(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 641 438**

(51) Int. CI.:

C07K 7/00 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2012 PCT/US2012/062715**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063615**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012 E 12842936 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2771020**

(54) Título: **Derivados de N-acildipeptida y sus usos**

(30) Prioridad:

28.10.2011 US 201161552751 P
02.11.2011 US 201161554724 P
03.01.2012 US 201261582675 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

(73) Titular/es:

NEOSTRATA COMPANY, INC. (100.0%)
307 College Road East
Princeton, NJ 08540, US

(72) Inventor/es:

YU, RUEY, J. y
VAN SCOTT, EUGENE, J.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Derivados de N-acildipeptida y sus usos

Descripción

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a composiciones y usos de las composiciones que comprenden derivados de N-acildipeptida para la administración sistémica o tópica a un mamífero para aliviar o mejorar enfermedades, síntomas o síndromes asociados con el sistema cutáneo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se informó de que un éster de péptido, Asp-Fe-OMe (aspartamo), tenía sabor dulce de tipo sacarosa, pero todos los otros péptidos relacionados, tales como Ala-Fe-OMe, Su-Fe-OMe, etc. tenían un sabor amargo. Véase Mazur et al. "Structure-Taste Relationships of Some Small Peptides" en PEPTIDES: Chemistry and Biochemistry de Boris Weinstein y Saul Lande (Marcel Dekker, Inc. Nueva York), 1970, 175-180. en el Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology 3ª Ed. "Amino Acids and Peptides in the Nervous System" de Oja et al. Springer Science 2007, página 401-411, Reichelt describe en péptidos endógenos de "Low Molecular Weight Peptides". El dipéptido endógeno descrito es N-piroglutamilo (N-PyroE) péptido, N-PyroE-His-Pro-NH_2. En Enzyme and Microbial Technology 45 (2009) 457-462, titulado "Availability of tyrosine amide for ⟨-chymotrypsin-catalyzed synthesis of oligo-tyrosine peptides" Narai-Kanayama et al. describe que los péptidos oligo-tirosina tales como Tyr-Tyr que tienen actividad inhibidora de enzima convertidora de angiotensina I pueden ser sintetizados por una reacción catalizada por quimotripsina α con N-Ac-Tyr-OEt y Tyr-OEt o Tyr-NH_2 como sustancias de inicio. El análisis cinético mostró que los productos asumidos, N-Ac-Tyr-Tyr-OEt o N-Ac-Tyr-Tyr-NH_2 no se hidrolizan para dar el Tyr-Tyr deseado. No hay ninguna descripción o informe sobre el uso de la composición que comprende derivados de N-acildipéptido de la presente invención. FR2894144A1 describe un dipéptido acilado en N-terminal que tiene la secuencia Tyr-Arg para uso en un método de tratamiento de eczema, picazón, psoriasis o dermatitis por administración tópica a la piel. M Akamatsu et al, J. PHARMACEUTICAL SCI, 83 (7), 1994, 1026-1033 da a conocer el péptido Ac-Val-Ala-NH_2 y M ROSARIA RELLA et al, J ORG CHEM, 72 (2), 2007, 525- 531 describe el péptido Ac-Val-Ala-OMe. Sin embargo, no hay revelación en los dos últimos documentos con respecto al uso médico potencial de los péptidos.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto en la presente invención que las composiciones que comprenden los derivados de N-Acildipeptida son terapéuticamente eficaces para la administración tópica o sistémica para aliviar o mejorar afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas o síndromes asociados con el sistema cutáneo.

Las realizaciones de la invención son:

1. Una composición para uso en un método de tratamiento de eccema, prurito, prurito, psoriasis o dermatitis por administración tópica a la piel, donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido que tiene la siguiente fórmula genérica (I):

$$R_1\text{-AAB-AAC-}R_2 \qquad \text{Fórmula (I)}$$

o un isómero o sal del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéutico o cosméticamente aceptable, en el que R_1 es un radical que tiene hasta 19 átomos de carbono acilo; AAB es valina y AAC es alanina; R_2 es OR_3, NHR_4 o $NHNHR_5$; R_3 es H, un grupo alquilo, aralquilo o radical que tiene hasta 19 átomos de carbono arilo; y R_4 o R_5 es independientemente H, OH, un alquilo, aralquilo, o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

2. La composición para el uso del punto 1, donde el derivado de dipéptido se selecciona del grupo que consiste en N- Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala- NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH_2, y N-Pr-Val-Ala-OH.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN.

La discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que ha sido incluida en la presente memoria descriptiva es para el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. Tal discusión no es una admisión de que alguna o todas estas cuestiones formen parte del estado de la técnica con respecto a cualquier invención revelada o reivindicada.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. De lo contrario, ciertos términos usados en la presente memoria tienen los significados expuestos en la memoria descriptiva. Todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia como si se exponen plenamente en este documento. Debe tenerse en cuenta que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" Incluyen referencia

plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El conocimiento común o ciertas terminologías científicas y médicas se pueden encontrar fácilmente a través de Internet, los libros de texto de química, bioquímica, química medicinal, farmacología, dermatología y medicina general. Los siguientes son algunos ejemplos. Robert K. Murray et al. Eds "Harper's Illustrated Biochemistry" 26º edn. Vol. I-II, McGraw Hill, 2003. Laurence L. Brunton et al. Eds "Goodman & Gilman's The Farmacological Basis of Therapeutics", 12ª edición. McGraw Hill Medical, 2011. Klaus Wolff et al. Eds "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine" 7th edn. Vol. I-II, McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008. Tony Burns et al. Eds "Rook's Textbook of Dermatology" 8vo edn. Vol. I-IV, Wiley-Blackwell, 2010. Anthony S. Fauci y col. Eds "Harrison's Principles of Internal Medicine" 17o edn, McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008.

Un aminoácido es un ácido orgánico que tiene uno o más de un alcalino radical tal como amino, guanidino, imino, o un radical de hidrazina unidos en cualquier átomo de carbono distinto de un carbono. Hay 20 aminoácidos comunes que están representados por nombres químicos, como "glicina", o símbolos abreviados como tres letras, "Gly" o una letra "G". En esta descripción, se utilizarán tres letras. Excepto la glicina, todos los otros aminoácidos comunes tienen estereoisómeros, es decir, enantiómeros, forma D o L. Los aminoácidos en la mayoría de los péptidos y proteínas naturales están todos en forma de L. Algunos aminoácidos en forma de D son producidos por microorganismos o están presentes en antibióticos, y tienen acciones inhibitorias o antagónicas. Por ejemplo, la D-alanina, el ácido D-aspártico y el ácido D-glutámico están presentes en las paredes celulares bacterianas, y el ácido D-glutámico, el ácido D-aspártico y la D-fenilalanina están presentes en el antibiótico bacitracina. Un aminoácido poco común es un aminoácido que no es un aminoácido común. Los ejemplos de aminoácidos no comunes incluyen, pero no se limitan a, alanina β y taurina. Los aminoácidos poco comunes pueden existir en forma D o L.

Los símbolos de tres letras utilizados para los 20 aminoácidos comunes son los siguientes: alanina (Ala), arginina (Arg), ácido aspártico (Asp), asparagina (Asn), cisteína (Cys), glicina (Gly), glutámico (Glu), glutamina (Gln), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Fe), prolina (Pro) Treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). en esta descripción, no todos los aminoácidos comunes pueden incluirse en los derivados de N-acildipéptido de la presente invención.

Los símbolos de letra utilizados para los aminoácidos poco comunes son como sigue: β-alanina (ßAla), ácido 4-aminobenzoico (Abz), ácido aminobutanoico (Aba), ácido γ-aminobutanoico (Gaba), ácido β-aminoisobutanoico (Baia), ácido 5-aminolevulínico (All), aliina (Ali), ácido aminoadípico (Aaa), ácido aminopimélico (Apa), 3-aminotirosina (Atyr), canavanina (Cav), canalina (Can), ciliatina (CIL), ácido cisteico (Cya), ácido sulfínico de cisteína (Csa), citrulina (Cit), creatina (Cre), creatinina (Crn), ácido 2,3-diaminosuccínico (Dsa), ácido 2,4-diaminobutanoico (Dba), Ácido 3-diaminopropanoico (Dpa), 3,4-dihidroxifenilalanina (Dopa), 3,5-diyodotrosina (Dtyr), homoarginina (Har), homoserina (Hser), homocisteína (Hcys), homocitrulina hidroxilisina (HLys), 4-hidroxiprolina (hPro), ácido 2-hidroxi-4-aminobutanoico (Haba), ácido 3-hidroxi-4-aminobutanoico (Hyba), 4-hidroxiornitina (Horn), ácido 4-hidroxiaspártico (cerrojo), 4-hidroxifenilo-glicina (HPG), 3-iodotirosina-(Ityr), lantionina (LAN), β-lisina (βLys), α-metilalanina (Mala), ácido β-Metilaspártico (Mas), 4-metilprolina (Mpro), 2-metilserina (MSER), N-metilhistidina (mhis), ornitina (Orn), fenilglicina (pGly), 3-fenilserina (Pser), sarcosina (Sar), S-alilo-cisteína (Sac), teanina (The), tiroxina (Thy), 3,5,3'-triyodotironina (Tth) y taurina (Tau). en esta descripción, no todos los aminoácidos infrecuentes pueden incluirse en los derivados N-acildipéptidos de la presente invención.

Los términos y abreviaturas que se pueden utilizar son los siguientes: Acetilo, Ac; Benzoilo, Bz; Bencilo, Bzl; Difenilmetilo, Dpm; Éster bencílico, OBzl; Benciloxicarbonilo, Z; Éster t-butílico, OtBu; t-butilo, tBu; Éster etílico, OEt; Formyl, For; Éster hexílico, OHex; Metilo éster, OMe; Propanoilo, Pr; Piroglutamilo, Pyro; Fenilacetilo, PhAc; Y tritilo, Trt.

Un enlace peptídico, C(=O) NH, es un enlace covalente formado entre dos moléculas de ácido amino cuando el grupo carboxilo en un aminoácido reacciona con el grupo amino del otro aminoácido en una reacción de síntesis de la deshidratación. Un dipéptido es un péptido que contiene dos residuos de aminoácidos. Teóricamente, se pueden formar 400 dipeptidos diferentes a partir de 20 aminoácidos comunes,
Y se pueden formar más de 5.000 dipeptidos diferentes a partir de los aminoácidos comunes y poco comunes. Los dipeptidos pueden modificarse adicionalmente mediante sustituciones, etc. Cada dipéptido puede tener diferentes propiedades químicas y físicas, y puede tener diferentes acciones biológicas y farmacológicas.

Cuando un grupo particular está "sustituido", ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, de manera independiente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes o restos de aminoácidos en un péptido, el término "independientemente" significa que cuando son posibles más de uno de tales sustituyentes o restos de aminoácidos, tales sustituyentes o residuos de aminoácidos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, a quien va a ser o ha sido administrado compuestos o

formulaciones tópicas de acuerdo con realizaciones de la invención. El término "mamífero" tal como se utiliza en la presente memoria, abarca cualquier mamífero. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., más preferiblemente un ser humano.

En una realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora, profilaxis, o la reversión de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible del mismo. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de al menos un parámetro físico mensurable relacionado con la enfermedad o trastorno que se está tratando, no necesariamente perceptible en o por el mamífero. En otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir o retardar la progresión de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico o ambos. En aún otra realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno.

En ciertas realizaciones, los compuestos de interés se administran como una medida preventiva. Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de una realización de la presente invención significa la cantidad del compuesto que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para ser utilizado en la presente invención puede variar con factores, tales como el sujeto particular, por ejemplo, edad, dieta, salud, etc., gravedad y complicaciones y los tipos del síntoma o trastorno que se pretende tratar o prevenir, la formulación utilizada, etc.

Según la presente invención, el derivado N-Acildipeptida de la presente invención está representado por la siguiente fórmula genérica (I):

R_1-AAB-AAC-R_2 Fórmula (I)

o un isómero o sal del mismo, en el que R_1 es un radical que tiene hasta 19 átomos de carbono acilo; AAB es valina; AAC es alamina; R_2 es OR_3, NHR_4 o $NHNHR_5$; R_3 es H, un grupo alquilo, aralquilo o radical que tiene hasta 19 átomos de carbono arilo; R_4 o R_5 es independientemente H, OH, un grupo alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; una cadena lateral de cada uno de AAB y AAC opcional e independientemente tiene un extra funcional radical seleccionado del grupo que consiste en OH, SH, $NHCONH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, NH_2, COOH, $CONH_2$, imidazolilo, pirrolidinilo y Indolilo; y la H o OH de la adicional radical funcional está opcionalmente sustituido por NH_2, un acilo, alquilo, aralquilo o radical que tiene hasta arilo a 19 átomos de carbono. Un radical acilo típico incluye, pero no se limita a, acetilo (Ac), propanoílo (Pr), o benzoílo (Bz). Un grupo típico unido al residuo de aminoácido carboxilo terminal incluye, pero no limita a, OH, OEt, NH_2, NHOH, o $NHNH_2$.

Derivados de N-Acildipeptida ilustrados en el presente documento se pueden dividir de acuerdo con el aminoácido carboxilo terminal, que incluyen, pero no se limitan a los siguientes derivados de N-Acildipeptida:

1. Derivados de N-acetildipéptido

(a) Derivados de N-acetilo alanina de dipéptidos, incluyendo, pero no limitado a: N-Ac-Ala-Ala-OH, N-Ac-Ala-Ala-OEt, N- Ac-Ala-Ala-NH_2, N- Ac-Glu-Ala-OH, N-Ac-Glu-Ala-NH_2, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-Ile-Ala-NH_2, N-Ac-Leu-Ala-OH, N-Ac-Leu-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Glu-Ala-NH_2, N-Ac-Cys-Ala -NH_2, N-Ac-dopa Ala-NH_2.
(b) Derivados de glicina de dipéptidos N-acetilo, incluyendo, pero no limitado a: N-Ac- β Ala-Gly-NH_2, N-Ac-Asn-Gly-NH_2, N-Ac-Abz-Gly-NH_2, N-Ac-Cys-Gly-NH_2, N-Ac-Gaba-Gly-NH_2, N-Ac-Gly-Gly-NH_2, N-Ac-Gln-Gly-NH_2, N-Ac-Su-Gly-NH_2, N-Ac-Ile-Gly-NH_2, N-Ac-Ile-Gly-OH, N-Ac-Leu-Gly-NH_2, N-Ac-Leu-Gly-OH, N Ac-Pro-Gly-NH_2, N-Ac-Ser-Gly-NH_2, N-Ac-Ty r-Gly-NH_2, N-Ac-Val-Gly-NH_2, N-Ac-Val- Gly - OH.
(c) Derivados de N-acetilo tirosina de dipéptidos, incluyendo, pero no limitado a: N-Ac-Cys-Tyr-NH_2, N-Ac-Dopa-Tyr- NH_2, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Tyr-NH_2, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Tyr-OEt, N-Ac-Hpg-Tyr-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-OH, N-Ac-Tyr Tyr-OEt, N-Ac-Tyr-Tyr-NH_2, N-Ac-Ile-Tyr-OH, N-Ac-Ile-Tyr-NH_2, N-Ac-Leu-Tyr-OH, N-Ac Leu-Tyr-NH_2, N- Ac-Val-Tyr-OH, N-Ac-Val-Tyr-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-$NHNH_2$, N-Ac-Tyr-Tyr-NHNHAc.
(d) Otros derivados N-Acildipeptida, incluyendo, pero no limitado a: N-Ac-Arg-Cre-NH_2, N-Ac-Cre-Cre-NH_2, N-Ac-Cre-Cre-OH, N-Ac-Ser-Cre-NH_2, N-Ac-Tyr-Cre-NH_2, N-Ac-Cre-Tyr-NH_2, N-Ac-Cre-Ala-NH_2, N-Ac-Cys-Cys-NH_2, N-Ac-Cys-Cys-OH, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Cys-OH, N,O,O’-Tri-Ac-Dopa-Cys-NH_2, N-Ac-Cys-O, O'-di-Ac-Dopa-OH, N-Ac-Cys-O, O'-di-Ac-Dopa-OEt, N-Ac-Dopa-Dopa-NH_2, N-Ac Tyr-Dopa-NH_2, N-Ac-Glu-Glu-NH_2, N-Ac-ßAla-His-NH_2, N,N'-Di-Ac- ßAla-His-NH_2, N-Ac- ßAla-1-mhis-NH_2, N-Ac-Ala-Ile-NH_2, N-Ac-Ile-Ile- NH_2, N-Ac-Asp-Glu-NH_2, N-Ac-Gly Gln-NH_2, NZ-Tyr-Gly-NH_2, N-Ac-Gaba-His-NH_2, N-Ac-Leu-Leu-NH_2, N-Ac-Gly-Ile-NH_2, N-Ac-Tyr-Hpg-

NH_2, N-Ac- ßAla-His-OEt, N-Ac-Fe-Fe-NH_2, N-Ac-Trp-Trp-NH_2, N-Ac-Pgly- Pgly- NH_2, N-Ac-Hpg-Hpg-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-NHOH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Ac-Glu-Lys-NH_2 y N-Ac- Gln Lys-NH_2.

2. Derivados de N-propanoildipeptido.

(a) Derivados de dipéptidos de alanina de N-propanoílo, incluyendo, pero sin limitación: N-Pr-Ala-Ala-OH, N-Pr-Ala-Ala-OEt, N-Pr-Ala-Aña-NH_2, N-Pr-Ile-Ala-OH, N-Pr-Ile-Ala-NH_2, N-Pr-Leu-Ala-OH, N-Pr-Leu-Ala- NH_2, N-Pr-Val-Ala-OH, N-Pr-Val-Ala-NH_2, N-Pr-Glu-Ala-NH_2.
(b) Derivados de dipéptidos de glicina de N-propanoílo, incluyendo, pero no limitado a: N-Pr-Gly-Gly-OH, N-Pr-Gly-Gly-OEt, N-Pr-Gly-Gly-NH_2, N- Pr-Ala-Gly-NH_2, N-Pr- ßAla-Gly-NH_2, N-Pr-Asn-Gly-NH_2, N-Pr-Cys-Gly-NH_2, N-Pr-Gln-Gly-NH_2, N-Pr-Gaba-Gly-NH_2, N-Pr-His-Gly-NH_2, N-Pr-Ile-Gly-OH, N-Pr-Ile-Gly-NH_2, N- Pr-Leu-Gly-OH, N-Pr- Leu-Gly-NH_2, N-Pr-Pro-Gly-NH_2, N-Pr-Ser-Gly-NH_2, N-Pr-Tyr-Gly-NH_2, N-Pr-Val-Gly-OH, N-Pr-Val-Gly-NH_2.
(c) Derivados de dipéptidos de tirosina de N-propanoílo, incluyendo, pero no limitado a: N-Pr-Tyr-Tyr-OH, N-Pr-Tyr-Tyr-OEt, N-Pr-Tyr-Tyr-NH_2, N-Pr-Ile-Tyr-OH, N-Pr-Ile-Tyr-NH_2, N-Pr-Leu-Tyr-OH, N-Pr-Leu-Tyr-NH_2, N-Pr-Val-Tyr-OH, N-Pr-Val-Tyr-NH_2, N-Pr-Tyr-Tyr-$NHNH_2$, N-Pr-Tyr-Tyr-NHNHPr, N-Pr-Dopa-Tyr-NH_2, N-Pr-Cys-Tyr-NH_2.
(d) Otros derivados de N-propanoildipeptida, incluyendo, pero no limitado a: N-Pr-Glu-Glu-OH, N-Pr-Glu-Glu-OEt, N-Pr-Glu-Glu-NH_2, N-Pr Glu-Ala-OH, N-Pr-Glu-Ala-NH_2, N-Pr- ßAla-His-NH_2, N-Pr-ßAla-1-mhis-NH_2, N-Pr-Ala-Ile-NH_2, N-Pr-Asp-Glu-NH_2, N-Pr-Gly-G In-NH_2, N-Pr-Gaba-His-NH_2, N-Pr-Leu-Leu-OH, N Pr-Leu-Leu-OEt, N-Pr-Leu-Leu-NH_2, N-Pr-Gly-Ile-NH_2, N-Pr-Ile-Ile-OH, N-Pr-Ile-Ile-NH_2, N-Pr-ßAla-His-OEt, N-Pr-Cys-Cys-NH_2, N-Pr-Dopa-Dopa-NH_2, N-Pr-Dopa-Cys-NH_2, N-Pr- Cys-Dopa-NH_2, N-Pr-Fe-Fe-NH_2, N-Pr-Trp Trp-NH_2, N-Pr-Glu-Lys-NH_2 y N-Pr-Gln-Lys-NH_2.

Derivados de dipéptidos bioactivos ilustrados pueden ser seleccionados del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH_2, N-Ac-Leu-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Cys-Cys-NH_2, N-Ac-Tyr-Cys-NH_2, N-Ac-Dopa-Dopa-NH_2, N-Ac-Ile-Gly-NH_2, N-Ac-Leu-Gly-NH_2, N-Ac-Val-Gly-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-NH_2, N-Ac-Cys-Tyr-NH_2, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-Leu-Ala N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Cys-Cys-OH, N-Ac-Tyr-Cys-OH, N-Ac-Dopa-Dopa-OH, N-Ac-Ile-Gly OH, N-Ac-Leu-Gly-OH, N-Ac-Val-Gly-OH, N-Ac-Tyr-Tyr-OH, N-Ac-Cys-Tyr-OH, N-Pr-Ile-Ala-NH_2, N-Pr-Leu-Ala-NH_2, N-Pr-Val-Ala-NH_2, N-Pr-Cys-Cys-NH_2, N-Pr-Tyr-Cys-NH_2, N-Pr-Dopa-Dopa-NH_2, N-Pr-Ile-Gly-NH_2, N-Pr-Leu-Gly-NH_2, N-Pr-Val-Gly-NH_2, N-Pr-Tyr-Tyr-NH_2, N-Pr-Cys-Tyr-NH_2, N-Pr-Ile-Ala-OH, N-Pr-Leu-Ala-OH, N-Pr-Val-Ala-OH, N-Pr-Cys-Cys-OH, N-Pr-Tyr-Cys-OH, N-Pr-Dopa-Dopa-OH, N-Pr-Ile-Gly-OH, N-Pr-Leu-Gly-OH, N-Pr-Val-Cys-OH, N-Pr-Tyr-Tyr-OH, y N-Pr-Cys-Tyr-OH.

Derivados de dipéptidos bioactivos ilustrados pueden ser seleccionados del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH_2, N-Ac-Leu-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Cys-Cys-NH_2, N-Ac-Tyr-Cys-NH_2, N-Ac-Dopa-Dopa-NH_2, N-Ac-Ile-Gly-NH_2, N-Ac-Leu-Gly-NH_2, N-Ac-Val-Gly-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-NH_2, N-Ac-Cys-Tyr-NH_2, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Cys-Cys-OH, N-Ac-Tyr-Cys-OH, N-Ac-Dopa-Dopa-OH, N-Ac- Ile-Gly-OH, N-Ac-Leu-Gly-OH, N-Ac-Val-Gly-OH, N-Ac-Tyr-Tyr-OH y N-Ac-Cys-Tyr-OH.

Derivados de dipéptidos ilustrados pueden ser seleccionados del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH_2, N-Ac-Leu-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Cys-Cys-NH_2, N-Ac-Tyr-Cys-NH_2, N-Ac-Dopa-Dopa-NH_2, N-Ac-Ile-Gly-NH_2, N-Ac-Leu- Gly-NH_2, N-Ac-Val-Gly-NH_2, N-Ac-Tyr-Tyr-NH_2 y N-Ac-Cys-Tyr-NH_2.

Derivados de N-Acildipeptida de acuerdo con realizaciones de la presente invención se pueden preparar por cualquier método conocido por los expertos en la técnica en vista de la presente descripción.

Propiedades químicas y físicas, funciones biológicas y efectos terapéuticos de un péptido dependen exclusivamente de la naturaleza y la secuencia de residuos de aminoácidos, y diferentes residuos de aminoácidos o una secuencia de aminoácidos diferente puede dar lugar a un péptido completamente diferente. Además de las propiedades químicas y físicas, las funciones biológicas y los efectos terapéuticos de un péptido también se cambian cuando los grupos funcionales de dicho péptido se modifican por sustitución. En la mayoría de los casos, el derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención tiene propiedades químicas y físicas diferentes y mucho mejoradas, funciones biológicas y efectos terapéuticos en comparación con un péptido no modificado.

Un péptido es por lo general una sustancia anfótera, que tiene cargas positivas y negativas en la misma molécula. Un péptido normalmente no puede penetrar en la piel en aplicación tópica debido a la capa de estrato córneo duro que actúa como una barrera de permeación. En general, una sustancia iónica o cualquier sustancia con un peso molecular de más de 800 daltons no puede penetrar fácilmente en la piel intacta. Los derivados N-acildipéptidos de la presente invención tienen el radical alcalino tal como un grupo amino modificado por acilación, de modo que ya no son anfóteros por naturaleza y son fácilmente biodisponibles para la penetración y/o distribución a tejidos o sitios diana para acciones farmacológicas por administración tópica o sistémica.

Otro aspecto general de la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad, síntoma o síndrome asociado con inmunes, tumores, cánceres, nervioso, vascular, musculoesquelético, sistema cutáneo, u otros tejidos y sistemas en un sujeto en necesidad del tratamiento. El método comprende la administración tópica o sistémica al sujeto de una composición que comprende una cantidad

terapéuticamente eficaz de un derivado N-acildipéptido de acuerdo con una realización de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente o cosméticamente aceptable.

Afecciones, trastornos, síntomas y síndromes asociados con los tumores y cánceres (A), el sistema vascular (B) del sistema inmune, (C) del sistema nervioso, (D), (E) sistema musculoesquelético, (F) sistema cutáneo, y (G) otros tejidos o sistemas que se pueden tratar se ilustran del siguiente modo.

(A) Tumores y Cánceres

El cáncer es una proliferación no regulada de células debido a la pérdida de controles normales, resultando en un crecimiento anormal, falta de diferenciación, invasión de tejido local, y, a menudo, la metástasis. El tumor es un crecimiento anormal de células o tejidos que pueden ser benignos o malignos. Los tumores o cánceres que pueden tratarse con una composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, queratosis actínica, cáncer adrenal, carcinoma basocelular, cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de esófago, Cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, leucemia, carcinoma de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de recto, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer testicular, cáncer tiroideo y cáncer uterino. El cáncer de mama con mayor frecuencia involucra células mamarias glandulares en los conductos o lóbulos, y puede invadir localmente y propagarse a través de los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo, luego a los pulmones, el hígado, los huesos, el cerebro y la piel. El carcinoma de pulmón es una causa principal de cáncer de pulmón con síntomas de tos, malestar o dolor en el pecho y pérdida de peso. El cáncer de hígado suele ser un carcinoma hepatocelular que a menudo resulta de cirrosis hepática. El cáncer de páncreas, principalmente adenocarcinoma ductal, tiene síntomas de pérdida de peso, dolor abdominal e ictericia. Los tumores cerebrales como gliomas, meduloblastomas y ependimomas pueden presentar síntomas de dolor de cabeza, dolor, edema, etc.

El desarrollo y crecimiento de tumores y cánceres puede ser debido al sistema inmune trastornado aunque los tumores o cánceres pueden ser causados por mutaciones.

(B) Sistema inmunitario

El sistema inmune, muy similar a órganos tales como el hígado, riñón y tiroides, se compone de células especializadas que desempeñan un papel vital en la defensa del huésped. Estas células incluyen leucocitos (glóbulos blancos) y células dendríticas. Los leucocitos se dividen en granulocitos (65%), gránulos específicos en el citoplasma tales como neutrófilos, eosinófilos y basófilos; y agranulocitos, no hay gránulos específicos en el citoplasma tales como linfocitos (25-35%) y monocitos (5-10%). Los linfocitos se subdividen en linfocitos B (producción de anticuerpos) y linfocitos T (agente extraño y destrucción de tejidos). Los monocitos pueden migrar de la sangre al tejido y convertirse en un macrófago. La célula dendríca se deriva de la médula ósea y es crítica en la activación y cebado del linfocito.

El sistema inmunológico trastornado puede causar los siguientes trastornos:

(1) Enfermedades reumáticas, del tejido conectivo o del colágeno. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilartritis soronegativas (espondilitis anquilosante), síndrome de Sjogren (queratoconjuntivitis sicca, xerostomía), esclerosis sistémica, polimiositis y dermatomiositis.
(2) Enfermedades endocrinas autoinmunes. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune tal como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison.
(3) Enfermedades del hígado. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, cirrosis biliar, hepatitis viral incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C.
(4) Enfermedades gastrointestinales. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastorno de la mucosa, gastritis atrófica, anemia perniciosa, enfermedad inflamatoria intestinal y reacciones alérgicas a los alimentos.
(5) Nefritis y vasculitis mediadas por inmunidad. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica y crioglobulinanemia.
(6) Enfermedades de la piel mediadas por inmunidad. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, vitiligo, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar y penfigo foliáceo.
(7) Enfermedades inmunomediadas del sistema nervioso y del ojo. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de hombre tieso, queratitis, queratoconjuntivitis sicca, escleritis, episcleritis y uveítis.
(8) Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH es un miembro de la familia de retrovirus, con un genoma de ARN monocatenario. Dicho genoma de ARN puede codificar la enzima transcriptasa inversa, capaz de transcribir ARN viral en ADN, y permitir que el virus se integre en el genoma de la célula huésped. Durante la etapa inicial de la infección, el virus apunta a los linfocitos T CD4 de memoria como un receptor, y agota las células T CD4 de los ganglios linfáticos intestinales y periféricos. La inmunidad de los linfocitos B, las células dendríticas y los macrófagos también se debilitan. La vacuna sigue

siendo la mejor esperanza para controlar la infección por el VIH, sin embargo, existen numerosos problemas que deben resolverse para una inmunización eficaz, barata y segura contra la infección por el VIH. Los desafíos son: (a) que el virus puede sobrevivir y ser transmitido dentro de un huésped y entre los huéspedes en forma extracelular, como partículas de virus transmitidas por la sangre, y también en forma intracelular ocultos dentro de células huésped infectadas, (b) el virus copia su genoma en células huesped y vacuna de virus atenuado vivo puede suponer un problema de seguridad, (c) el virus tiene múltiples cepas y una mutabilidad muy alta que es desafiante para una vacuna usando secuencias de virus fijas, y puede no ser eficaz para otras cepas, (d) no existe un modelo animal pequeño existente para la infección por VIH y los estudios de eficacia realizados para primates no humanos son bastante caros.

Otro sistema inmune perturbado también puede implicar el crecimiento y la diseminación (metástasis) de los tumores y cánceres.

(C) Sistema Nervioso

Las afecciones, trastornos, síntomas y síndromes asociados con el sistema nervioso incluyen, pero no se limitan a, las siguientes condiciones o trastornos, que puede presentar la forma indicada, o de otro modo: (1) enfermedad demencia y de Alzheimer: progresiva pérdida de memoria, encogimiento y atrofia de la corteza cerebral, los ovillos de fibras en las células nerviosas, las placas seniles de β-amiloide, disminución de la enzima colina acetiltransferasa; (2) síndrome del túnel carpiano: debilidad, dolor, hormigueo, entumecimiento, ardor en la palma y los dedos; (3) encefalitis: inflamación del cerebro; (4) cefalea: migraña, expansión de los vasos sanguíneos que presionan sobre los nervios o bloqueo de la constricción del suministro de sangre, inflamación, contracción muscular a la cara, el cuello o el cuero cabelludo; (5) meningitis: infección del líquido cefalorraquídeo y meninges; (6) neuralgia: dolor nervioso, neuropatía periférica, ciática, culebrilla, neuralgia del trigémino; (7) enfermedad de Parkinson: temblores en miembros, rigidez muscular; (8) amnesia: pérdida de memoria e incapacidad para formar nueva memoria; y (9) otros, tales como ataxia, parálisis de Bell, epilepsia, esclerosis múltiple, miastenia gravis, narcolepsia, parálisis y rabia.

La enfermedad de Alzheimer provoca un deterioro cognitivo progresivo y se caracteriza por placas seniles de β-depósitos de amiloide, ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral y la materia gris subcortical, y en la actualidad no existe una cura.

La enfermedad de Parkinson es un sistema idiopático, lentamente progresivo y trastorno degenerativo nervioso central (SNC) caracterizado por temblor en reposo, rigidez muscular, lento y disminución del movimiento, y la inestabilidad postural, y actualmente no hay cura.

(D) Sistema vascular

Las condiciones vasculares, reacciones y trastornos que se pueden tratar con una composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acantosis nigricans, acrocianosis, queilitis actínica, prurigo actínico, dermatitis, dermatosis, dermografismo, dishidrosis, erupciones de drogas, inflamación o eczema, eritema migratorio, eritrocianosis, eritromelalgia, hemorragia familiar, reacción histamínica, lesiones inflamatorias papulares y pustulosas, liquen plano, lupus eritematoso, micosis fungoide, neurodermatitis, neuropéptidos y reacciones neurovasculares, parapsoriasis, perniosis, foto-alergia, fotoreacción, fotosensibilidad, pitiriasis rosada, pitiriasis rubra pilaris, erupción polimórfica de la luz, psoriasis, rinofima, rosácea, esclerosis, nevus de araña, trastornos de las células T, telangiectasia, venas varicosas, urticaria, dilatación vascular y otras reacciones vasculares.

(E) Sistema Musculoesquelético

Las condiciones o anormalidades de sistema músculo-esquelético incluyen, pero no se limitan a, las siguientes condiciones o trastornos, que pueden presentarse, como se indica, o de otra manera: (1) la osteoporosis: la reducción de calcio en los huesos que conduce a hueso delgado y el hueso susceptible de fracturar (2) osteoartritis: inflamación del cartílago articular que provoca hinchazón y dolor; (3) artritis reumatoide: inflamación de la sinovia y destrucción del cartílago, daño al corazón, pulmones, nervios y ojos; (4) espondilitis anquilosante: artritis que afecta las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral con inflamación e inmovilidad; (5) bursitis: inflamación de la bursa; (6) tendinitis: inflamación del tendón; (7) gota: artritis aguda recurrente por depósito de ácido úrico; y (8) específicamente, dolor de cuello, hombro, codo, muñeca, espalda baja, cadera, rodilla y tobillo, inflamación y artritis.

(F) Sistema Cutáneo y Otros

Condiciones y trastornos cosméticos, dermatológicos y otros del sistema cutáneo que pueden ser tratados con una composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones, tejido cutáneo trastornado o trastornado o mucocutáneo relevante para la piel, las uñas y el pelo; mucosa oral, vaginal y anal; queratinización alterada; inflamación; cambios asociados con el envejecimiento intrínseco y extrínseco, y otros que pueden o no estar relacionados con sistema cutáneo. Las manifestaciones incluyen, pero no se limitan a, la piel grasa; acné;

rosácea; manchas de la edad; piel manchada; manchas; celulitis; dermatosis; dermatitis; la piel, las uñas y el cabello infecciones; caspa; sequedad o aflojamiento de la piel, las uñas y el cabello; xerosis; inflamación, o eczema; elastosis; herpes; hiperqueratosis; piel hiperpigmentada; ictiosis; queratosis; lentigos; melasmas; piel moteada; pseudofoliculitis de la barba; fotoenvejecimiento y fotodaño; prurito; psoriasis; líneas de la piel; estrías; adelgazamiento de la piel, placa de uñas y cabello; verrugas; arrugas; enfermedad oral o goma de mascar; mucosa irritada, inflamada, roja, insalubre, dañada o anormal, piel, pelo, uñas, fosa nasal, canal del oído, condiciones anales o vaginales; desglose, la síntesis o la reparación de componentes dérmicos defectuosos; síntesis anómala o reducida de colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglicanos y elastina, así como los niveles disminuidos de tales componentes en la dermis; tono desigual de la piel; superficie irregular y rugosa de la piel, las uñas y el cabello; pérdida o reducción de la resiliencia de la piel, uñas y cabello, elasticidad y retroceso; laxitud; falta de la piel, uñas y lubricantes de pelo y brillo; fragilidad y división de las uñas y el cabello; piel amarillenta; piel reactiva, irritante o telangiectática; y sin brillo y piel, uñas y cabello de aspecto opaco y viejo. Además, la composición de la presente invención se puede utilizar para el cuidado general de la piel, las uñas y el cabello; para mejorar la textura de la piel y los poros, la descamación y enrojecimiento; para hacer la piel suave, lisa, fresca, equilibrada, visiblemente clara, incluso tonificada y más brillante; para aumentar la plenitud de la piel y la gordura; y para la lejía y el aligeramiento de la piel y la cicatrización de heridas; para reducir o prevenir la sudoración o transpiración de la axila, la ingle, palma, o de otras partes del cuerpo.

Infecciones de la piel, uñas y cabello pueden ser causadas por microorganismos que incluyen bacterias, hongos, levaduras, mohos, parásitos y virus. Más específicamente, las infecciones bacterianas pueden causar tricomicosis axillaris, queratolisis sin hueso, eritrasma, impétigo, ectima, furunculosis (forúnculos), carbunclo, síndrome de escaldado de la piel, síndrome de choque tóxico, erisipela, celulitis, fascitis necrotizante, erisipeloide, enfermedad por arañazo de gato (*Rochalimaea henselae)*, sífilis, enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi),* ántrax cutáneo *(Bacillus anthracis),* septicemia gonocócica, inoculación de tuberculosis, escrofuloderma, tuberculides, eritema indurado, la lepra *(Mycobacterium leprae),* leishmaniasis y paroniquia aguda. Las infecciones virales pueden causar verrugas virales (virus del papiloma humano), varicela (varicela), herpes zoster (varicela-zoster), herpes simplex (herpesvirus hominis), molusco contagioso, orf, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, virus de la inmunodeficiencia humana, el VIH), herpangina, síndrome de nodo linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki), síndrome de Gianotti-Crosti (virus de la hepatitis B), el sarampión, la rubéola y eritema infeccioso. Las infecciones por hongos pueden causar la tiña, la tinaa pedis (pie de atleta), tiña unguis (infección de la uña), manos de tiña, ingle de tiña, tronco de tiña y las extremidades, tiña de cabeza (cuero cabelludo), candidiasis oral, intertrigo candida, candidiasis genital, paroniquia crónica, mucocutánea crónica candidiasis, pitiriasis versicolor, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, esporotricosis, actinomicosis y micetoma (pie madura).

(G) Otros tejidos o sistemas

Estas condiciones incluyen enfermedades y trastornos de la visión de los ojos, trastornos vocales, encías y la enfermedad periodontal, pérdida de la audición, disfunciones sexuales, el aumento deseado de mama y pene, y el aumento de la fuerza del cuerpo. Aparte de cataratas y glaucoma, los trastornos de la visión pueden ser debidos a la miopía (miopía) y la hipermetropía (hipermetropía). Una mayor fuerza de los músculos oculares extrínsecos e intrínsecos, junto con una mayor relajación de los nervios del ojo puede ayudar a mejorar las condiciones de la miopía y la hipermetropía.

La debilidad y la mala calidad de la voz pueden ser causadas por la mala función de laringe. La relajación de nervios laríngeos y el músculo laríngeo mejorado puede ayudar a mejorar la calidad y la fuerza de la voz.

La condición preferida o enfermedad a tratar de acuerdo con realizaciones de la presente invención se selecciona del grupo constituido por artritis, cáncer, inmune, infecciones, inflamación, musculus, los nervios, la piel, y la vasculatura.

La condición más preferida o enfermedad a tratar se selecciona del grupo que consiste en artritis, enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento de los cambios relacionados con la piel, manchas de la edad, cáncer de mama, celulitis, dermatitis, dermatosis, piel seca, eczema, prurito, infecciones, inflamación, trastorno de las articulaciones, la piel moteada, trastorno muscular, dolor, enfermedad de Parkinson, fotoenvejecimiento, psoriasis, rosácea, estrías, venas varicosas, las infecciones virales, las arrugas, para aclarar la piel, para mejorar la fuerza muscular, y para reducir o evitar la sudoración o transpiración de la axila, la ingle, palma, o de otras partes del cuerpo.

La condición más preferida o enfermedad a tratar se selecciona del grupo que consiste en artritis, el envejecimiento de los cambios relacionados con la piel, manchas de la edad, celulitis, dermatitis, dermatosis, eczema, comezón, inflamación, trastorno de las articulaciones, piel moteada, la rosácea, estiramiento marcas, arrugas, para aclarar la piel, y para reducir o prevenir la sudoración o transpiración de la axila, la ingle, palma o de otras partes del cuerpo.

Funciones fisiológicas, acciones farmacológicas y efectos terapéuticos

Cuando se encuentra una sustancia para modular o normalizar ciertas funciones fisiológicas, las acciones farmacológicas resultantes pueden proporcionar amplios efectos terapéuticos sobre condiciones relacionadas, trastornos, enfermedades, síntomas y síndromes; simplemente descritos como "indicaciones relacionadas". Por lo tanto, las indicaciones relacionadas se pueden agrupar en una función fisiológica sola del siguiente modo.

(1) Queratinización perturbada (DK). Muchos trastornos de la piel tales como piel seca, ictiosis, callosidades, queratosis y el acné (iniciada por la formación de puntos negros) se deben a la queratinización alterada (formación anormal o perturbada de la piel). Cuando una sustancia se descubrió para modular o normalizar la queratinización, la sustancia se espera o se predice para mejorar esas condiciones o trastornos que son causados por una causa común de queratinización alterada razonable. Por lo tanto, queratinización perturbada cubre, pero no se limita a la piel seca; sequedad o aflojamiento de la piel, las uñas y el cabello; xerosis; ictiosis; callos; queratosis; acné; rosácea; piel manchada; caspa; tono desigual de la piel; superficie irregular y rugosa de la piel; textura de la piel anormal y poros; descamación y enrojecimiento; y para mejorar o hacer que la piel sea suave, lisa, fresca, equilibrada, o visiblemente clara.

(2) Envejecimiento de los cambios relacionados con la piel, las uñas y el cabello (AG). en "Rook's Textbook of Dermatology" por Burns et al. Wiley-Blackwell, 2010, Vol.1, página 8.22 en "The ageing skin", se describe que "la formación de arrugas de la piel envejecida es casi en su totalidad el resultado de cambios en la dermis". De hecho, el envejecimiento de la piel, incluyendo arrugas es debido principalmente a la progresiva degeneración de componentes dérmicos; a saber, los glicosaminoglicanos (GAGs), el colágeno y las fibras elásticas de la dermis. en una publicación por Ditre et al. J. Amer Acad Dermatol, 1996, páginas 187-195, en "Effects of 〈-hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study", estudios histológicos y ultraestructurales demuestran que el grosor de la piel o el aumento de la piel causado por la aplicación tópica de una sustancia resulta de una combinación de cambios epidérmicos y dérmicos. En cambios epidérmicos, la epidermis aumenta de espesor, y la pigmentación de la melanina muestra menos una formación de grumos de melanina que resulta en un color más claro de la piel y la mejora de manchas de la edad. En los cambios dérmicos, hay mayores cantidades de ambos glicosaminoglicanos (GAGs) y fibras de colágeno, y fibras elásticas tienden a ser más largas y más gruesas. Por lo tanto, cuando se encuentra una sustancia para rellenar o aumentar el grosor de la piel, se espera razonablemente o se predice que la sustancia mejore los cambios relacionados con el envejecimiento de la piel, incluyendo líneas finas, arrugas, fotoenvejecimiento, manchas de edad, manchas, piel hiperpigmentada, piel manchada, y para piel de aspecto más joven y aclaramiento de la piel. En general, cambios relacionados con el envejecimiento de la piel abarcan, por ejemplo, líneas finas; arrugas; manchas de la edad; manchas; celulitis; elastosis; lentigo; piel moteada; fotoenvejecimiento y fotodaño; estrías; adelgazamiento de piel, placa de uñas y cabello; verrugas; arrugas; desglose, la síntesis o la reparación de componentes dérmicos defectuosos; síntesis anómala o reducida de colágeno, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y elastina, así como los niveles disminuidos de tales componentes en la dermis; pérdida o reducción de la resiliencia de piel, uñas y cabello, elasticidad y capacidad de retroceso; laxitud; falta de la piel, lubricantes de uñas y pelo y brillo; fragilidad y división de las uñas y cabello; piel amarillenta; y sin brillo y piel oscura y de aspecto viejo, uñas y cabello, tono uniforme y brillante; para aumentar la plenitud de la piel y la gordura.

(3) Trastornos del sistema inmune e inflamación trastornada (DI). Los trastornos del sistema inmune trastornado o perturbado pueden causar inflamación, dolor, picor, hinchazón, edema, dermatitis, eczema, psoriasis, dermatosis, trastornos de las articulaciones, y artritis. Cuando se encuentra una sustancia para modular o normalizar las actividades de las células inmunes mediante la reducción de la inflamación, la sustancia se espera o se predice para mejorar las indicaciones o trastornos relacionados razonable.

Por lo tanto, los trastornos del sistema inmune trastornados abarcan, por ejemplo, trastornos inflamatorios; inflamación, dermatitis o eczema; psoriasis; dermatosis; articulaciones dolorosas; artritis; infecciones; diabetes de tipo 1; hepatitis viral; enfermedad inflamatoria intestinal; reacciones alimentarias alérgicas; nefritis; vasculitis; vitíligo; esclerosis múltiple; VIH y SIDA.

(4) tumores y cánceres (CA). La mayoría de los tumores y cánceres son causados por la proliferación no regulada de células debido a la pérdida de controles normales, resultando en un crecimiento anormal, falta de diferenciación, invasión de tejido local, y, a menudo, metastasis. Cuando una sustancia se encuentra para normalizar el control del crecimiento celular, la sustancia se espera o predice que mejoran o erradican la mayoría de los tipos de tumores y cánceres, incluyendo tumores de la piel y cánceres, cáncer de mama, carcinoma de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cánceres de colon, y tumores cerebrales.

Por lo tanto, los tumores y cánceres abarcan: cáncer adrenal, cáncer de ano, tumor cerebral y cáncer, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cánceres de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia, linfoma, pulmón cáncer, cáncer de hígado, cáncer de la cavidad oral, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, y cáncer uterino.

(5) Trastornos de los nervios (ND). El sistema nervioso es de inicio muy complejo desde el cerebro, y el control de casi todas las funciones corporales. Sólo las células muertas o tejidos muertos tales como uñas, cabello y estrato córneo no contienen fibras nerviosas. La pérdida o mal funcionamiento de las células nerviosas pueden resultar en varios trastornos de los nervios, los síntomas y síndromes.

Por lo tanto, los trastornos nerviosos abarcan: demencia, enfermedad de Alzheimer: la pérdida progresiva de la memoria, el síndrome del túnel carpiano, debilidad, dolor, hormigueo, entumecimiento, ardor en la palma y los

dedos, encefalitis, dolor de cabeza, migraña, meningitis, neuralgia, neuropatía periférica, ciática, la enfermedad, la amnesia, parálisis cerebral, epilepsia, esclerosis múltiple, parálisis de Bell de Parkinson y dolor de cabeza.

En vista de la presente descripción, los procedimientos estándar se pueden realizar para evaluar el efecto de la administración de una composición a un sujeto, permitiendo de este modo un experto en la técnica para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

El efecto beneficioso clínicamente observable puede ser una situación que, cuando una composición de la presente invención se administra a un sujeto después de que los síntomas a ser tratados son observables, se impide un mayor desarrollo o agravamiento de los síntomas, o el desarrollo en un grado menor que sin la administración de la composición especificada de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El efecto beneficioso clínicamente observable también puede ser que, cuando una composición de la presente invención se administra a un sujeto antes de ser observables los síntomas a ser tratados, se impide que los síntomas se produzcan o se produzcan en un grado menor que sin la administración de la composición de la presente invención.

En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de N-Acildipeptida reducirá un síndrome o condición de la incomodidad del sujeto a tratar por al menos aproximadamente 20%, por ejemplo, en al menos aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 100%.

En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de N-Acildipeptida evitará un síndrome o condición de la incomodidad del sujeto a tratar, o reducir la probabilidad de su aparición en al menos aproximadamente 20%, por ejemplo, en al menos aproximadamente 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, o aproximadamente 100%.

Las dosis y frecuencia de dosificación será determinada por un profesional médico entrenado dependiendo de la actividad de los compuestos utilizados, las características de la formulación tópica en particular, y la identidad y la gravedad del trastorno dermatológico tratado o prevenido.

Vías de administración y preparaciones generales

Otro aspecto general de la presente invención se refiere a una composición para la administración sistémica o tópica a un sujeto, la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de N-Acildipeptida de acuerdo con una realización de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente o cosméticamente aceptable portador. Composiciones de acuerdo con realizaciones de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada para la administración tópica o sistémica a un sujeto.

Las composiciones que comprenden un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se pueden administrar a un sujeto en necesidad por aplicación tópica, sistémica o otras rutas. La aplicación tópica incluye la piel, ojos, membranas mucosas de la conjuntiva, la nasofaringe, orofaringe, la vagina, la uretra, el recto y el ano. La administración sistémica incluye la administración oral (enteral) y las inyecciones parenterales. Las inyecciones parenterales incluyen inyección o infusión intravenosa, inyección intraarterial, inyección subcutánea, inyección intramuscular, y la inyección intra-articular. Otras vías de administración incluyen la administración sublingual, debajo de la lengua, de la mucosa oral sin pasar por la circulación portal, y la adsorción pulmonar por la inhalación y la absorción a través del tracto respiratorio.

Para la aplicación tópica, la composición que comprende un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se puede formular como solución, gel, loción, crema, aceite-en-agua, agua-en-aceite en emulsión, pomada, champú, aerosol, palo, polvo, máscara, almohadillas, enjuague bucal o lavado, gel vaginal o supositorios, gel rectal o supositorios, gel uretral o supositorios u otra forma aceptable para su uso en la piel, uñas, cabello, mucosa oral, mucosa vaginal o anal, la boca o gomas. La concentración de un ingrediente activo puede ser de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,9% en peso o volumen (composición de la solución) de la composición total, con una concentración preferida de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, y con la concentración más preferida de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso o en volumen (composición de la solución) de la composición total.

Una composición de gel típica se puede formular mediante la adición de un agente gelificante, tal como quitosano, metilo celulosa, celulosa de etilo, alcohol de polivinilo, policuaternios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero o glicirricinato amoniacal a una solución que comprende derivado de N-Acildipeptida. La concentración preferida del agente gelificante puede oscilar de 0,1 a 4 por ciento en peso de la composición total. En la preparación de champú, el derivado de N-Acildipeptida puede disolverse primero en agua o propilenglicol, y la solución así obtenida se puede mezclar con una base de champú. Las concentraciones del derivado de N-Acildipeptida utilizado en forma de gel o champú son los mismos como se describió anteriormente.

Para preparar una composición en solución, al menos un derivado dipéptido bioactivo de la presente

invención se disuelve en una solución preparada a partir de agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol, u otro disolvente tópicamente aceptable. Para preparar una composición tópica, un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se puede incorporar como una forma de polvo fino sin disolver, o primera disolución en agua, etanol, propilenglicol u otro disolvente, y la solución así obtenida se mezcla con una base tópicamente aceptable o vehículo incluyendo gel, loción, crema, emulsión, emulsión, pomada, champú, aerosol, barra, polvo, máscara, almohadillas, enjuague bucal de agua-en-aceite-en-agua o de lavado, gel vaginal o supositorios, y gel rectal o supositorios. Realizaciones contempladas de la presente invención incluyen intervalos de concentración de 0,001% a 0,01%, 0,01% a 0,1%, 0,1% a 0,2%, 0,2% a 0,3%, 0,3% a 0,4%, 0,4% a 0,5%, 0,5% a 0,6 %, 0,6% a 0,7%, 0,7% a 0,8%, 0,8% a 0,9%, 0,9% a 1%, 1% a 2%, 2% a 3%, 3% a 4%, 4% a 5%, 5% a 6%, 6% a 7%, 7% a 8%, 8% a 9%, 9% a 10%, 10% a 14%, 14% a 18%, 18% a 22%, 22% a 26%, 26% a 30%, 30% a 35%, 35% a 40%, 40% a 45%, 45% a 50%, 50% a 60%, 60% a 70%, 70% a 80 %, 80% a 90%, y 90% a 99,9% en peso o volumen de la composición total.

La elección de la composición tópicamente administrable dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza de los síntomas a ser tratados o prevenidos, las características fisicoquímicas del compuesto particular a administrar y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipos de fabricación disponibles, y las limitaciones de costo.

Para el uso sistémico u otras vías de administración, un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención pueden formularse para administración oral, inyecciones parenterales u otras vías que incluyen mucosa oral, bajo la administración lengua con o sin vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

En las preparaciones orales, un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se formula en forma de polvo, tableta, cápsulas de gelatina, con o sin mezcla con polvo de gelatina, o en otra forma, incluyendo una forma líquida o suspensión. Cada comprimido, cápsula o dosis unitaria contiene alrededor de 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg del derivado de dipéptido bioactivo. Como una ilustración, el polvo de derivado de dipéptido bioactivo, 1 mg, se puede colocar bajo la lengua sin tragar por un corto tiempo para lograr la administración sistémica. La dosis diaria para un sujeto puede variar, sin embargo, en general de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal del sujeto.

Para las inyecciones parenterales, un derivado de dipéptido bioactivo se prepara en una solución o suspensión bajo condiciones esterilizadas de concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a peso aproximadamente 2% en volumen en agua, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, una mezcla de los mismos, o en otro vehículo o portador. El otro vehículo o portador incluye aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Como una opción, un espesante se puede añadir en una composición de inyección para aumentar la viscosidad, de manera que la composición tiene una viscosidad comparable con el fluido corporal en las articulaciones de las rodillas u otras articulaciones. Como una ilustración, pero no de limitación, el espesante se puede seleccionar del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, caseína, celulosa, gelatina, hialuronato de sodio, metilcelulosa, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 3350, PEG 4000, poliglactina, polilactida, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, sulfato de protamina, povidona, almidón, captisol, dextrano, dextrosa, fructosa, albúmina, y lactosa.

En otra realización, la composición puede comprender, además, un cosmético, farmacéutico, u otro agente adicional para alcanzar efectos sinérgicos o sinérgicos. Para preparar una composición de combinación tópica, un agente cosmético, farmaceútico u otro agente se incorpora en una cualquiera de las composiciones anteriores disolviendo o mezclando el agente en la formulación. Otras formas de composiciones para la administración del derivado de N-Acildipeptida de la presente invención son fácilmente reconocidas por los expertos en la técnica.

Una composición que comprende el derivado de N-Acildipeptida se puede tomar por vía oral de una a tres veces, preferiblemente dos veces al día, para la prevención o tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con la inmunidad, tumores, cánceres, sistema nervioso, vascular, musculoesquelético, cutáneo, o otros tejidos y sistemas. La administración oral puede continuar hasta que el síntoma o enfermedad ha sido erradicada o mejorada sustancialmente. Los síntomas o trastornos incluyen, por ejemplo, dolores, prurito, inflamación, eritema, dermatitis, acné, eczema, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor en las articulaciones o hinchazón, y la artritis.

Se cree que el derivado dipéptido bioactivo de la presente invención es terapéuticamente eficaz para aliviar o mejorar afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas o síndromes asociados con sistema inmune, nervioso, vascular, musculoesquelético, cutáneo, otros tejidos y los sistemas, o para la regulación y el tratamiento del crecimiento celular anormal, incluyendo tumores y cánceres. La composición que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con otro agente activo. La composición y el otro agente activo se pueden administrar simultánea o secuencialmente.

Otras formas de composiciones para el suministro del compuesto de la presente invención se mezclan fácilmente, se preparan o se formulan por los expertos en la técnica.

Una composición que comprende un derivado de dipéptido bioactivo se administra a un sujeto en diversos medios que son aceptables para las condiciones a ser tratadas.

En una realización, la composición se aplicó por vía tópica a la piel. Por ejemplo, una solución o crema que contiene 0,1% a 1% en peso de N-Acildipeptida o amida N-Acildipeptida, tal como N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2, o N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 se aplicó por vía tópica a una piel afectada una o dos veces al día durante varias semanas o hasta que un efecto terapéutico deseado se había logrado.

La composición también se puede administrar por vía sistémica o por otras vías, tales como a través de la administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 0,2% (en peso) en agua, se inyectó 1 ml (2 mg) intra-articularmente en una rodilla de un sujeto para aliviar el dolor de la artritis e inflamación.

La composición se puede administrar solo o opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo. Por ejemplo, un corticosteroide, hidrocortisona-17-valerato de 0,2% (en peso) fue incorporado en una composición tópica que contiene 0,5% (en peso) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 para mejorar rápidamente lesiones crónicas de eczema. La composición y el otro ingrediente activo se pueden administrar simultánea o secuencialmente. Bajo tales acciones de cooperación, el derivado de N-Acildipeptida y el corticosteroide proporcionan mutuamente efectos sinérgicos, sinergísticos o efectos mejorados para las acciones anti-inflamatorias.

Para efectos sinérgicos, sinérgicos, aditivos, de mejora, u otros beneficiosos mutuamente cooperativos, un agente cosmético, farmacéutico, u otro se puede incorporar en la composición de la presente invención, o administrarse de forma independiente al mismo tiempo o tiempo diferente. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a hidroxiácidos, cetoácidos y compuestos relacionados; ácidos de fenilo alfa aciloxialcanoicos y derivados; N-acilo-aldosaminas, ácidos N-acilamino y compuestos relacionados con N-acilo; analgésicos y anestésicos locales; agentes anti-acné; agentes antibacterianos; agentes anti-levadura; agentes antifúngicos; agentes anti-virales; agentes antiinfecciosos; agentes anticaspa; agentes anti-dermatitis; agentes anti-eczema; agentes anti-histamina; agentes anti-pruriginosas; antieméticos; agentes contra el mareo; agentes antiinflamatorios; agentes anti-hiperqueratósicos; antitranspirantes; agentes anti-psoriásicos; agentes anti-rosáceos; agentes anti-seborreicos; acondicionadores de cabello y agentes de tratamiento; agentes anti-envejecimiento y anti-arrugas; agentes anti-ansiedad; agentes anti-convulsivos; agentes anti-depresores; agentes antinaoplásicos; protector solar y agentes de protección solar; agentes aclaradores de la piel; agentes despigmentantes; astringentes; agentes limpiadores; maíz, callo y agentes de eliminación de verrugas; agentes de espesamiento de piel; agentes para dar volumen de la piel; agentes reafirmantes de la piel; inhibidores de metaloproteinasa de matriz (MMP); agentes cardiovasculares tópicos; agentes de curación de heridas; enfermedad de las encías o de cuidado oral de agentes; aminoácidos; tripéptidos; oligopéptidos; polipéptidos; hidratos de carbono; aminocarbohidratos; vitaminas; corticosteroides; agentes de curtido; hormonas; retinoides; peróxidos; perácidos; superóxidos, ozónidos, persulfatos, y agentes activos.

Los agentes anteriores incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

abacavir, abciximab, abelcet, acamprosato, acarbosa, acebutolol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetazolamida, ácido acético, perácido acético, peróxido acético, ácido, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico acetohidroxámico, ésteres de N-acilglutationa, acitretina, aclovato, acrivastina, actrel, actidosa, actigal, actiq, aciclovir, adalimumab, adapaleno, adefovir dipivoxilo, adenosina, agalsidasa, albendazol, albúmina, albuterol, alclometasona dipropionato, aldesleucina, alefacept, alemtuzumab, alendronato, alfuzosina, alitretinoína, alantoína, alio, alopurinol, alloxantina, almotriptán, alosetrón, alfa tocoferol, $alfa_1$-proteinasa, alprazolam, alprenolol, alprostadilo, alteplasa, altretamina, acetato de aluminio, cloruro de aluminio, hidroxicloruro de aluminio, hidróxido de aluminio, amantadina, amifostina, amilorida, aminacrina, aminoácido, aminobenzoato, ácido *p*-aminobenzoico, ácido aminocaproico, aminohipurato, ácido aminolevulínico, ácido aminosalicílico, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amocarzina, amodiaquina, amorolfina, amoxapina, amoxicilina, anfetamina, anfotericina, ampicilina, amprenavir, anagrelida, anakinra, anastrozol, anisindiona, antralina, antihemofílico, antitrombina, anti-timocitos, antiveneno, apomorfina, aprepitant, aprotinina, arbutina, argatroban, aripiprazol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, aspirina, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atorvastatina, atovacuona, atropina, azatioprina, ácido azelaico, azelastina, azitromicina, baclofeno, bacitracina, balsalazida, bálsamo, basiliximab, dipropionato de beclometasona, bemegrida, benazepril, bendroflumetiazida, benzocaína, ácido benzoico, benzonatato, benzofenona, peróxido de benzoilo, benztropina, bepridil, beta caroteno, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, betaxolol, betanecol, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bimatoprost, bioflavonoides, biotina, biperideno, bisacodilo, bisoprolol, bivalirudina, bortezomib, bosentan, botulínica, brimonidina, brinzolamida, bromocriptina, bromfeniramina, budesonida, bumetanida, bupivacaína, buprenorfina, bupropion, burimamida, buspirona, busulfán, butabarbital, butalbital, butenafina, butoconazol, butorfanol, aminobenzoato de butilo, cabergolina, ácido cafeico, cafeína, calcipotrieno, calcitonina de salmón, calcitriol, peróxido de calcio, calfactant, camelia sinensis, alcanfor, candesartán cilexetilo, capecitabina, capreomicina, capsaicina, captoprilo, carbamazepina, peróxido de carbamida, carbidopa, carbinoxamina, cefditoren pivoxilo, cefepima, cefpodoxima proxetilo, celecoxib, cetirizina, cevimelina, quitosano, clordiazepóxido, clorhexidina, cloroquina, clorotiazida,

cloroxilenol, clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, ciclopirox, cilostazol, cimetidina, cinacalcet, ciprofloxacina, citalopram, ácido cítrico, cladribina, claritromicina, clemastina, clindamicina, clioquinol, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, clomifeno, clonidina, clopidogrel, clotrimazol, clozapina, alquitrán de hulla, extractos de alquitrán de hulla (LCD), codeína, cromolina, crotamiton, ciclizina, ciclobenzaprina, cicloserina, citarabina, dacarbazina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, daunorrubicina, deferoxamina, dehidroepiandrosterona, delavirdina, desipramina, desloratadina, desmopresina, desoximetasona, dexametasona, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dexrazoxano, dextroanfetamina, diazepam, diclofenaco, diciclomina, didanosina, dihidrocodeína, dihidromorfina, diltiazem, ácido 6,8-dimercaptooctanoico (ácido dihidrolipoico), difenhidramina, difenoxilato, dipiridamol, disopiramida, dobutamina, dofetilida, dolasetrón, donepezilo, ésteres de dopa, dopamida, dopamina, dorzolamida, doxepina, doxorrubicina, doxiciclina, doxilamina, doxipina, duloxetina, diclonina, econazol, efalizumab, eflornitina, eletriptán, emtricitabina, enalaprilo, efedrina, epinefrina, epinina, epirubicina, eptifibatida, ergotamina, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estazolam, estradiol, etanercept, ácido etacrínico, etinilo estradiol, etidocaína, etomidato, famciclovir, famotidina, felodipina, fentanilo, ácido ferúlico, fexofenadina, flecainida, fluconazol, flucitosina, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, 5-fluorouracilo, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, propionato de fluticasona, fluvoxamina, formoterol, furosemida, galactarolactona, ácido galactónico, galactonolactona, galantamina, gatifloxacina, gefitinib, gemcitabina, gemifloxacina, glucarolactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, glutatión, ácido glicólico, griseofulvina, guaifenesina, guanetidina, N-guanilhistamina, haloperidol, haloprogina, hexilresorcinol, homatropina, homosalato, hormona, hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, hidrocortisona 21-acetato, hidrocortisona 17-butirato, hidrocortisona 17-valerato, peróxido de hidrógeno, hidromorfona, hidroquinona, monoéter de hidroquinona, hidroxizina, hiosciamina, hipoxantina, ibuprofeno, ictamol, idarrubicina, imatinib, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, infliximab, irbesartán, irinotecán, isoetarina, isoproterenol, itraconazol, kanamicina, ketamina, ketanserina, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, ácido kójico, labetalol, ácido láctico, ácido lactobiónico, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, letrozol, leuprolida, levalbuterol, levofloxacina, lidocaína, linezolid, lobelina, loratadina, loperamida, losartan, loxapina, dietilamida lisérgica, mafenida, ácido málico, ácido maltobiónico, ácido mandélico, maprotilina, mebendazol, mecamilamina, meclizina, meclociclina, memantina, mentol, meperidina, mepivacaína, mequinol, mercaptopurina, mescalina, metanefrina, metaproterenol, metaraminol, metformina, metadona, metanfetamina, metotrexato, metoxamina, ésteres metildopa, metildopamida, 3,4-metilendioximetanfetamina, ácido metiláctico, nicotinato de metilo, metilfenidato, salicilato de metilo, metiamida, metolazona, metoprolol, metronidazol, mexiletina, miconazol, midazolam, midodrina, miglustat, minociclina, minoxidilo, mirtazapina, mitoxantrona, moexiprilato, molindona, monobenzona, morfina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocina, nadolol, naftifina, nalbufina, nalmefeno, naloxona, naproxeno, nefazodona, nelfinavir, neomicina, nevirapina, niacina, niacinamida, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrofurantoína, nizatidina, norepinefrina, nistatina, octopamina, octreotida, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, ofloxacina, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, omeprazol, ondansetrón, oxiconazol, oxotremorina, oxibenzona, oxibutinina, oxicodona, oximetazolina, padimato O, palonosetrón, ácido pantoténico, lactona de pantoílo, paroxetina, pemolina, penciclovir, penicilamina, penicilinas, pentazocina, pentobarbital, pentostatina, pentoxifilina, péptido, perazina, pergolida, perindoprilo, permetrina, fenciclidina, fenelzina, feniramina, fenmetrazina, fenobarbital, fenol, fenoxibenzamina, fentolamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína, fisostigmina, pilocarpina, pimecrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, pipamazina, butóxido de piperonilo, pirenzepina, podofilox, podofilina, peróxido de potasio, yodo de povidona, pramipexol, pramoxina, prazosina, prednisona, prenalterol, prilocaína, procainamida, procaína, procarbazina, promazina, prometazina, propionato de prometazina, propafenona, propoxifeno, propranolol, propiltiouracilo, proteína, protriptilina, pseudoefedrina, piretrina, pirilamina, pirimetamina, quetiapina, quinaprilo, quinetazona, quinidina, quinupristina, rabeprazol, reserpina, resorcinol, retinal, ácido 13-cis-retinoico, ácido retinoico, retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ribavirina, ácido ribónico, ribonolactona, rifampicina, rifapentina, rifaximina, riluzol, rimantadina, ácido risedrónico, risperidona, ritodrina, rivastigmina, rizatriptán, ropinirol, ropivacaína, salicilamida, ácido salicílico, salmeterol, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serotonina, sertaconazol, sertindol, sertralina, alquitrán de esquisto, sibutramina, sildenafilo, sotalol, estreptomicina, estricnina, sulconazol, sulfacetamida, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfabromometazina, sulfacetamida (sulfacetamida de sodio), sulfaclorpiridazina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaguanol, sulfaleno, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol, sulfisoxazol, azufre, tacrolimus, tadalafilo, tamsulosina, ácido tartárico, tazaroteno, tegaserol, telitromicina, telmisartan, temozolomida, tenofovir disoproxilo, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetracaína, tetraciclina, tetrahidrozolina, talidomida, teobromina, teofilina, tiabendazol, tietilperazina, ácido tióctico (ácido lipoico), tioridazina, tiotixeno, timol, tiagabina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofibán, tizanidina, tobramicina, tocainida, tolazolina, tolbutamida, tolnaftato, tolterodina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, triamtereno, triazolam, triclosan, triflupromazina, trimetoprima, trimipramina, tripelennamina, triprolidina, trometamina, ácido trópico, tiramina, ácido undecilénico, urea, ácido urocánico, ursodiol, valaciclovir, vardenafilo, venlafaxina, verapamilo, vitamina, acetato de vitamina E, voriconazol, warfarina, alquitrán de madera, xantina, zafirlukast, zaleplon, piritiona de zinc, ziprasidona, zolmitriptán y zolpidem.

Ejemplo 1

En uno de los estudios relacionados con los cambios de la piel asociados con el envejecimiento, el grosor

de la piel se midió mediante calibradores micrométricos como sigue.

La piel se sujeta con una bisagra de metal 2 X 6 cm; las caras internas de la cual se recubrieron con tela de esmerilo para evitar el deslizamiento, y se apretó manualmente hasta el umbral de la incomodidad del sujeto. El espesor combinado de dos capas de todo el espesor de la piel incluyendo de las dos hojas de la bisagra se midió con calibres micrométricos. El espesor de las dos hojas de la bisagra se restó para determinar el espesor real de dos capas de piel entera. Mediciones por triplicado en los sitios tratados se realizaron y se utilizó un número medio para el cálculo del espesor de la piel.

En otros estudios, se utilizaron sitios de prueba de la piel de 17 mm de diámetro, los sitios circulares fueron marcados con tinta permanente. Los sitios de control intervinientes también fueron de 17 mm de diámetro. El espesor de la piel de todos los sitios se midió directamente por medio de un calibrador digital electrónico. En este caso las mordazas de la pinza se abrieron a 17 mm, aplicadas con presión a los sitios de la piel y luego cerradas a la tensión firme. El espesor de la piel se leyó entonces fuera de la pantalla de las pinzas. Mediciones de todos los sitios se realizaron por triplicado.

Ejemplo 2

Una composición de emulsión o crema típica de aceite en agua que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se formuló como sigue.

Un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención de 0,2 g se disolvió en 39,8 ml de solución caliente preparada a partir de 80 partes de agua y 20 partes de propilenglicol en volumen (en lo sucesivo, WP82). La solución o suspensión así obtenida se mezcló con 60 g de emulsión o crema de aceite en agua. La emulsión de aceite-en-agua o crema así formulada contenía derivado de dipéptido bioactivo 0,2% de la presente invención en emulsión o crema de aceite-en-agua. en condiciones similares, se formularon composiciones de emulsión o crema que contiene 0,01% a derivado dipéptido bioactivo 10% de la presente invención.

A modo de ejemplo, 0,2 g de polvo N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 se disolvió en 39,8 ml de solución caliente WP82. La solución transparente obtenida de este modo se mezcló con 60 g de emulsión o crema de aceite en agua. La emulsión de aceite-en-agua o crema así formulada contenía 0,2% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2. En las condiciones similares, se formularon las siguientes composiciones de emulsión o crema:

Emulsión o crema de N-Ac-L-Ile-L-Ala-NH_2 1% (en peso);
Emulsiones o cremas de 1% (en peso) y 5% (en peso) N-Ac-L-Leu-L-Ala-NH_2.
Emulsiones o cremas de 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1% y 2% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2, todas en peso.

La composición de emulsión de control del vehículo o la crema se preparó de la misma manera excepto que el derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se reemplazó por agua.

Ejemplo 3

Como otra ilustración al Ejemplo 2, 5 g de polvo N-Ac-L-Leu-Gly-NH_2 se disolvió en 35 ml de solución caliente WP82. La solución transparente obtenida de este modo se mezcló con 60 g de emulsión o crema de aceite en agua. La emulsión de aceite-en-agua o crema así formulada contenía 5% (en peso) N-Ac-L-Leu-Gly-NH_2.

En las condiciones similares, las siguientes composiciones de emulsión o crema se formularon, todos los porcentajes son en peso:

N-Ac-β-Ala-Gly-NH_2 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Asn-Gly-NH_2 4% en emulsión o crema
N-Ac-Abz-Gly-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Cys-Gly-NH_2 10% en emulsión o crema
N-Ac-Gaba-Gly-NH_2 8% en emulsión o crema
N-Ac-Gly-Gly-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Su-Gly-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Ile-Gly-NH_2 0,5%, 1%, 2%, 5%, 6% y 10% en emulsiones o cremas
N-Ac-L-Leu-Gly-NH_2 5%, 6%, 7%, 8% y 10% emulsiones o cremas
N-Ac-L-Pro-Gly-$NH_2$3% en emulsión o crema
N-Ac-L-Ser-Gly-NH_{25}% en emulsión o crema
N-Z-L-Tyr-Gly-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Val-Gly-NH_2 5% y 10% en emulsiones o cremas

Ejemplo 4

Como otra ilustración con el Ejemplo 2, y en las condiciones similares, las siguientes composiciones de emulsión o crema también se formularon, todos los porcentajes son en peso: N-Ac-ßAla-L-His-NH_2 5% en emulsión o crema

N,N'-diAc-ßAla-His-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-ßAla-L-His-OH 5% en emulsión o crema
N-Ac-ßAla-L-His-OEt 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Ala-L-Ile-NH_2 1% en emulsión o crema
N Ac-L-Ile-L-Ile-NH_2 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Leu-L-Leu-NH_2 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Ile-L-Tyr-NH_2 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Leu-L-Tyr-NH_2 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-$NH_2$1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Val-L-Tyr-NH_2 5% en emulsión o crema
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OEt 1% en emulsión o crema
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-$NHNH_2$ 0,6% en emulsión o crema
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc 0,7% en emulsión o crema

Ejemplo 5

Una composición de solución típica contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se formuló como sigue.

Un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención, 0,1 g, se disolvió en 99,9 ml de solución preparada a partir de 40 partes de agua, 40 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol en volumen (en lo sucesivo, WEP442). La solución así formulada contenía 0,1% (en peso) de derivado bioactivo dipéptido de la presente invención en la composición de solución. En condiciones similares, las composiciones de solución que contienen 0,01% a 10%, en peso, derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención se formularon.

A modo de ejemplo, N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en polvo, 0,1 g, se disolvió en 99,9 ml WEP442. La composición de solución así formulada tenía pH 5,4, y contenía 0,1% (en peso) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2.

En las condiciones similares, las composiciones en solución se formularon como sigue, donde todos los porcentajes son en peso:

N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2: 0,01%, pH 4,7; 0,05%, pH 5,0; 0,1%, pH 5,4; 0,2%, pH 5,6; 0,4%, pH 5,8; 0,5%, pH 5,9; todo en WEP442
N-Ac-L-Ile-L-Ala-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,9
N-Ac-L-Leu-L-Ala-OH: 0,4% en WEP442
N-Ac-L-Val-L-Ala-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,0
N-Pr-L-Val-L-Ala-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,7
N-Ac-L-Cys- L-Cys-NH_2: 0,4% en WEP 442
N-Ac-L-Cys-L-Cys-OH: 0,5% en WEP 442, pH 5,3
N-Ac-L-Ile-Gly-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,2
N-Ac-L-Cys-Gly-NH_2: 1% en WEP442, pH 6,4
N-Ac-L-Leu-Gly-NH_2: 1%, pH 5,3; 2,5%, pH 5,4; 5%, pH 5,4; 10% pH 5,4; todo en WEP442.
N-Ac-L-Leu-Gly-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,8
N-Pr-L-Leu-Gly-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,5
N-Ac-L-Pro-Gly-OH: 5% en 90 partes de agua y 10 partes de glicol de propileno en volumen (WP91), pH 6,6 N-Ac-L-Tyr-Gly-NH_2: 2,5% en WEP442
N-Ac-L-Gln-Gly-NH_2: 2,5% en WEP442
N-Ac-L-Val-Gly-OH: 0,4% en WEP442, Ph 3,2
N-Ac-Gly-L-Pro-NH_2: 5% en WEP442
ßAla-L-His-NH_2: 5% en WEP442, pH 6,5
N,N'-DiAc-ßAla-L-HiS-NH_2: 3% en WEP442, pH 7,0; 4% en WP82, pH 7,1
N-Ac-Gaba-Gly-NH_2: 5% en WEP442, pH 5,8
N-Ac-ßAla-Gly-NH_2: 5% en WEP442, pH 5,2
N-Ac-Gly- L-Pro-NH_2: 5% en WEP442
N-Ac-L-Cys-L-Tyr-NH_2: 1% en WEP442, pH 6,4
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OEt: 1% en una solución preparada a partir de 80 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol en volumen (en lo sucesivo denominado EP82)
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2: 0,5%, 1% en EP82; 0,5%, 3% en WEP442, pH 6,7
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH: 0,3%, 0,4%, 0,5%, o 1% en WEP442, todo Ph 3,7
N-Ac-L-Tyr- L-Tyr-$NHNH_2$: 0,3% en WEP442, pH 5,8; 2% en WEP442
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc: 0,3% y 0,5% en WEP442, pH 5,5; 3% en WEP442

N-Ac-L-Fe-L-Fe-NH_2: 0,4% en WEP442
N-Ac-L-Trp-L-Trp-NH_2: 0,4% en WEP442

Las composiciones de control de vehículo tal como WEP442 y EP82 se prepararon de la misma manera pero sin cualquier derivado dipéptido bioactivo de la presente invención.

Ejemplo 17

Un sujeto masculino, 80 años de edad, que tiene la inflamación crónica y eczema con escamas gruesas y picor en sus piernas, no respondió con los tratamientos convencionales que incluyen corticosteroides tópicos. El sujeto aplicado por vía tópica dos veces al día a una pierna 2% de crema (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 tal como se formula en el Ejemplo 2, y a otra pierna 0,5% (en peso) N-Ac-L-Tyr-Tyr-L- NHNHAc en WEP442, pH 5,5 tal como se formula en el Ejemplo 5, en las lesiones involucradas. Para ambas piernas tratadas, el prurito se detuvo dentro de unos pocos minutos, y las escalas gruesas comenzaron a desaparecer en los próximos días. Las lesiones de eczema también se mejoraron sustancialmente durante las próximas semanas, y la piel se hizo suave y lisa. Al final de cuatro semanas, las piernas tratadas tenían 95-100% de mejora a juzgar por las evaluaciones clínicas. Los resultados muestran que los derivados de dipéptidos de la presente invención tienen el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con trastornos de los nervios, queratinización alterada, la inflamación y el sistema inmunológico trastornado.

Ejemplo 18

Un sujeto masculino, de 79 años de edad, desarrolló alergia de la piel por comer mariscos con picazón intensivo y pápulas rojizas en la espalda y los muslos que no han respondido a los tratamientos convencionales, incluyendo los corticosteroides tópicos. El sujeto aplicado por vía tópica dos veces al día 0,5% de crema (en peso) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 tal como se formula en el Ejemplo 2 sobre las lesiones involucradas. La picazón se detuvo a los pocos minutos, y las pápulas rojizas comenzaron a desaparecer en los próximos días. Al final de los 5 días, la piel tratada tenía una mejora del 75% como se juzga por la evaluación clínica. El resultado muestra que N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con trastornos de los nervios, la inflamación y el sistema inmunológico trastornado.

Ejemplo 21

Un examen típico *in vitro* para efectos antiinflamatorios se llevó a cabo como sigue.
Células de leucemia THP-1 (línea celular humana de leucemia monocítica) se cultivaron y, o bien no se trataron o se trataron con un derivado bioactivo dipéptido (1000 µg/ml) de la presente invención durante 24 horas. Las células de leucemia sin tratar o tratadas se trataron a continuación con angiocidina (100 µg/ml) durante 24 horas para inducir la interleucina-6 (ILO-6) que era un indicador de la inflamación. La ILO-6 inducida se midió cuantitativamente mediante ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas). Los resultados del ensayo mostraron que N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 inhibió la producción de ILO-6 en aproximadamente un 70%. Por lo tanto, los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención, tales como N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2, tienen el potencial uso como sustancias anti-inflamatorias no esteroideas.

Ejemplo 24

Una composición de combinación típica para los efectos sinérgicos, sinérgicos o aditivos se preparó como sigue.

N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 400 mg y N-acetilo-D-glucosamina (NAG) 400 mg se disolvieron en solución de 90 ml
preparado a partir de 40 partes de agua, 40 partes de etanol, y 20 partes de propilenglicol por volumen (WEP442), y el volumen final se completó hasta 100 ml. La composición así preparada tenía un pH de 5,6, y contenía 0,4% (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 y 0,4% (p/v) NAG.

Un sujeto femenino, de 41 años de edad, tenía lesiones inflamatorias en su brazo izquierdo con picazón intensivo y pápulas rojizas que no lograron responder con los tratamientos convencionales que incluyen corticosteroides tópicos. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día la composición de combinación anteriormente que contiene 0,4% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 y 0,4% NAG en las lesiones involucradas. La picazón se detuvo a los pocos minutos, y las pápulas rojizas comenzaron a desaparecer en los próximos días. Al final de los 5 días, la piel tratada tenía mejora de más del 90% como se juzga por la evaluación clínica. Los sitios de la piel tratados mostraron que la piel era lisa y suave al tacto y la apariencia. El resultado muestra que la combinación de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 y NAG tiene efectos sinérgicos o sinérgicos, y puede mejorar las lesiones más rápidamente que la composición de no combinación. Se cree que la composición de combinación tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con la queratinización alterada, trastornos de los nervios, la inflamación y el sistema inmunológico trastornado.

Ejemplo 26

Un sujeto masculino, de 41 años de edad, tenía eczema inflamatoria en su mano izquierda con picor, eritema y algunas escalas para 6 meses, que no lograron responder con los tratamientos convencionales que incluyen corticosteroides tópicos. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día la composición de combinación que contiene 0,5% (p/v) N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 y 0,2% (p/v) hidrocortisona-17-valerato como se describe en el Ejemplo 25 en las lesiones involucradas. La picazón se detuvo a los pocos minutos, y el eritema y escamas comenzaron a desaparecer en los próximos días. Al final de los 5 días, la piel tratada tenía mejora del 75% como se juzga por la evaluación clínica. Los sitios de la piel tratados mostraron que la piel era lisa y suave al tacto y la apariencia. El resultado muestra que la combinación de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 y hidrocortisona-17-valerato tiene efectos sinérgicos o sinergísticos, y puede mejorar las lesiones mucho más rápidamente que la composición no combinación. Por lo tanto, la composición de combinación tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con la queratinización alterada, trastornos de los nervios, la inflamación y el sistema inmunológico trastornado.

Ejemplo 27

Un ejemplo típico de una administración tópica para efectos terapéuticos sistémicos se llevó a cabo como sigue. Un sujeto masculino, de 80 años, después del esguince en la pierna izquierda cerca de la rodilla con la inflamación durante varias semanas tuvo un dolor intenso al caminar. La terapia de masaje y los tratamientos convencionales proporcionan sólo un alivio temporal. El sujeto tópicamente aplicado y se frotó 0,4% (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en WEP442, pH 5,8 como se ha preparado en el Ejemplo 5 en los sitios del muslo y la pantorrilla izquierda de la piel durante 30 segundos a noche. A la mañana siguiente, el sujeto se sorprendió al descubrir que podía caminar lentamente sin sentir ningún dolor en la pierna izquierda. La inflamación de la pierna izquierda también se disminuyó significativamente. La evaluación clínica demostró que tenía mejora de aproximadamente el 75% en su pierna izquierda.

El resultado anterior muestra que la administración tópica de un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención tiene el potencial de proporcionar efectos terapéuticos para el dolor, la inflamación y la artritis.

Ejemplo 28

Un sujeto masculino, de 80 años de edad, tenía un corte de piel con una herida abierta de aproximadamente 2 cm de largo y una sensación de dolor moderado en la pierna izquierda. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día 0,5% de crema (en peso) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 tal como se formula en el Ejemplo 2 sobre la herida. El dolor se detuvo a los pocos minutos, y la herida comenzó a curarse en los próximos días. Al final de 5 días, la herida había sanado casi por completo, y la piel tratada parecía normal, sin signos de formación de cicatrices. La herida tenía 95-100% de mejora como se juzga por la evaluación clínica. El resultado muestra que la N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 tiene el potencial para el tratamiento tópico de heridas de la piel.

Ejemplo 29

Las marcas del estiramiento, conocidos como estrías, son cicatrices lineales visibles causadas por cambios en las fibras de colágeno y más de estiramiento de la piel. Las estrías son muy comunes en la mayoría de las mujeres adultas, y que fácilmente se desarrollan en la pubertad o durante el embarazo. También son muy comunes en las personas obesas con pérdida repentina de peso. En la actualidad, no existe cura o tratamiento eficaz.

Un sujeto masculino, de 41 años de edad, habiendo perdido un total de alrededor de 60 libras de sobrepeso en los últimos 10 años, ha desarrollado múltiples lesiones de estrías sobre el cuerpo. El sujeto seleccionó dos lesiones separadas de las estrías, y tópicamente se aplicó dos veces al día 0,5% crema (en peso) N-Ac L Val L-Ala-NH_2 (Ejemplo 2) de una sola lesión y 0,5% de solución (p/v) N-Ac-L-Tyr-L- Tyr-NH_2 en WEP442, pH 6,7 (Ejemplo 5) en la otra lesión con lesiones no tratadas de las estrías como un control.

En contraste con las lesiones sin tratar, las lesiones tratadas de las estrías se mejoraron lentamente a lo largo de las próximas semanas. Al final de cuatro semanas, las líneas finas de las estrías empezaron a desaparecer, y las líneas más profundas se hicieron menos profundas. Las lesiones tratadas tenían una mejora de aproximadamente 25% a juzgar por la evaluación clínica.

Los resultados anteriores muestran que un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención tiene el potencial de proporcionar efectos terapéuticos a través de la administración tópica para tratar las estrías, atrofia de la piel, las cicatrices de la piel, adelgazamiento de la piel, y otros defectos de la piel causados por cambios en los componentes dérmicos incluyendo colágeno y fibras elásticas.

Ejemplo 30

Un sujeto masculino, de 42 años, tenía múltiples lesiones de las picaduras de insectos (mosquitos) más de

la cara y los brazos con picor y lesiones inflamatorias de más de 1 cm de tamaño. Para propósitos de prueba, el sujeto divide las lesiones en tres grupos: el primer grupo se trató con control del vehículo, los segundo y tercer grupos se trataron con composiciones activas. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día 0,5% de solución (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en WEP442, pH 5,9 en las lesiones del segundo grupo, y 0,5% de solución $(p/v)_n$ Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 en WEP442, pH 6,7 (Ejemplo 5) en las lesiones del tercer grupo. Mientras que no hubo un efecto inmediato en las lesiones tratadas con vehículo de control en el primer grupo, el prurito se detuvo por completo en pocos minutos de las aplicaciones tópicas en los grupos segundo y tercero. Las lesiones en los grupos segundo y tercero también comenzaron a mejorar en los próximos días. Al final de tres días, mientras que no hubo ningún cambio discernible en las lesiones tratadas con vehículo de control en el primer grupo, las lesiones en los grupos segundo y tercero tuvieron una mejoría de 90-100% con la desaparición casi completa de las lesiones inflamatorias.

Los resultados anteriores muestran que los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención tienen el potencial de proporcionar efectos terapéuticos a través de la administración tópica para el tratamiento de picaduras de insectos, la inflamación, el dolor, otros trastornos del sistema inmune y nerviosos.

Ejemplo 32

Un sujeto masculino, de 41 años de edad, tenía dolor muscular en ambos brazos con inflamación causada por la elevación pesada varias semanas antes no mejoró con los tratamientos convencionales. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día 0,5% de solución (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en WEP442, pH 6,7 como se ha preparado en el Ejemplo 5 a la zona afectada de la piel. El dolor disminuye con menos inflamación en los próximos días. Al cabo de cinco días, el dolor y la inflamación desaparecieron por completo, y los brazos tenían 95%-100% de mejora según lo determinado por la evaluación clínica.

El resultado muestra que el derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención tiene el potencial de tratamiento del dolor y la inflamación de los músculos mediante administración tópica.

Ejemplo 33

Un sujeto femenino, de 52 años, tenía múltiples lesiones de las picaduras de nigua (ácaros hierba) más de las piernas con picor intenso y lesiones inflamatorias rojas. El sujeto aplica por vía tópica dos veces al día 0,5% de solución (p/v) N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en WEP442, pH 6,7 (Ejemplo 5) en las lesiones. La picazón se detuvo dentro de unos pocos minutos después de la aplicación tópica, y las lesiones inflamatorias rojas comenzaron a limpiarse en los próximos días. Al final de cinco días, todas las lesiones rojas e inflamatorias desaparecieron por completo, y la piel tratada parecía normal. Las lesiones en las piernas tenían mejora del 100% como se ha juzgado por evaluación clínica.

El resultado anterior muestra que los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención tienen el potencial de proporcionar efectos terapéuticos a través de la administración tópica para el tratamiento de picaduras de insectos, la inflamación, el dolor, otros trastornos del sistema inmune y nerviosas.

Resultados de las pruebas complementarias y resumen

Además de los Ejemplos anteriores, los resultados de pruebas adicionales y resumen se describen en las siguientes secciones.

En una realización, una composición para la aplicación tópica para probar su efecto terapéutico se formuló mediante la disolución de un derivado bioactivo dipéptido de la presente invención en una solución preparada a partir de 40 partes de agua, 40 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol por volumen (WEP442).

En otra realización, una composición se formuló mediante la disolución de un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención en una solución no acuosa preparada a partir de 80 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol por volumen (EP82).

En aún otra realización, una composición se formuló primero disolviendo un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención en una solución preparada a partir de 80 partes de agua y 20 partes de propilenglicol por volumen (WP82), y la solución así preparada se mezcló con una emulsión o crema de aceite-en-agua.

La concentración del ingrediente bioactivo en la solución de prueba o crema generalmente puede variar de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,9%, con una concentración preferida de aproximadamente 0,01% a 30%, con la concentración más preferida de aproximadamente 0,1% a 10% en peso o en volumen (composición de la solución) de la composición total.

Como ilustración, 0,4 g de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 como un polvo blanco se disolvió en una solución preparada a partir de 40 partes de agua, 40 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol en volumen (de WEP442), y el volumen total de la solución se llevó hasta 100 ml. La composición de la solución así formulada tenía pH 5,8 y

contenía 0,4% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en WEP442. en las mismas condiciones, se prepararon composiciones de disolución de ensayo que contienen diversos derivados de N-Acildipeptida de la presente invención en WEP442 con concentraciones que van desde 0,1% a 10%.

Como otra ilustración, 1,0 g de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 como un polvo blanco se disolvió en una solución preparada a partir de 80 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol o 80 partes 95% de alcohol y 20 partes de propilenglicol por volumen (WEP4: 76: 20), y el volumen total de la solución se llevó hasta 100 ml. La composición de la solución así formulada contenía 1% de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 en EP82 o WEP4: 76: 20 respectivamente. en las mismas condiciones, composiciones de disolución de ensayo que contienen diversos derivados de N-Acildipeptida de la presente invención se prepararon de EP82 o WEP con concentraciones que van desde 0,1% a 10%.

Como una ilustración adicional, 0,3 g de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 como un polvo blanco se disolvió en 30 ml de solución caliente preparado a partir de 80 partes de agua y 20 partes de propilenglicol en volumen. La solución así preparada se mezcló con 69,7 g de emulsión o crema de aceite en agua. La composición así formulada contenía 0,3% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en una composición de emulsión o crema. En las mismas condiciones, composiciones de aceite en agua o crema que contienen varios derivados de N-Acildipeptida de la presente invención se formularon con concentraciones que van desde 0,1% a 10% en peso de la composición total.

Una composición de ensayo que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención para la administración sistémica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 22.

Para la administración por inyección, se preparó una composición con o sin un agente espesante, tal como celulosa de metilo. Como una ilustración, N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2, 100 mg, se disolvió en 5 ml de agua, y la solución se esterilizó en un vial para inyección. Las composiciones preparadas de este modo contenían 2% (en peso) o 20 mg/ml N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2 adecuado para inyección intra-articular, intra-lesión, o subcutánea, o cualquier otra administración sistémica.

En las mismas condiciones, se prepararon las siguientes composiciones para la administración sistémica: 2% o 20 mg/ml N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-$NHNH_2$ en agua con o sin 1% de metilcelulosa; 2% o 20 mg/ml N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc en agua con o sin 1% de metilcelulosa; 0,2% o 2 mg/ml N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2 en agua con o sin 1% de metilcelulosa; y 0,2% o 2 mg/ml N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH en agua con o sin 1% de metilcelulosa.

Sujetos voluntarios: En estos estudios, los sujetos participantes fueron los siguientes:

Sujeto 1. Hombre, de 78 años de edad, tenía múltiples lesiones de inflamación roja y de picazón, dermatitis, o de eczema, que eran resistentes a los tratamientos convencionales, incluyendo corticosteroides.
Sujeto 2. Mujer, de 31 años de edad, tenía pequeñas lesiones rojas y picazón que eran resistentes al tratamiento con corticosteroides tópicos.
Sujeto 3. Mujer, de 43 años de edad, tenía múltiples lesiones de inflamación roja y de picazón, dermatitis, o de eczema sobre el cuerpo durante muchos años, que eran resistentes a los tratamientos convencionales, incluyendo corticosteroides.
Sujeto 4. Mujer, de 50 años de edad, tenía múltiples lesiones de inflamación roja y de picazón, dermatitis, o de eczema durante muchos años, que eran resistentes al tratamiento con corticosteroides tópicos.
Sujeto 5. Mujer, de 41 años de edad, tenía las primeras etapas del envejecimiento de la piel relacionadas con los cambios en ambos antebrazos según lo indicado por manchas de la edad y de la piel causada por el daño solar arrugado.
Sujeto 6. Mujer, de 52 años de edad, tenía manchas de la edad, queratosis y arrugas en ambos antebrazos causadas por el envejecimiento intrínseco y extrínseco.
Sujeto 7. Mujer, de 51 años de edad, tenía manchas de la edad, y arrugas en ambos antebrazos causadas por el envejecimiento intrínseco y extrínseco.
Sujeto 8. Hombre, de 90 años, tuvo la osteoartritis de las rodillas con la inflamación y el dolor durante más de 4 años, y tenía sólo un alivio transitorio leve de los tratamientos convencionales.
Sujeto 9. Mujer, de 41 años de edad, tenía la piel sensible con lesiones inflamatorias en el cuerpo.
Sujeto 10. Hombre, de 42 años, tenía las picaduras de mosquitos y lesiones inflamatorias en el cuerpo.
Sujeto 11. Hombre, de 41 años de edad, tenía estrías en todo el cuerpo debido a la pérdida masiva de peso.
Sujeto 12. Hombre, de 41 años de edad, tenía dermatitis y lesiones inflamatorias en la palma izquierda.
Sujeto 13. Mujer, de 52 años de edad, tenía picaduras de chinche con múltiples lesiones en las piernas.
Sujeto 14. Mujer, de 73 años de edad, tenía varias manchas de la edad, incluyendo lentigos y queratosis en su cara.

Otros sujetos con varias condiciones de piel y médicas y trastornos también participaron en los presentes ensayos y estudios.

Métodos de ensayo.

En una realización, las composiciones de ensayo que contienen derivados de N-Acildipeptida de la

presente invención se ensayaron en un examen *in vitro* para su eficacia biológica en cultivos de células como se describe en los Ejemplos 21 y 46.

En otra realización, el sujeto voluntario aplica tópicamente las composiciones de ensayo que contienen derivados de N-Acildipeptida de la presente invención sobre la piel afectada o lesiones una vez o dos veces al día durante varias semanas o hasta que las lesiones involucradas completamente curaron y modificaron clínicamente la piel normal. Como un estudio de control, el sujeto también aplica por vía tópica una composición de control de vehículo en la piel afectada o lesiones dos veces al día durante el mismo período.

En aún otra realización, el sujeto voluntario de aplicación tópica una vez o dos veces al día las composiciones de ensayo que contienen derivados de N-Acildipeptida de la presente invención en el sitio de la piel por encima de las articulaciones artríticas o músculos dolorosos para proporcionar efectos terapéuticos para los trastornos sistémicos a través de la administración tópica.

En aún otra realización, el sujeto voluntario inyectó intra-articularmente en una rodilla una composición de ensayo conjunta que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención para mejorar y reducir la inflamación artrítica y el dolor de la articulación.

Algunos resultados del ensayo se resumen de la siguiente manera.
DK: Queratinización trastornada
AG: Cambios relacionados con el envejecimiento de la piel, las uñas y el cabello
DI: Trastornos del sistema inmune e inflamación
ND: Trastornos nerviosos
1+: 25% Eficacia 2+: 50% Eficacia 3+: 75% Eficacia + 4: 95-100% Eficacia

Derivado de péptido ala	DK	AG	DI	ND	
N-Ac-L-Ile-L-Ala-NH_2	2+	2+	4+	4+	
N-Ac-L-Ile-L-Ala-OH	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Leu-L-Ala-NH_2	3+	3+	4+	4+	
N-Ac-L-Leu-L-Ala-OH	2+	2+	3+	3+	
N-Ac-L-Val-L-Ala-NH_2	4+	4+	4+	4+	también para juntas, músculos, cáncer de mama
N-Ac-L-Val-L-Ala-OH	2+	2+	3+	4+	
N-Pr-L-Val-L-Ala-OH	2+	2+	3+	4+	
N-Ac-L-Cys-L-Cys-NH_2	2+	3+	2+	2+	también para manchas de vejez
N-Ac-L-Cys-L-Cys-OH	2+	3+	2+	2+	también para manchas de vejez
N-Ac-β-Ala-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Asn-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-Abz-Gly-NH_2	2+	2+	3+	3+	
N-Ac-L-Cys-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-Gaba-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-Gly-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Gln-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-His-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Ile-Gly-NH_2	3+	3+	4+	4+	
N-Ac-L-Ile-Gly-OH	2+	2+	3+	4+	
N-Ac-L-Leu-Gly-NH_2	3+	3+	4+	4+	
N-Ac-L-Leu-Gly-OH	2+	2+	3+	3+	
N-Pr-L-Leu-Gly-OH	2+	2+	3+	3+	
N-Ac-L-Pro-Gly-NH_2	2+	2+	3+	4+	
N-Ac-L-Ser-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Tyr-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Z-L-Tyr-Gly-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Val-Gly-NH_2	2+	2+	4+	4+	
N-Ac-L-Val-Gly-OH	2+	2+	3+	4+	
N-Ac-βAla-L-His-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N,N'-diAc-βAla-L-His-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Ala-L-Ile-NH_2	2+	2+	3+	3+	
N-Ac-L-Ile-L-Ile-NH_2	3+	2+	3+	4+	
N-Ac-L-Leu-L-Leu-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-Gly-L-Pro-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Cys-L-Tyr-NH_2	2+	2+	2+	3+	
N-Ac-L-Ile-L-Tyr-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Leu-L-Tyr-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH_2	4+	4+	4+	4+	también para juntas, músculos, infecciones
N-Ac-L-Val-L-Tyr-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH	3+	4+	3+	4+	
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OEt	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-$NHNH_2$	3+	3+	2+	2+	
N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc	4+	3+	4+	4+	también para infecciones
N-Ac-L-Tyr-L-Hpg-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Phe-L-Phe-NH_2	2+	2+	2+	2+	
N-Ac-L-Trp-L-Trp-NH_2	2+	2+	2+	2+	

Los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención pueden administrarse tópicamente para proporcionar efectos o para ejercer efectos terapéuticos para enfermedades sistémicas. Como se muestra en los Ejemplos 27, 31, 32, 39, 44 y 45, las composiciones que contienen derivados de N-Acildipeptida tienen el potencial de mejorar la artritis y el dolor de las articulaciones, mejorar la fuerza muscular, mejorar la visión del ojo y para reducir o evitar la sudoración o transpiración de axilas, entrepierna, de palma, o de otras partes del cuerpo, _via aplicación tópica. Los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención también se pueden administrar por administración sistémica para mejorar enfermedades sistémicas. Como se muestra en el Ejemplo 23, la composición que contiene el derivado de dipéptido bioactivo tiene el potencial de mejorar la artritis de las articulaciones de rodilla por medio de inyección intra-articular.

El aumento del grosor de la piel como se muestra en los ejemplos no se debió a un aumento de la retención de agua o edema de la piel debido a que el espesor se mantuvo durante muchos meses después de la interrupción del tratamiento. Como se muestra anteriormente, las biopsias de piel de la serie de la piel aumentaron la biosíntesis de GAGs, fibras de colágeno y fibras elásticas, y menos formación de grumos de melanina como se evidencia por análisis histoquímica. Por lo tanto, cuando se encuentra una sustancia para rellenar o aumentar el grosor de la piel, la sustancia se espera o se predice razonablemente para mejorar cambios relacionados con envejecimiento de la piel, incluyendo líneas finas, arrugas, fotoenvejecimiento, manchas de edad, manchas, piel hiperpigmentada, piel manchada, y para piel de aspecto más joven y aclaramiento de la piel.

Por lo tanto, mientras que no se desea estar ligado por la teoría, se cree que una composición de la presente invención tiene el potencial para el tratamiento tópico de cambios relacionados con el envejecimiento de la piel, incluyendo arrugas y piel de aspecto más viejo, porque un derivado de dipéptido bioactivo puede aumentar el grosor de la piel o a rellenar la piel.

Reivindicaciones

1. Una composición para uso en un método de tratamiento de eczema, prurito, prurito, psoriasis, o dermatitis mediante la administración tópica a la piel, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido que tiene la siguiente fórmula genérica (I):

R_1-AAB-AAC-R_2 Fórmula (I)

o un isómero o sal del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéutico o cosméticamente aceptable, en el que es un radical que tiene hasta 19 átomos de carbono acilo; AAB es valina y AAC es alanina; R_2 es OR_3, NHR_4 o $NHNHR_5$; R_3 es H, un grupo alquilo, aralquilo o radical que tiene hasta 19 átomos de carbono arilo; y R_4 o R_5 es independientemente H, OH, un alquilo, aralquilo, o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

2. La composición para uso de la reivindicación 1, donde el derivado dipéptido se selecciona del grupo que consiste en N-Ac-Val-Ala-NH_2, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH_2, y N-Pr-Val-Ala-OH.