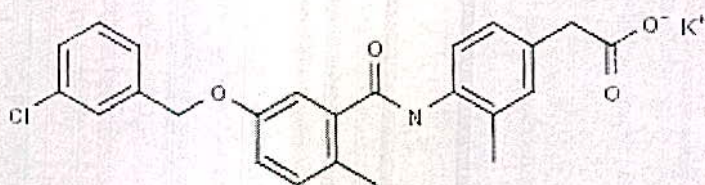
In another embodiment of the invention, a method is provided for treating a skin blemish that comprises administering a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound having a structure:

6





- 5 In another embodiment of the invention, a method is provided for treating a skin blemish that comprises administering a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound having a structure:



5

Methods of preparing the disclosed compounds and additional compounds suitable for use in the methods disclosed herein, can be found in, e.g., Donde, et al., 10,10-Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure, U.S. Patent 6,875,787; Donde, et al., 10,10-Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure, U.S. Patent Publication 2004/0235958; Donde, et al., Treatment of Inflammatory Bowel Disease, U.S. Patent Publication 2005/0164992, each of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

As used herein, the term “skin blemish” includes a flesh wound, scar, or wrinkle on any region of the skin of a body.

15 A “flesh wound” can be any area in which the structural integrity of the exterior surface of the skin is compromised. A flesh wound can be due to incision, laceration,

abrasion, thermal burn, chemical burn, radiation or puncture of the skin. The wound can be superficial or extend to the deeper layers of the dermis, subcutaneous, deep fascia, muscle, bone or other internal organs.

5 A "scar" is an area of fibrous tissue (fibrosis) that replaces normal skin (or other tissue) after injury or disease. Scar types include hypertrophic scars, recessed scars, and stretch marks. Hypertrophic scars occur when the body overproduces collagen, which causes the scar to be raised above the surrounding skin. An example of a hypertrophic scar is a keloid scar. Atrophic, or recessed scars, have a sunken appearance and result when underlying support structure in the skin is lost. Stretch marks (striae) occur when skin is stretched rapidly (i.e., due to significant weight gain or growth spurt), or when skin is put under tension during the healing process, typically near a joint. As used herein, the term "scar" encompasses any type of scar in the skin due to any cause.

15 As used herein, the term "wrinkle" is a fold, ridge, crease, furrow, pit, crater, or sunken area in the skin that can be caused by habitual facial expressions, loss of collagen and/or elasticity due to aging, sun damage, smoking, poor hydration, and various other factors. A wrinkle can range from a deep crease to a fine line. Wrinkles occurring on any part of a body, in particular, wrinkles on head or neck of a subject are contemplated herein. Wrinkles that can be treated in accordance with the disclosure include, but are not limited to, a brow furrow, crows feet, nasolabial fold, one or more lines under the eyes or between the eye brows, and combinations thereof.

25 As used herein, "treatment" means to alleviate (or to eliminate) one or more features of a skin blemish either temporarily or permanently. When the compositions are administered to treat a wound, the compositions promote normal healing compared to a wound without the administration. That is, the size (length, depth, height and/or width), character, color and/or texture of the treated wound more closely resemble normal, non-wounded tissue. In this regard, treatment of a wound with the disclosed compositions can prevent, minimize or improve the appearance of a scar formation resulting from healing of the wound. Further, when the disclosed compositions are administered to treat a wrinkle, the wrinkle is treated if the appearance or prominence of the wrinkle is visibly or clinically diminished. That is the length and/or depth is decreased compared to the wrinkle prior to treatment. Alternatively, treatment can comprise prevention of a wrinkle. In this regard, the disclosed compositions can be applied to a region of the skin that typically develops a

wrinkle, such as a forehead, lips, eyelids, nasolabial fold, skin under an eye, or between the eye brows in order to prevent the development of a wrinkle.

The disclosed compositions can be administered to prevent scar formation not associated with a wound, such as a stretch mark, or scars resulting from acne, chicken pox, measles or other disease states. In certain embodiments, the disclosed compositions are administered to the area of skin expansion in order to prevent formation of such scars. In these embodiments, the composition can be administered to any region of a face, abdomen, breasts, arms, legs, buttocks, back, or any other area where the skin is susceptible to developing a scar.

The compositions can be administered prior to, concurrently with, and/or after the development of the skin blemish. For instance, the disclosed compositions can be administered prior to an incision, during a surgical procedure, and/or any time post-operatively, and then additionally administered after the procedure as the healing process occurs. In another example, the compositions can be administered during pregnancy to prevent stretch marks. Alternately, the compositions can be administered after the development of a blemish.

The compositions may be administered between 1 and 7 days a week, for a period of time necessary to achieve the desired results, which may be several days to several months. The compositions can be administered once or several times (2, 3, 4, or more times) a day depending on the desired effect. In certain embodiments, the compositions can be administered every 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 days. In another embodiment, the compositions can be administered one or more times every 1, 2, 3, or 4 weeks. The administration can be on a monthly or bi-monthly basis. Further, the compositions can be administered for 1, 2, 3, 6, 9, or 12 months or more. In certain embodiments, the compositions can be administered on an ongoing basis to maintain a desired result.

The disclosed compounds can be administered as part of a composition. As used herein, "formulation" and "composition" may be used interchangeably and refer to a combination of elements that is presented together for a given purpose. Such terms are well known to those of ordinary skill in the art.

As used herein, "carrier," "inert carrier," and "acceptable carrier" may be used interchangeably and refer to a carrier which may be combined with the presently disclosed

compounds in order to provide a desired composition. Those of ordinary skill in the art will recognize a number of carriers that are well known for making specific pharmaceutical and/or cosmetic compositions. Desirably, the carrier is suitable for application to keratinous surfaces or other areas of the body. Upon application, acceptable carriers are substantially free of adverse reactions with skin and other keratinous surfaces. For example, the carriers may take the form of fatty or non-fatty creams, milky suspensions or emulsion-in-oil or oil-in-water types, lotions, gels or jellies, colloidal or non-colloidal aqueous or oily solutions, pastes, aerosols, soluble tablets or sticks. In accordance with one embodiment, the composition includes a dermatologically compatible vehicle or carrier. The vehicle which may be employed for preparing compositions may comprise, for example, aqueous solutions such as e.g., physiological salines, oil solutions or ointments. The vehicle furthermore may contain dermatologically compatible preservatives such as e.g., benzalkonium chloride, surfactants like e.g., polysorbate 80, liposomes or polymers, for example, methyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone and hyaluronic acid; these may be used for increasing the viscosity.

Examples of additional agents which can be included in the present compositions are anti-itch, anti-cellulite, anti-scarring, and anti-inflammatory agents, anesthetics, anti-irritants, vasoconstrictors, vasodilators, as well as agents to prevent/stop bleeding, and improve/remove pigmentation, moisturizers, desquamating agents, tensioning agents, anti-acne agents. Anti-itch agents can include methyl sulphonyl methane, sodium bicarbonate, calamine, allantoin, kaolin, peppermint, tea tree oil and combinations thereof. Anti-cellulite agents can include forskolin, xanthine compounds such as, but not limited to, caffeine, theophylline, theobromine, and aminophylline, and combinations thereof. Anesthetic agents can include lidocaine, benzocaine, butamben, dibucaine, oxybuprocaine, pramoxine, proparacaine, proxymetacaine, tetracaine, and combinations thereof. Anti-scarring agents can include IFN- γ , fluorouracil, poly(lactic-co-glycolic acid), methylated polyethylene glycol, polylactic acid, polyethylene glycol and combinations thereof. Anti-inflammatory agents can include dexamethasone, prednisolone, corticosterone, budesonide, estrogen, sulfasalazine, mesalamine and derivatives and combinations thereof. Additionally, active agents such as epinephrine, thymidine, cytidine, uridine, anti-tyrosinase, aminocaproic acid, tranexamic acid, eucalyptol, allantoin, glycerin, and sodium selenite, can be included. Formulations can further comprise degradation inhibitors. Degradation inhibitors, include but are not limited to, glycosaminoglycans (e.g., heparin, heparin sulfate, dermatan sulfate,

chondroitin sulfate, o-sulfated HA, Inamartin, and amygdalin), antioxidants (e.g. ascorbic acid, melatonin, vitamin C, vitamin E), proteins (e.g., serum hyaluronidase inhibitor), and fatty acids (e.g. saturated C₁₀ to C₂₂ fatty acids). In certain embodiments, additional active agent is an antioxidant. In certain embodiments, the antioxidant comprises a vitamin C
5 and/or a vitamin E such as d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS).

The disclosed compositions are well suited for topical, subcutaneous, intradermal, subdermal, subcutaneous, and transdermal administration. Topical administration relates to the use of a composition applied to the surface of the skin at the site of a skin blemish for exertion of local action. Accordingly, such topical compositions include those pharmaceutical
10 or cosmetic forms in which the composition is applied externally by direct contact with the skin surface to be treated, such as the face, neck, arms, legs, and/or torso. Conventional pharmaceutical or cosmetic forms for this purpose include ointments, liniments, creams, shampoos, lotions, pastes, jellies, sprays, aerosols, and the like, and may further be applied directly or in patches or impregnated dressings depending on blemish and skin region to be
15 treated. The term "ointment" embraces formulations (including creams) having oleaginous, water-soluble and emulsion-type bases, e.g., petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, as well as mixtures of these.

The compositions are appropriate for mesotherapy applications as well. Mesotherapy is a non-surgical cosmetic treatment technique involving intra-epidermal, intra-dermal, and/or
20 subcutaneous injection of a composition. The compositions are administered in the form of small multiple droplets into the epidermis, dermo-epidermal junction, and/or the dermis.

In accordance with the disclosure, a pharmaceutical or cosmetic composition can optionally include one or more agents such as, without limitation, emulsifying agents, wetting agents, sweetening or flavoring agents, tonicity adjusters, preservatives, buffers antioxidants
25 and flavonoids. Tonicity adjusters useful in a pharmaceutical composition of the present disclosure include, but are not limited to, salts such as sodium acetate, sodium chloride, potassium chloride, mannitol or glycerin and other pharmaceutically acceptable tonicity adjusters. Preservatives useful in the pharmaceutical compositions described herein include, without limitation, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenyl mercuric
30 acetate, and phenyl mercuric nitrate. Various buffers and means for adjusting pH can be used to prepare a pharmaceutical composition, including but not limited to, acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. Similarly, antioxidants useful in

pharmaceutical compositions are well known in the art and include for example, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. Flavonoids are compounds found in plants that are well known to have diverse beneficial biochemical and antioxidant effects. Subcategories of flavonoids include:

5 flavones, flavonols, flavanone and flavanones. Examples of flavonoids include: luteolin, apigenin, tangeritin, quercetin, kaempferol, myricetin, fisetin, isorhamnetin, pachypodol, rhamnazin, hesperetin, naringenin, eriodictyol, homoeriodictyol, taxifolin, dihydroquercetin, dihydrokaempferol, tannic acid, tannin, condensed tannin, and hydrolysable tannin. It is

10 understood that these and other substances known in the art can be included in a pharmaceutical or cosmetic composition disclosed herein.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means the amount of the pharmaceutical or cosmetic composition that will elicit the biological, medical, or cosmetic response of a subject in need thereof that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. In some embodiments, the subject in need thereof is a

15 mammal. In certain embodiments, the mammal is human. Effective amounts of the compound may be determined by one of ordinary skill in the art but will vary depending on the compound employed, frequency of application and desired result, and will generally range from about 0.0000001% to about 50%, by weight, of the composition, preferably from about 0.001% to about 50%, by weight, of total composition, more preferably from about

20 0.001% to about 30%, by weight of the composition. In certain embodiments, the compound is about 0.004% by weight of the composition.

The compounds described herein may be administered at least in the minimum dose necessary to achieve the desired therapeutic effect. Generally, such doses will be in the range of about 1 mg/day to about 1000 mg/day; more preferably in the range of about 10 mg/day to

25 about 500 mg/day. In another example embodiment, the compound or compounds may be present in a composition or formulation in a range of about 0.0001 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day or about 0.01mg/kg/day to about 100 mg/kg/day. However, the actual amount of the compound to be administered in any given case will be determined by a physician taking into account the relevant circumstances, such as the age and weight of a patient, patient's

30 general physical condition, severity of the skin blemish, and route of administration. In some instances, dosing is evaluated on a case-by-case basis.

Additionally, compositions may be designed to delay release of the compound over a given period of time, or to carefully control the amount of compound released at a given time during the course of treatment.

5 The pH of the disclosed compositions can be about 3 to about 8.0, or about 6.5 to about 7.5. In certain embodiments, the pH of the formulation is about 7.0 to about 7.4 or about 7.1 to about 7.3.

10 Certain embodiments of this invention are described herein, including the best mode known to the inventors for carrying out the invention. Of course, variations on these described embodiments will become apparent to those of ordinary skill in the art upon reading the foregoing description. The inventor expects skilled artisans to employ such variations as appropriate, and the inventors intend for the invention to be practiced otherwise than specifically described herein. Accordingly, this invention includes all modifications and equivalents of the subject matter recited in the claims appended hereto as permitted by applicable law. Moreover, any combination of the above-described elements in all possible
15 variations thereof is encompassed by the invention unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context.

Specific embodiments disclosed herein may be further limited in the claims using consisting of or consisting essentially of language. When used in the claims, whether as filed
20 or added per amendment, the transition term "consisting of" excludes any element, step, or ingredient not specified in the claims. The transition term "consisting essentially of" limits the scope of a claim to the specified materials or steps and those that do not materially affect the basic and novel characteristic(s). Embodiments of the invention so claimed are inherently or expressly described and enabled herein.

25 Any reference made to patents and printed publications throughout this specification is individually incorporated herein by reference in its entirety.

30 It is to be understood that the embodiments of the invention disclosed herein are illustrative of the principles of the present invention. Other modifications that may be employed are within the scope of the invention. Thus, by way of example, but not of limitation, alternative configurations of the present invention may be utilized in accordance with the teachings herein. Accordingly, the present invention is not limited to that precisely as shown and described.

EXAMPLE 1

The Effect of Compound 1 on Wound Healing

Incisional Skin Wound Model and Assessment. Sprague-Dawley rats at 180-200 gram were anesthetized with isoflourane. After shaving, a 2-cm long incision was made, reaching the deep fascia on the back skin of rats under sterile conditions. The wounds were immediately closed with 4-0 sutures. A 14 day pilot study was carried out. The animals were topically treated with vehicle or Compound 1 at 0.004% twice daily. The vehicle contained ethanol 30%, propylene glycol 12%, dipropylene glycol 5%, benzyl alcohol 5%, glycerol 3% and normal saline 45%. The wound was photographed daily; biopsy was performed at 2, 3, 7 and 14 days post-surgery for histopathology and molecular biology analysis.

A similar skin wound study was also performed comparing the effects of Compound 1 and TGF- β 3. In this study, intradermal injections of Compound 1 at 0.004%, TGF- β 3 at 100 ng/200 μ l or vehicle were given right before closing the wounds. Afterward, TGF- β 3 was injected two more times, on day 1 and 2, and Compound 1 and vehicle were topically applied twice a day for the duration of the study. The vehicle was PBS with 0.1% BSA and 4 mM HCl in a total volume of 200 μ l for injection. Skin wounds were imaged on day 3, 7, 14, 35 and 70.

The wound tissue was biopsied for histopathology on day 3, 14 and 70. To observe the skin wound, paraffin-embedded wound sections were made. Regular H&E staining was carried out in comparison with Masson trichrome and/or Picosirus red to visualize the collagen fibers. To monitor myofibroblasts in skin wound, the sections were immunohistochemically stained to identify alpha-smooth muscle actin. To assess wound appearance, all the scar photos were mixed together by the end of each study. The scar severity was scored on a scale of 0 to 10, with 0 being invisible, 1 the minimal and 10 the worst. Each scar was divided into 4 regions, separated by suture sites; each quarter was scored independently; the mean of the 4 part scores was recorded as the gross score of each wound.

On day 3, 80% of skin wound samples treated with Compound 1 showed closed epidermis filled with keratinocytes, while only 33% of vehicle treated wounds had closed epidermis (Figures 1 and 2). The overall size of epidermal defects was two times larger for vehicle-treated wounds as compared with that of Compound 1 treated wounds (Figures 1 and

2). This demonstrates a beneficial effect of the Compound 1 treatment on the healing of the epidermal layer.

On 7 days post-skin incision, the epidermal layer of Compound 1 treated skin not only had a thickness close to the nearby normal epidermis, but also had epidermal wrinkle
 5 resembling normal elastic skin structure. In contrast, the vehicle-treated skin had epidermal hyperplasia with a thickness of 3 times more than the Compound 1 treated epidermis (Figure 3).

Neutrophils are recruited to injury sites as the first innate immune response. Their lysis and release of chemokines attract other inflammation cells and amplify inflammatory
 10 processes. Neutrophil infiltration was monitored on sectioning tissue on days 2 and 3. Compound 1 significantly reduced polymorphonuclear cell infiltration at wound sites (Figure 4).

Myofibroblasts were identified by immunohistochemical staining of alpha-smooth muscle actin (α -SMA) on sections from day 2 to day 14 post-surgery. Both staining and
 15 assessment were conducted by personnels blinded to the treatments. Strong α -SMA signals were localized at the cytoplasm of large cells, and such α -SMA-positive cells were mainly distributed along the granulation tissue at the dermis layer at wound sites. Abundant myofibroblasts were observed on day 3 samples, which indicated their proliferation during adult scar wound healing. Compound 1 treatment reduced the number of myofibroblasts
 20 ($25.8 \pm 7.45/3$ sections) as compared to vehicle control ($38 \pm 6.15/3$ sections).

Biopsy samples of skin wound tissues were analyzed at 7 and 14 days post-surgery. Tissue samples about 1 mm wide were taken from both sides of the wound. Sections from day 14 were stained for collagen fibers by Masson Trichrome. The scar sites contained fine, short, lightly stained collagen fibers, positioning somewhat parallel to the epidermis, but
 25 generally in unstructured fashion. In normal dermis, the collagen fibers were thick, long, deeply stained, and clearly organized in a basket-weave mode, which appears to be central to the elasticity and tensile of normal skin. The width of the abnormal fiber belt was measured at the surface, the middle and the bottom of scars. Compound 1 treatment significantly reduced the width in the middle and bottom parts of scars, but displayed only a tendency to
 30 decrease scar width at the superficial region (Figures 5 and 6 A and B). Grossly, Compound 1 treated animals had smaller and softer skin scar, and significantly slimmer appearances than vehicle-treated animals (Figures 5 and 6 A and B).

Since TGF- β 3 is a leading treatment for wounds, reportedly reducing skin scar in both animals and human, the effect of Compound 1 and TGF- β 3 were compared. Here, the focus was on three temporal phases of wound healing and scar formation: inflammation on day 3, overall wound healing on day 14, and scar remodeling on day 70. Neutrophil infiltration, a hall mark of inflammation, was easily detectable 3 days post-surgery. The number of neutrophils was counted in three sections of H&E stained tissues; they were 60.6 ± 30 , 53.8 ± 17 or 31.4 ± 8 for vehicle, TGF- β 3 or Compound 1 treated groups, respectively. The trend of suppressed neutrophil infiltration by Compound 1 was apparent, albeit not statistically significant due to small samples ($n=5$), and is consistent with our previous observation.

At day 14, wounded skin tissue was processed for both Picrosirius red and Masson trichrome collagen staining. For Picrosirius-stained tissues under polarized light, type I collagen fibril appears in yellow color and type III collagen in green. Vehicle-treated wounds showed some green, fine fibrils in gaps, but not yellow, large fibril bundles. The TGF- β 3-treatment also had some green fibers at the bottom of the wounds, but Compound 1 treatment showed large yellow-stained collagen bundles almost crossing over the entire wound sites, with little green-stained type III collagen (Figures 7A and B). Also the gap width in-between the normal fibrils was significantly narrower in both TGF- β 3-treated and Compound 1 treated groups than that of vehicle-treated group ($p < 0.05$, Figures 7A and B). This indicated that Compound 1 treatment not only reduced the abnormal structured gap but also diminished immature type III collagen at wound sites.

Different sections of the same wounds were also processed for Masson trichrome collagen staining. Collagen at nearby normal skin was stained as dark-blue, thick bundle oriented in a basket-weave reticular pattern. A distinctive region at the wound site was stained as fine, thin collagen fibers in parallel to epidermis. The demarcation between normal and abnormal region was quite clear. The widths of the abnormal structured dermis regions were significantly smaller in both TGF- β 3 and Compound 1 treated groups than that of vehicle treated group ($p < 0.01-0.05$, Figures 7A and B).

Skin wound at a later phase undergoes remodeling. At 70 days post-surgery, wound sites showed different features of collagen staining from those seen 14 days post surgery. On Picrosirius red stained sections, wound gaps in vehicle-treated group were now filled by dense, red, fine fibers in a parallel orientation. Such abnormal regions were largely absent in

both TGF- β 3 and Compound 1 treated groups. Instead, more abundant yellow, thick bundles of collagen fibers in a basket-weave pattern was observed than the vehicle treated skin.

Masson trichrome staining also revealed temporal changes in scar remodeling. On day 70, the scar regions were filled with fine, thin collagen fibers more densely than on day 14. The demarcation between normal and abnormal region became much more distinctive than on day 14. The size of residual scar regions was remarkably smaller in both TGF- β 3 and Compound 1 treated groups than that of vehicle treated group. The effect of Compound 1 was more noticeable than TGF- β 3 ($p < 0.01-0.05$, Figure 8).

Also the macroscopic surface appearance of wound sites was monitored 70 days post-surgery. In the vehicle treatment, wound sites were replaced with white, shiny, firm, slightly raised scars. The TGF- β 3 treatment still showed traces of wounds, although much improved over the vehicle treatment. With the Compound 1 treatment, wound sites were not even detectable, if not for two indication markings on the tissue.

EXAMPLE 2

Effect of Compound 1 on Collagen production

The effect of Compound 1 on collagen production was assessed in cultured human fetal and adult skin fibroblasts. Fetal skin fibroblasts were generated from normal skin of 14 weeks gestation fetus, purchased from ATCC (CRL-7129). Adult skin fibroblasts were derived from normal skin of a 61-year old Caucasian female, purchased from ATCC (CRL-7346). Both cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1% Streptomycin and Penicillin in incubators at 37°C and 5% CO₂. Cells were seeded in 10 cm dishes at 1×10^6 cells/dish. When the cells become 80% confluent, vehicle, or compound 1 was added to culture medium at 0 or 10 nM final concentration, respectively. Compound 1 was first dissolved in DMSO, the final DMSO concentration was 0.1%. Cell lysates were collected at 10, 30, 60, 120 minutes and 24 hours after treatments, respectively. Proteins were quantitated and resolved on 4-10% SDS-PAGE. Then the proteins were transferred to membrane by electrophoresis. The membranes were blocked with mouse-anti-Akt or pAkt, and second antibody against mouse-IgG conjugated with AP (purchased from Signal transduction).

Fetal skin fibroblasts were generated from normal skin of 14 weeks gestation fetus, purchased from ATCC (CRL-7129). Adult skin fibroblasts were derived from normal skin of

a 61-year old Caucasian female, purchased from ATCC (CRL-7346). Both cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1% Streptomycin and Penicillin in incubators at 37°C and 5% CO2. Cells were seeded at 1x 10⁶ cells/dish in 10-cm dishes. When the cells get 80% confluent, Compound 1 or vehicle with or without Akt inhibitor (5 µM) were added to culture medium for 48 hours. For the dose-response study, the cells were treated for 48 hours at concentration of 0, 3 or 10 nM. Cell lysates were collected and proteins were resolved as above. First antibody was mouse-anti-collagen type I (Millipore). This is a monoclonal IgG1 antibody reacting only with native, non-denatured Collagen I, no cross reactivity with collagen types III, V and VI or connective tissue protein.

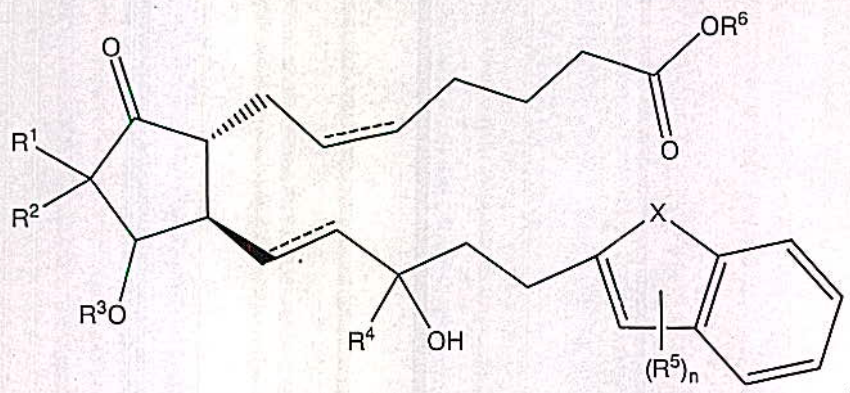
Collagen type-1 production was upregulated in fetal and adult skin fibroblasts treated with Compound 1 (see Table 1).

Table 1

	Vehicle	Compound 1
Fetal skin fibroblasts	100%	200%
Adult skin fibroblasts	100%	128%

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:



wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O,

- 10 wherein said administration treats said skin blemish.

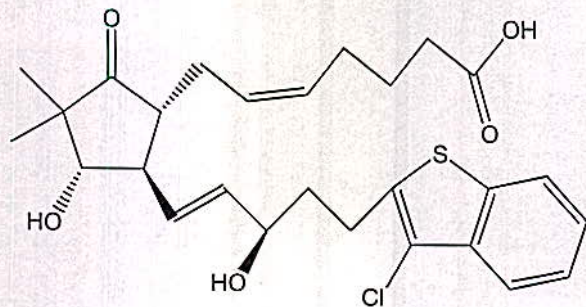
2. The method of claim 1, wherein R^4 is H, R^3 is H, and X is S.

3. The method of claim 1, wherein R^1 and R^2 are CH_3 .

15

4. The method of claim 1, wherein R^5 is Cl.

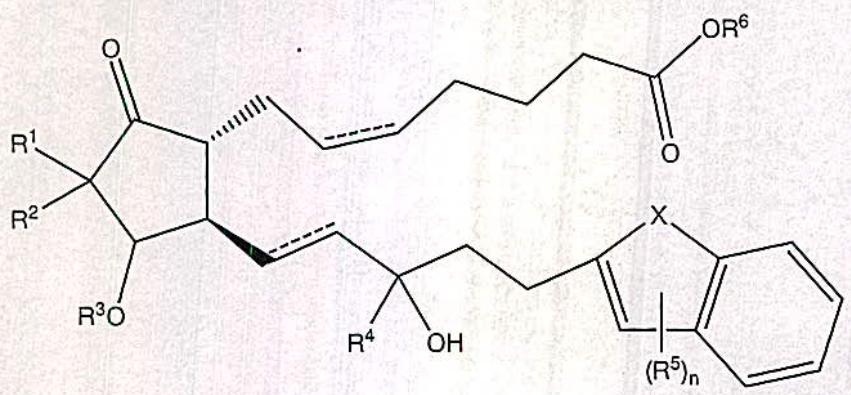
5. The method of claim 1, wherein the compound is:



6. The method of claim 1, wherein the skin blemish is a flesh wound, scar, or wrinkle.

7. The method of claim 1, wherein the composition is administered subcutaneous, subdermal or transdermal, intradermally or topically.
- 5 8. The method of claim 6, wherein the administration reduces formation of a scar type selected from the group consisting of hypertrophic scar, recessed scar, stretch mark, and a combination thereof.
9. The method of claim 6, wherein the skin blemish is a wrinkle.
- 10 10. The method of claim 1, wherein the composition is administered to a region selected from the group consisting of a face, neck, arms, torso, back, legs, and a combination thereof.
11. The method of claim 1, wherein the composition is administered at a time selected
15 from the group consisting of prior to surgical incision, during surgery, post-operatively, and a combination thereof.
12. The method of claim 1, wherein said administration minimizes scar formation.
- 20 13. The method of claim 1, wherein said administration prevents scar formation.
14. The method of claim 1, wherein said administration prevents wrinkle formation.
15. The method of claim 1, wherein said administration reduces the appearance of an
25 existing wrinkle.
16. The method of claim 9, wherein the wrinkle selected from the group consisting of a brow furrow, crows feet, nasolabial fold, a line under the eye, a crease between the eye
30 brows, and a combination thereof.
17. The method of claim 6, wherein a cause of said flesh wound is selected from the group consisting of an incision, a laceration, a thermal burn, a chemical burn, an abrasion, a puncture wound, and a combination thereof.

18. A method is provided for treating a flesh wound that comprises administering a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:



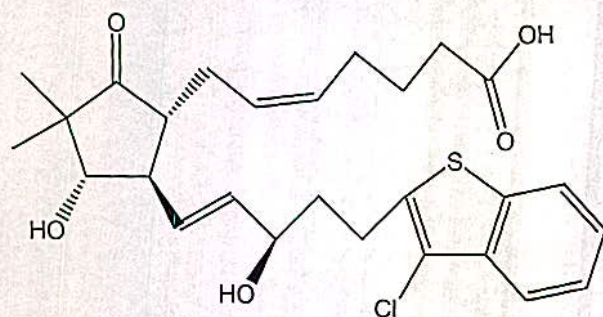
wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

5 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

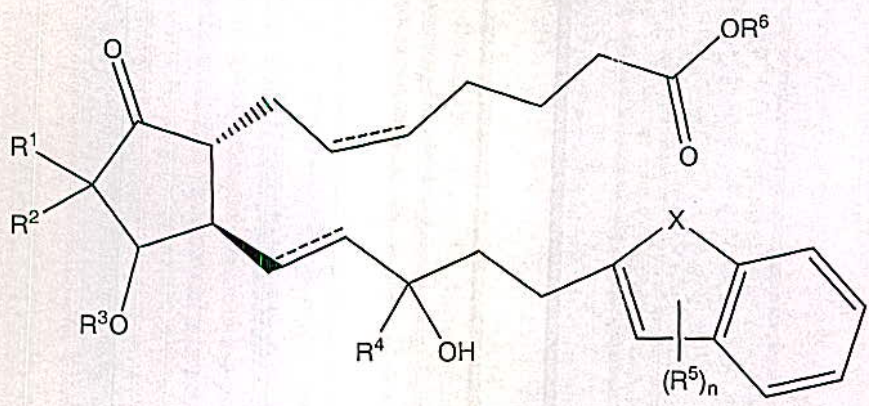
R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O,

wherein said wound heals more normally than without administration of said composition.

10 19. The method of claim 18, wherein the compound is Compound 1:



20. A method of reducing the appearance of a wrinkle comprising administering to said
15 wrinkle a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound having a structure:



wherein each dashed line represents the presence or absence of a double bond;

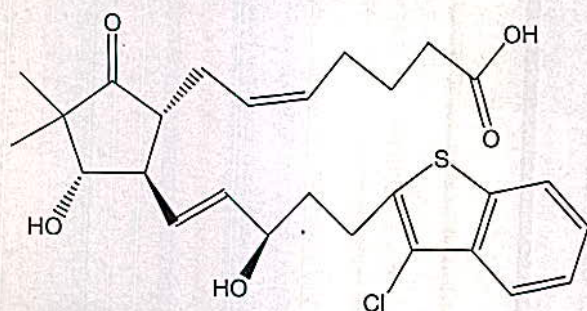
R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are each independently selected from H and C_1 - C_6 linear alkyl;

R^5 is halogen, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkenyl; R^6 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, a salt

5 thereof, or an amine thereof; n is 0-7; and X is S or O,

wherein the appearance of said wrinkle is diminished.

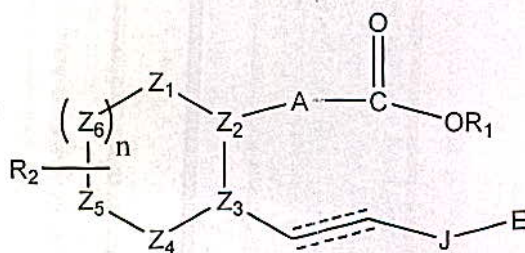
21. The method of claim 20, wherein the compound is:



10

22. The method of claim 20, wherein said composition is administered topically.

23. A method of treating a skin blemish comprising administering to a subject in
need thereof a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one EP4
15 agonist having the structure:



24

wherein:

each of Z_1 to Z_6 is independently C, N, O, or S;

A is $-(CH_2)_6-$, or *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, wherein 1 or 2 carbons may be substituted with S or O; or

A is $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ wherein Ar is arylene or heteroarylene, the sum of m and o is from 1 to 4, and wherein one CH_2 may be substituted with S or O;

R_1 is H, alkyl, cycloalkyl, oxyalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, oxyalkenyl, or hydroxyalkenyl;

R_2 is alkyl, hydroxyl, halide, or oxo;

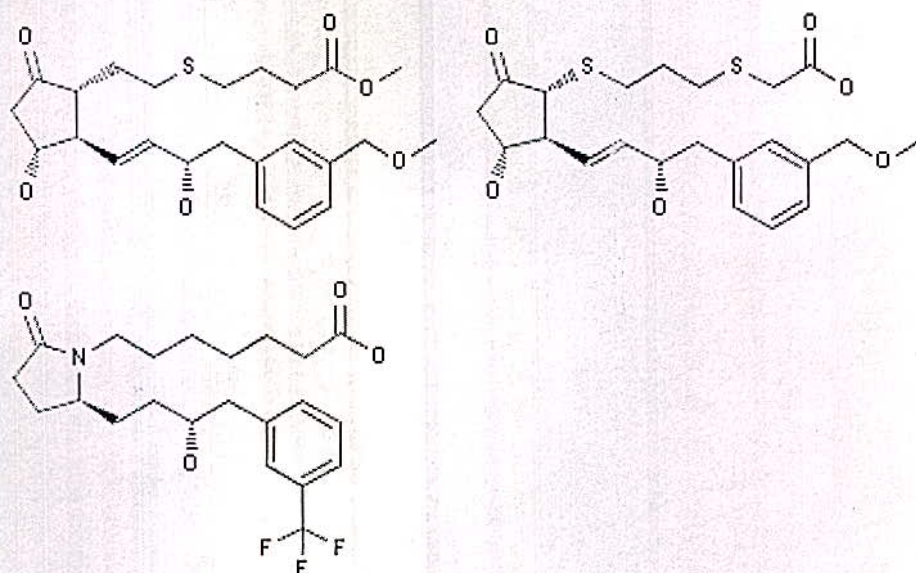
J is alkyl, cycloalkyl, oxyalkyl, hydroxyalkyl;

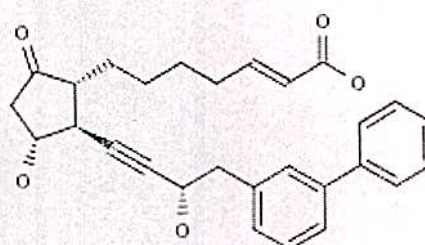
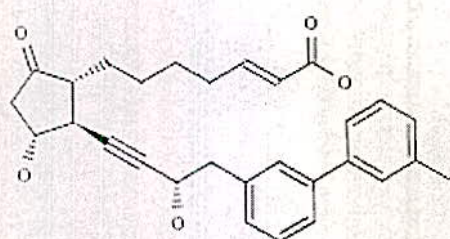
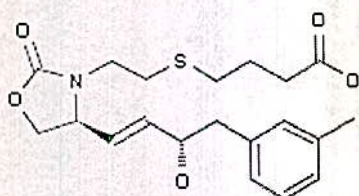
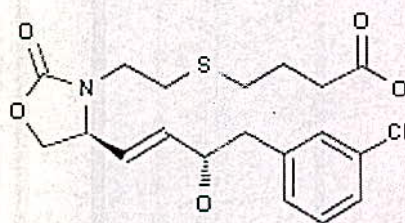
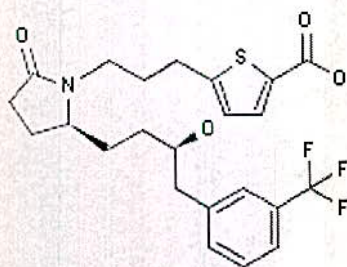
E is C_{1-12} alkyl, R_3 , or $-Y-R_3$ wherein Y is CH_2 , S, or O, and R_3 is aryl or heteroaryl;

n is 0 or 1;

and wherein a dashed line represents the presence or absence of a bond.

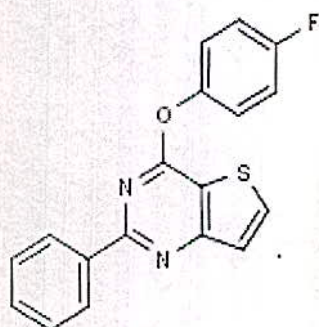
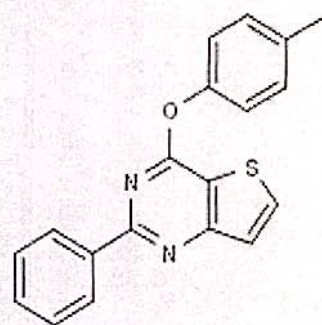
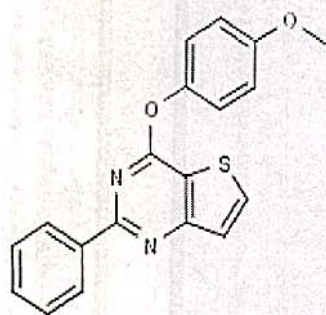
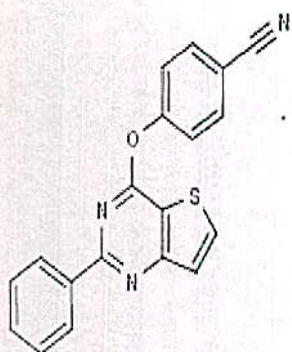
24. A method of treating a skin blemish comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one EP4 agonist having the structure:

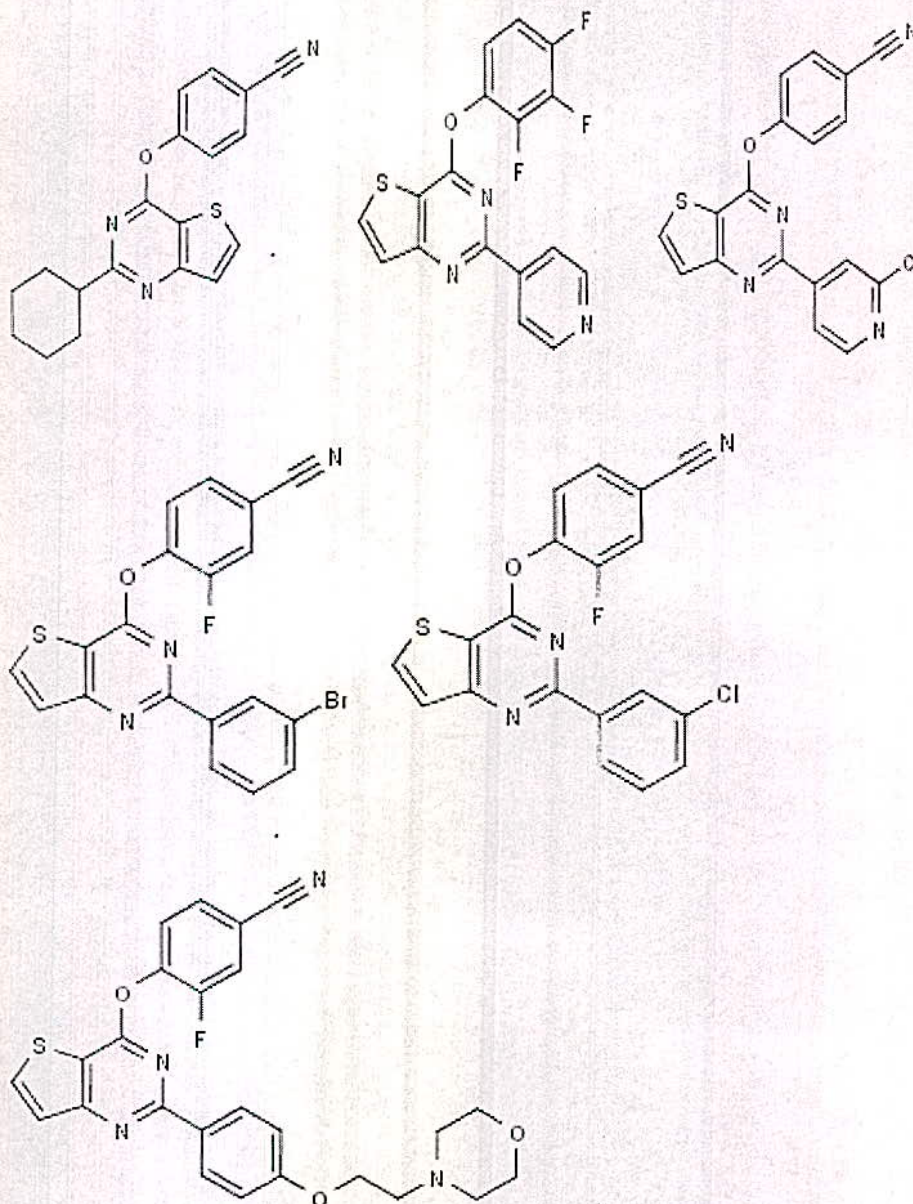




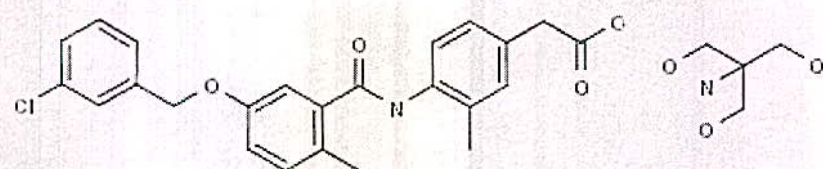
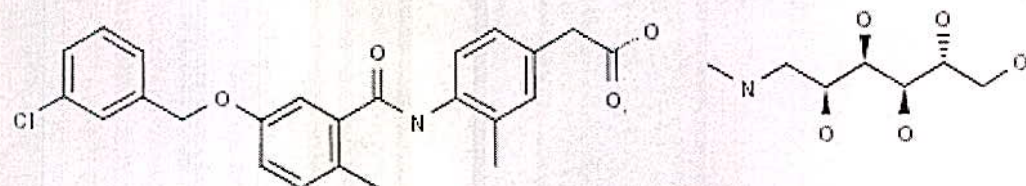
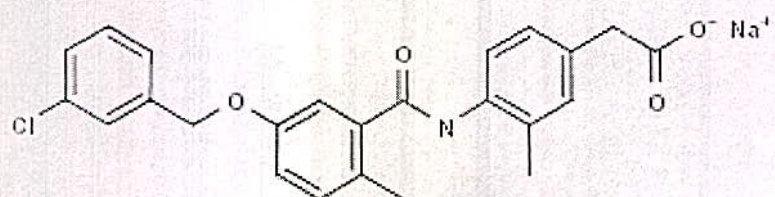
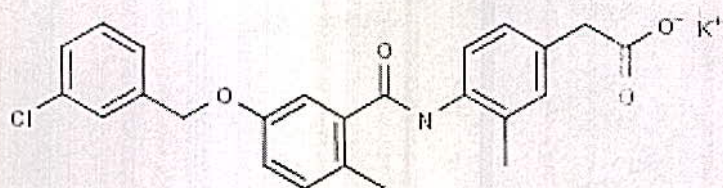
5

25. A method of treating a skin blemish comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one EP4 agonist having the structure:





- 5 26. A method of treating a skin blemish comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising a therapeutically effective amount of at least one EP4 agonist having the structure:



COMPOUNDS AND METHODS FOR SKIN REPAIR**ABSTRACT OF THE INVENTION**

5 The disclosure provides compositions and methods for treating a skin blemish. The
compositions comprise a therapeutically effective amount of a compound useful for treating
skin blemishes such as wounds, scars and wrinkles.

10

15

30

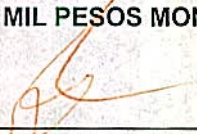
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0019058
		Bogotá D.C., Febrero 26 de 2013 - 16:10:03

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS				NI 860.046.502	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455761434	26/02/2013	3.710.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-038986- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:24:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0019066
		Bogotá D.C., Febrero 26 de 2013 - 16:11:55

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502 RE

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	14629	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14630	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14631	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14632	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14633	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14634	13/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19062	26/02/2013		360.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
16 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	480.000.00
			\$480.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-038986- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:24:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-038986-00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:24:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

PI02-F08 (2009-11-18)