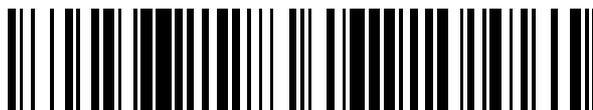


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 648**

51 Int. Cl.:

A61K 38/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012 E 17180167 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3248609**

54 Título: **Derivados de N-acildipéptidos 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:

12.06.2020

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

ES 2 766 648 T3

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).

DESCRIPCION

Derivados de N-acildipéptidos y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha informado que un éster peptídico, Asp-Phe-OMe (aspartamo), tenía un sabor dulce similar a la sacarosa, pero todos los demás péptidos relacionados, como Ala-Phe-OMe, His-Phe-OMe, etc., tenían un sabor amargo. Ver Mazur et al. "Structure-Taste Relationships of Some Small Peptides" en PEPTIDES: Chemistry and Biochemistry por Boris Weinstein y Saul Lande (Marcel Dekker, Inc. Nueva York), 1970, 175-180. En Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology 3ª Ed. "Amino Acids and Peptides in the Nervous System" por Oja et al. Springer Science 2007, páginas 401-411, Reichelt describe en "Low Molecular Weight Peptides" péptidos endógenos. El dipéptido endógeno descrito es el péptido N-piroglutamil (N-PyroE), N-PyroE-His-Pro-NH₂. En Enzyme and Microbial Technology 45 (2009) 457-462, titulado "Availability of tyrosine amide for α -chymotrypsin-catalyzed synthesis of oligo-tyrosine peptides" Narai-Kanayama et al. describen que los péptidos de oligo-tirosina como Tyr-Tyr que tienen actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina I pueden sintetizarse mediante una reacción catalizada por α -quimotripsina con N-Ac-Tyr-OEt y Tyr-OEt o Tyr-NH₂ como sustancias de partida. El análisis cinético mostró que los productos supuestos, N-Ac-Tyr-Tyr-OEt o N-Ac-Tyr-Tyr-NH₂ no hidrolizaron para producir el Tyr-Tyr deseado. No hay una descripción o informe sobre el uso de la composición que comprende derivados de N-acildipéptidos de la presente invención.

20

25

La FR 2776188 A1 divulga el uso de un dipéptido acilado N-terminalmente que tiene la secuencia Gly-Gly para tratar cambios en la piel relacionados con el envejecimiento mediante administración tópica a la piel.

30

Akamatsu et al, J PHARM SCI, 83(7), 1994, 1026-1033 y Rella et al, J ORG CHEM, 72(2), 2007, 525-531 divulgan los dipéptidos N-acilados N-Ac-Val-Ala-NH₂ y N-Ac-Val-Ala-O-CH₃, respectivamente. Sin embargo, no hay divulgación referente a su uso potencial en el contexto de cambios en la piel relacionados con el envejecimiento.

35 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

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

40

Las realizaciones de la invención son:

45

1. Una composición para su uso en el tratamiento de cambios cutáneos relacionados con el envejecimiento o cambios asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco mediante administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptidos que tiene la fórmula (I):



50

o un isómero o una sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable, en donde R₁ es un radical acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; AAB es Val y AAC es Ala; R₂ es OR₃NHR₄, o NHNHR₅; R₃ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; y R₄ o R₅ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo, o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

55

2. La composición para el uso de la realización 1, en donde el derivado de dipéptidos se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH.

60

3. La composición para el uso de la realización 1, en donde el derivado de dipéptidos es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

4. La composición para el uso de la realización 1, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de fotoenvejecimiento; fotodaño; piel hiperpigmentada, celulitis; elastosis; y síntesis anormal o disminuida de colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglucanos o elastina.

65

5. La composición para el uso de la realización 4, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de hiperpigmentación; celulitis y fotoenvejecimiento.

6. Una composición para su uso en el tratamiento de la hiperpigmentación, o fotoenvejecimiento mediante la

administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptidos seleccionado del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH, o un isómero o sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

5 7. La composición para el uso de la realización 6, en donde el derivado de dipéptidos es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

8. El uso de una composición para tratar de manera no terapéutica los cambios en la piel relacionados con el envejecimiento o los cambios asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco, o aumentar el espesor de la piel mediante administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptidos que tiene la fórmula (I):

10



o un isómero o una sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable, en donde R₁ es un radical acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; AAB es Val y AAC es Ala; R₂ es OR₃NHR₄, o NHNHR₅; R₃ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; y R₄ o R₅ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

15

9. El uso de la realización 8, en donde el derivado de dipéptidos se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH.

20

10. El uso de la realización 8, en donde el derivado de dipéptidos es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

11. El uso de la realización 8, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de líneas finas; arrugas; manchas de la edad; manchas; lentigos; piel moteada; laxitud; fotoenvejecimiento; piel hiperpigmentada; estrías; adelgazamiento de la piel; celulitis y pérdida o reducción de la resiliencia, elasticidad y recuperabilidad de la piel.

25

12. El uso de la realización 11, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de líneas finas; arrugas; laxitud; hiperpigmentación; manchas de la edad; lentigos; piel moteada; celulitis y fotoenvejecimiento.

30

13. El uso de una composición para el tratamiento no terapéutico de líneas finas, arrugas, laxitud, hiperpigmentación o fotoenvejecimiento mediante administración tópica en la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptidos seleccionado del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂ y N-Pr-Val-Ala-OH, o un isómero o una sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

14. El uso de la realización 13, en donde el derivado de dipéptidos es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35

La exposición de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se han incluido en la presente especificación tiene el propósito de proporcionar contexto para la presente invención. Tal exposición no es una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte del estado de la técnica con respecto a cualquier invención divulgada o reivindicada.

40

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente para un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si no, ciertos términos usados en la presente tienen los significados expuestos en la especificación. Todas las publicaciones citadas en la presente se incorporan como referencia como si se expusieran completamente en la presente. Debe indicarse que, como se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45

El conocimiento común o cierto, las terminologías científicas y médicas pueden encontrarse fácilmente a través de Internet, 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" 26^a ed. Vol. I-II, McGraw Hill, 2003. Laurence L. Brunton et al. eds. "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12^a ed. McGraw Hill Medical, 2011. Klaus Wolff et al. eds. "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine" 7^a ed.. Vol. I-II, McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008. Tony Burns et al. eds. "Rook's Textbook of Dermatology" 8^a ed. Vol. I-IV, Wiley-Blackwell, 2010. Anthony S. Fauci et al. Eds. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 17^a ed., McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008.

50

55

Un aminoácido es un ácido orgánico que tiene uno o más de un radical alcalino como un radical amino, guanidino, imino o hidrazina unido a cualquier átomo de carbono que no sea carbono uno. 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 divulgación, se usarán las tres letras. Excepto la glicina, todos los otros aminoácidos comunes tienen estereoisómeros, es decir, forma enantiomérica, D o L. Los aminoácidos en la mayoría de los péptidos y proteínas naturales están en forma de L. Algunos aminoácidos en forma de D son producidos por microorganismos o están presentes en antibióticos, y tienen acciones inhibitorias o antagonistas. Por ejemplo, la D-alanina, el ácido D-aspartico y el ácido D-glutámico están presentes en las paredes celulares bacterianas, y el ácido D-glutámico, el ácido D-aspartico y la D-fenilalanina están presentes en el antibiótico bacitracina. Un aminoácido

60

65

poco común es un aminoácido que no es un aminoácido común. Los ejemplos de aminoácidos poco comunes incluyen, pero no están limitados a, β -alanina y taurina. Los aminoácidos poco comunes pueden existir en forma D o L.

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

10 Los símbolos de letras usados para aminoácidos poco comunes son los siguientes: β -alanina (β Ala), ácido 4-aminobenzoico (Abz), ácido aminobutanoico (Aba), ácido γ -aminobutanoico (gaba), ácido β -aminoisobutanoico (Baia), ácido 5-aminolevulinico (All), aliina (Ali), ácido aminoadípico (Aaa), ácido aminopimélico (Apa), 3-aminotirosina (Atyr), canavanina (Cav), canalina (Can), ciliatina (cil), ácido cisteico (Cya), ácido cisteína sulfínico (Csa), citrulina (cit), creatina (Cre), creatinina (Crn), ácido 2,3-diaminosuccínico (Dsa), ácido 2,4-diaminobutanoico (Dba), ácido 2,3-diaminopropanoico (Dpa), 3,4-dishidroxifenil-alanina (Dopa), 3,5-diyodotirosina (Dtyr), homoarginina (Har), homoserina (Hser), homocisteína (Hcys), homocitrulina (Hcit), 5-hidroxilisina (Hlys), 4-hidroxiprolina (Hpro), ácido 2-hidroxi-4-aminobutanoico (Haba), ácido 3-hidroxi-4-aminobutanoico (Hyba), 4-hidroxornitina (Horn), ácido 4-hidroxiaspártico (Hasp), 4-hidroxifenil-glicina (Hpg), 3-yodotirosina (Ityr), lantionina (Lan), β -lisina (β Lys), 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-alil-cisteína (Sac), teanina (The), tiroxina (Thy), 3,5,3'-triyodotironina (Tth) y taurina (Tau). En esta divulgación, no todos los aminoácidos poco comunes pueden incluirse en los derivados de N-acildipéptidos de la presente invención.

25 Los términos y abreviaturas que pueden usarse son los siguientes: acetilo, Ac; benzoilo, Bz; bencilo, Bzl; difenilmetilo, Dpm; éster bencilico, OBzl; benciloxicarbonilo, Z; t-butil éster, OtBu; t-butilo, tBu; éster etílico, OEt; formilo, For; hexil éster, OHex; éster metílico, OMe; propanoilo, Pr; piroglutamilo, Pyro; fenilacetilo, PhAc; y tritilo, Trt.

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

35 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 preferible de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

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

45 Como se usa en la presente, el término "sujeto" significa cualquier animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferible un humano, a quien se le administrarán o se le han administrado compuestos o formulaciones tópicos de acuerdo con las realizaciones de la invención. El término "mamífero", como se usa en la presente, abarca cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no están limitados a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, humanos, etc., más preferiblemente, un humano.

50 En una realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora, profilaxis o reversión de una enfermedad o trastorno, o por lo menos un síntoma discernible de los mismos. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de por lo menos un parámetro físico medible relacionado con la enfermedad o trastorno que se está tratando, no necesariamente discernible en o por el mamífero. En otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir o ralentizar 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 otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a ralentizar la aparición de una enfermedad o trastorno.

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

65 Como se usa en la presente, 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 de tejido, animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

5 Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se utilizará en la presente invención puede variar con factores, como el sujeto particular, por ejemplo, edad, dieta, salud, etc., gravedad y complicaciones y tipos del síntoma o trastorno que se busca tratar o prevenir, la formulación usada, etc.

10 De acuerdo con la presente invención, el derivado de N-acildipéptido de la presente invención está representado por la siguiente Fórmula genérica (I):

R₁ -AAB-AAC-R₂ Fórmula (I)

15 o un isómero del mismo, en donde R₁ es un radical acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; AAB es valina; AAC es Alanina; R₂ es OR₃, NHR₄ o NHNHR₅; R₃ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo con hasta 19 átomos de carbono; R₄ o R₅ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo, arilo o acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; una cadena lateral de cada uno de AAB y AAC tiene opcional e independientemente un radical funcional adicional seleccionado del grupo que consiste de OH, SH, NHCONH₂, NHC(=NH)NH₂, NH₂, COOH, CONH₂, imidazolilo, pirrolidinilo e indolilo; y la H o OH del radical funcional extra está opcionalmente sustituido por NH₂, un radical acilo, alquilo, aralquilo, o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono. Un radical acilo típico incluye, pero no está limitado a, acetilo (Ac), propanoilo (Pr) o benzoilo (Bz). Un grupo típico unido al residuo de aminoácido terminal de carboxilo incluye, pero no está limitado a, OH, OEt, NH₂, NHOH o NHNH₂.

25 Los derivados de N-acildipéptidos ilustrados en la presente pueden dividirse de acuerdo con el aminoácido terminal de carboxilo, que incluyen, pero no están limitados a los siguientes derivados de N-acildipéptidos:

1. Derivados del N-acetildipéptidos

30 (a) Derivados de dipéptidos de N-acetil alanina incluyendo, pero no limitados: N-Ac-Ala-Ala-OH, N-Ac-Ala-Ala-OEt, N-Ac-Ala-Ala-NH₂, N-Ac-Glu-Ala-OH, N-Ac-Glu-Ala-NH₂, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-Ile-Ala-NH₂, N-Ac-Leu-Ala-OH, N-Ac-Leu-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Glu-Ala-NH₂, N-Ac-Cys-Ala-NH₂, N-Ac-Dopa-Ala-NH₂.

35 (b) Derivados de dipéptidos de N-acetilglicina incluyendo, pero no limitados a: N-Ac-β-Ala-Gly-NH₂, N-Ac-Asn-Gly-NH₂, N-Ac-Abz-Gly-NH₂, N-Ac-Cys-Gly-NH₂, N-Ac-Gaba-Gly-NH₂, N-Ac-Gly-Gly-NH₂, N-Ac-Gln-Gly-NH₂, N-Ac-His-Gly-NH₂, N-Ac-Ile-Gly-NH₂, N-Ac-Ile-Gly-OH, N-Ac-Leu-Gly-NH₂, N-Ac-Leu-Gly-OH, N-Ac-Pro-Gly-NH₂, N-Ac-Ser-Gly-NH₂, N-Ac-Tyr-Gly-NH₂, N-Ac-Val-Gly-NH₂, N-Ac-Val-Gly-OH.

40 (c) Derivados de dipéptidos de N-acetil tirosina incluyendo, pero no limitados a: N-Ac-Cys-Tyr-NH₂, N-Ac-Dopa-Tyr-NH₂, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Tyr-NH₂, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Tyr-OEt, N-Ac-Hpg-Tyr-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-OH, N-Ac-Tyr-Tyr-OEt, N-Ac-Tyr-Tyr-NH₂, N-Ac-Ile-Tyr-OH, N-Ac-Ile-Tyr-NH₂, N-Ac-Leu-Tyr-OH, N-Ac-Leu-Tyr-NH₂, N-Ac-Val-Tyr-OH, N-Ac-Val-Tyr-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NHNH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NHNHAc.

45 (d) Otros derivados de N-acildipéptidos incluyendo, pero no limitados a: N-Ac-Arg-Cre-NH₂, N-Ac-Cre-Cre-NH₂, N-Ac-Cre-Cre-OH, N-Ac-Ser-Cre-NH₂, N-Ac-Tyr-Cre-NH₂, N-Ac-Cre-Tyr-NH₂, N-Ac-Cre-Ala-NH₂, N-Ac-Cys-Cys-NH₂, N-Ac-Cys-Cys-OH, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Cys-OH, N,O,O'-Tri-Ac-Dopa-Cys-NH₂, N-Ac-Cys-O,O'-Di-Ac-Dopa-OH, N-Ac-Cys-O,O'-Di-Ac-Dopa-OEt, N-Ac-Dopa-Dopa-NH₂, N-Ac-Tyr-Dopa-NH₂, N-Ac-Glu-Glu-NH₂, N-Ac-βAla-His-NH₂, N,N'-Di-Ac-βAla-His-NH₂, N-Ac-βAla-1-MHis-NH₂, N-Ac-Ala-Ile-NH₂, N-Ac-Ile-Ile-NH₂, N-Ac-Asp-Glu-NH₂, N-Ac-Gly-Gln-NH₂, N-Z-Tyr-Gly-NH₂, N-Ac-Gaba-His-NH₂, N-Ac-Leu-Leu-NH₂, N-Ac-Gly-Ile-NH₂, N-Ac-Tyr-Hpg-NH₂, N-Ac-βAla-His-OEt, N-Ac-Phe-Phe-NH₂, N-Ac-Trp-Trp-NH₂, N-Ac-Pgly-Pgly-NH₂, N-Ac-Hpg-Hpg-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NHOH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Ac-Glu-Lys-NH₂, y N-Ac-Gln-Lys-NH₂.

50 2. Derivados del N-propanoidipéptidos.

55 (a) Derivados de dipéptidos de N-propanoialanina incluyendo, pero no limitados a: N-Pr-Ala-Ala-OH, N-Pr-Ala-Ala-OEt, N-Pr-Ala-Ala-NH₂, N-Pr-Ile-Ala-OH, N-Pr-Ile-Ala-NH₂, N-Pr-Leu-Ala-OH, N-Pr-Leu-Ala-NH₂, N-Pr-Val-Ala-OH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, N-Pr-Glu-Ala-NH₂.

60 (b) Derivados de dipéptidos de N-Propanoil glicina incluyendo, pero no limitados a: N-Pr-Gly-Gly-OH N-Pr-Gly-Gly-OEt N-Pr-Gly-Gly-NH₂, N-Pr-Ala-Gly-NH₂, N-Pr-βAla-Gly-NH₂, N-Pr-Asn-Gly-NH₂, N-Pr-Cys-Gly-NH₂, N-Pr-Gln-Gly-NH₂, N-Pr-Gaba-Gly-NH₂, N-Pr-His-Gly-NH₂, N-Pr-Ile-Gly-OH, N-Pr-Ile-Gly-NH₂, N-Pr-Leu-Gly-OH, N-Pr-Leu-Gly-NH₂, N-Pr-Pro-Gly-NH₂, N-Pr-Ser-Gly-NH₂, N-Pr-Tyr-Gly-NH₂, N-Pr-Val-Gly-OH, N-Pr-Val-Gly-, NH₂.

65 (c) Derivados de dipéptidos de N-propanoil tirosina incluyendo, pero no limitados a: N-Pr-Tyr-Tyr-OH, N-Pr-Tyr-Tyr-OEt, N-Pr-Tyr-Tyr-NH₂, N-Pr-Ile-Tyr-OH, N-Pr-Ile-Tyr-NH₂, N-Pr-Leu-Tyr-OH, N-Pr-Leu-Tyr-NH₂, N-Pr-Val-Tyr-OH, N-Pr-Val-Tyr-NH₂, N-Pr-Tyr-Tyr-NHNH₂, N-Pr-Tyr-Tyr-NHNHPr, N-Pr-Dopa-Tyr-NH₂, N-Pr-Cys-Tyr-NH₂.

(d) Otros derivados de N-propanoidipéptidos, incluyendo, pero no limitados a: N-Pr-Glu-Glu-OH, N-Pr-Glu-

5 Glu-OEt, N-Pr-Glu-Glu-NH₂, N-Pr-Glu-Ala-OH, N-Pr-Glu-Ala-NH₂, N-Pr-βAla-His-NH₂, N-Pr-βAla-1-MHis-NH₂, N-Pr-Ala-Ile-NH₂, N-Pr-Asp-Glu-NH₂, N-Pr-Gly-Gln-NH₂, N-Pr-Gaba-His-NH₂, N-Pr-Leu-Leu-OH, N-Pr-Leu-Leu-OEt, N-Pr-Leu-Leu-NH₂, N-Pr-Gly-Ile-NH₂, N-Pr-Ile-Ile-OH, N-Pr-Ile-Ile-NH₂, N-Pr-βAla-His-OEt, N-Pr-Cys-Cys-NH₂, N-Pr-Dopa-Dopa-NH₂, N-Pr-Dopa-Cys-NH₂, N-Pr-Cys-Dopa-NH₂, N-Pr-Phe-Phe-NH₂, N-Pr-Trp-Trp-NH₂, N-Pr-Glu-Lys-NH₂, y N-Pr-Gln-Lys-NH₂.

10 El derivado de dipéptidos bioactivo ilustrado de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH₂, N-Ac-Leu-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Cys-Cys-NH₂, N-Ac-Tyr-Cys-NH₂, N-Ac-Dopa-Dopa-NH₂, N-Ac-Ile-Gly-NH₂, N-Ac-Leu-Gly-NH₂, N-Ac-Val-Gly-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NH₂, N-Ac-Cys-Tyr-NH₂, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-Leu-Ala-OH, 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-NH₂, N-Pr-Leu-Ala-NH₂, N-Pr-Val-Ala-NH₂, N-Pr-Cys-Cys-NH₂, N-Pr-Tyr-Cys-NH₂, N-Pr-Dopa-Dopa-NH₂, N-Pr-Ile-Gly-NH₂, N-Pr-Leu-Gly-NH₂, N-Pr-Val-Gly-NH₂, N-Pr-Tyr-Tyr-NH₂, N-Pr-Cys-Tyr-NH₂, 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-Gly-OH, N-Pr-Tyr-Tyr-OH, y N-Pr-Cys-Tyr-OH.

20 Otro derivado de dipéptidos bioactivo ilustrado de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH₂, N-Ac-Leu-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Cys-Cys-NH₂, N-Ac-Tyr-Cys-NH₂, N-Ac-Dopa-Dopa-NH₂, N-Ac-Ile-Gly-NH₂, N-Ac-Leu-Gly-NH₂, N-Ac-Val-Gly-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NH₂, N-Ac-Cys-Tyr-NH₂, N-Ac-Ile-Ala-OH, N-Ac-Leu-Ala-OH, 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.

25 El derivado de dipéptidos bioactivo más preferido de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Ile-Ala-NH₂, N-Ac-Leu-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Cys-Cys-NH₂, N-Ac-Tyr-Cys-NH₂, N-Ac-Dopa-Dopa-NH₂, N-Ac-Ile-Gly-NH₂, N-Ac-Leu-Gly-NH₂, N-Ac-Val-Gly-NH₂, N-Ac-Tyr-Tyr-NH₂, y N-Ac-Cys-Tyr-NH₂.

Los derivados de N-acildipéptidos de acuerdo con las realizaciones de la presente invención pueden elaborarse mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica a la vista de la presente divulgación.

30 Las propiedades químicas y físicas, las funciones biológicas y los efectos terapéuticos de un péptido dependen exclusivamente de la naturaleza y la secuencia de los residuos de aminoácidos, y diferentes residuos de aminoácidos o una secuencia de aminoácidos diferente pueden dar como resultado un péptido completamente diferente. Además de las propiedades químicas y físicas, las funciones biológicas y los efectos terapéuticos de un péptido también cambian cuando los grupos funcionales de dicho péptido se modifican mediante sustitución. En la mayoría de los casos, el derivado de dipéptidos bioactivo de la presente invención tiene propiedades químicas y físicas, funciones biológicas y efectos terapéuticos diferentes y muy mejorados en comparación con un péptido no modificado.

40 Un péptido es habitualmente una sustancia anfótera, que tiene cargas positivas y negativas en la misma molécula. Un péptido normalmente no puede penetrar la piel en la aplicación tópica ya que la capa de estrato córneo resistente 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 de N-acildipéptidos de la presente invención tienen el radical alcalino tal como un grupo amino modificado por acilación, de tal manera que ya no son de naturaleza anfótera y están fácilmente biodisponibles para penetración y/o distribución a tejidos o sitios objetivo para acciones farmacológicas mediante administración tópica o sistémica.

50 Otro aspecto general de la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad, síntoma o síndrome asociado con el sistema inmunitario, tumores, cánceres, sistema nervioso, vascular, musculoesquelético, cutáneo u otros tejidos y sistemas en un sujeto con necesidad del tratamiento. El método comprende administrar tópica o sistémicamente al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de N-acildipéptido de acuerdo con una realización de la presente invención y un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

55 A continuación se ilustran las afecciones, trastornos, síntomas y síndromes asociados con (A) tumores y cánceres, (B) sistema inmunitario, (C) sistema nervioso, (D) sistema vascular, (E) sistema musculoesquelético, (F) sistema cutáneo y (G) otros tejidos o sistemas que pueden tratarse con una composición de la presente invención.

(A) Tumores y cánceres

60 El cáncer es una proliferación no regulada de células debido a la pérdida de controles normales, lo que da como resultado un crecimiento anormal, falta de diferenciación, invasión del tejido local y, a menudo, metástasis. El tumor es un crecimiento anormal de células o tejidos que puede ser benigno o maligno. Los tumores o cánceres que pueden tratarse con una composición de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, queratosis actínica, cáncer suprarrenal, carcinoma de células basales, 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 rectal, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer testicular, cáncer de tiroides y cáncer uterino. El cáncer de mama implica con mayor frecuencia las células mamarias glandulares en los conductos o lobulillos, y puede invadir localmente y diseminarse 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 es habitualmente un carcinoma hepatocelular que resulta a menudo de cirrosis hepática. El cáncer de páncreas, principalmente el adenocarcinoma ductal, tiene síntomas de pérdida de peso, dolor abdominal e ictericia. Los tumores cerebrales como los gliomas, meduloblastomas y ependimomas pueden tener síntomas de dolor de cabeza, dolor, edema, etc.

El desarrollo y crecimiento de tumores y cánceres puede deberse a un sistema inmunitario perturbado, aunque los tumores o cánceres pueden estar provocados por mutaciones.

(B) Sistema inmunitario

El sistema inmunitario, muy similar a órganos como el hígado, los riñones y la tiroides, está compuesto por 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, como neutrófilos, eosinófilos y basófilos; y agranulocitos, no hay gránulos específicos en el citoplasma, 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). El monocito puede migrar de la sangre al tejido y convertirse en un macrófago. La célula dendrítica se deriva de la médula ósea y es crítica en la activación y cebado del linfocito.

El sistema inmunitario perturbado puede provocar los siguientes trastornos:

- (1) Enfermedades reumáticas, del tejido conectivo o del colágeno. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartritis seronegativa (espondilitis anquilosante), síndrome de Sjogren (queratoconjuntivitis seca, xerostomía), esclerosis sistémica, polimiositis y dermatomiositis.
- (2) Enfermedades autoinmunes endocrinas. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, como la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, y la enfermedad de Addison.
- (3) Enfermedades hepáticas. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas 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 están limitadas a, trastorno de la mucosa, gastritis atrófica, anemia perniciosa, enfermedad inflamatoria intestinal y reacciones alérgicas a los alimentos.
- (5) Nefritis y vasculitis mediadas por el sistema inmunitario. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, glomerulonefritis, granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica y crioglobulinemia.
- (6) Enfermedades de la piel inmunomediadas. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, psoriasis, vitiligo, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo.
- (7) Enfermedades inmunomediadas del sistema nervioso y los ojos. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome del hombre rígido, queratitis, queratoconjuntivitis seca, escleritis, epiescleritis y uveítis.
- (8) Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH es miembro de la familia de los retrovirus, con un genoma de ARN de cadena sencilla. 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 se dirige a los linfocitos T CD4 de memoria como un receptor y agota las células T CD4 del intestino y los ganglios linfáticos periféricos. La inmunidad de los linfocitos B, las células dendríticas y los macrófagos también se debilita. La vacuna sigue siendo la mejor esperanza para controlar la infección por VIH, sin embargo, hay numerosos problemas que deben resolverse para una inmunización eficaz, económica y segura contra la infección por VIH. Los problemas desafiantes son (a) el virus puede sobrevivir y transmitirse dentro de un huésped y entre anfitriones de manera extracelular, como partículas de virus transmitidas por la sangre, y también en forma intracelular oculta dentro de las células huésped infectadas, (b) el virus copia su genoma en las células huésped, y la vacuna de virus vivos atenuados puede plantear un problema de seguridad, (c) el virus tiene múltiples cepas y una mutabilidad muy alta que es un desafío para una vacuna que usa secuencias de virus fijas, y puede no ser eficaz para otras cepas, (d) no existe un modelo animal pequeño para la infección por VIH, y los estudios de eficacia realizados para primates no humanos son bastante caros

Otro sistema inmunitario perturbado también puede involucrar el crecimiento y la diseminación (metástasis) de tumores y cánceres.

(C) Sistema nervioso

Las afecciones, trastornos, síntomas y síndromes asociados con el sistema nervioso incluyen, pero no están limitados a, las siguientes afecciones o trastornos, que pueden presentarse como se indica, o de otra manera:

5 (1) demencia y enfermedad de Alzheimer: pérdida progresiva de memoria, contracción y atrofia de la corteza cerebral, enredos de fibras en las células nerviosas, placas seniles de β -amiloide, enzima colina acetiltransferasa disminuida; (2) síndrome del túnel carpiano: debilidad, dolor, hormigueo, entumecimiento, ardor en la palma y los dedos; (3) encefalitis: inflamación del cerebro; (4) dolor de cabeza: migraña, expansión de los vasos sanguíneos que presionan sobre los nervios o constricción que bloquea el suministro sanguíneo, inflamación, contracción muscular

10 de la cara, el cuello o el cuero cabelludo; (5) meningitis: infección del líquido cefalorraquídeo y meninges; (6) neuralgia: dolor nervioso, neuropatía periférica, ciática, herpes, neuralgia trigeminal; (7) enfermedad de Parkinson: temblores en las extremidades, rigidez muscular; (8) amnesia: pérdida de memoria e incapacidad para formar nueva memoria; y (9) otros como ataxia, parálisis de Bell, epilepsia, esclerosis múltiple, miastenia gravis, narcolepsia, parálisis y rabia.

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

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

(D) Sistema vascular

25 Las afecciones, reacciones y trastornos vasculares que pueden tratarse con una composición de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, acantosis nigricans, acrocianosis, queilitis actínica, prurigo actínico, dermatitis, dermatosis, dermografismo, dishidrosis, erupciones por fármacos, inflamación, o eccema, eritema, eritema migratorio, eritrocianosis, eritromelalgia, hemorragia familiar, reacción a histamina, lesiones papulares y pustulares inflamatorias, liquen plano, lupus eritematoso, micosis fungoide, neurodermatitis, reacciones a neuropéptidos y neurovasculares, parapsoriasis, perniosis (sabañones), fotoalergia, fotoreacción, fotosensibilidad, pitiriasis rosada, pitiriasis rubra pilaris, erupción polimórfica de luz, psoriasis, rinofima, rosácea, esclerosis, araña naevi, trastornos de células T, telangiectasia, venas varicosas (varicosis), urticaria, dilatación de los vasos, y otras reacciones vasculares.

(E) Sistema musculoesquelético

35 Las afecciones o anomalías del sistema musculoesquelético incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes afecciones o trastornos, que pueden presentarse como se indica, o de otra manera: (1) osteoporosis: reducción de calcio en el hueso que conduce a hueso delgado y huesos susceptibles a fractura; (2) osteoartritis: inflamación del cartílago articular que provoca hinchazón y dolor; (3) artritis reumatoide: inflamación de la membrana sinovial 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 depósitos de ácido úrico; y (8) específicamente, dolores de cuello, hombro, codo, muñeca, espalda baja, cadera, rodilla y tobillo, inflamación y artritis.

(F) Sistema cutáneo y otros

50 Las afecciones y trastornos cosméticos, dermatológicos u otros del sistema cutáneo que pueden tratarse con una composición de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, infecciones, tejido cutáneo o mucocutáneo perturbado o desordenado relevante para la piel, uñas y cabello; 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 el sistema cutáneo. Las manifestaciones incluyen, pero no están limitadas a, piel

55 grasa; acné; rosácea manchas de la edad; piel manchada; manchas; celulitis; dermatosis; dermatitis; infecciones de piel, uñas y cabello; caspa; sequedad o flojedad de la piel, uñas y cabello; xerosis; inflamación o eczema; elastosis; herpes; hiperqueratosis piel hiperpigmentada; ictiosis; queratosis; lentigos; melasmas; piel moteada; pseudofoliculitis barbae; fotoenvejecimiento y fotodaño; prurito; psoriasis; líneas de piel; estrías; adelgazamiento de la piel, placa de las uñas y el cabello; verrugas; arrugas; enfermedad oral o de las encías; afecciones de la mucosa, piel, cabello,

60 uñas, fosa nasal, canal auditivo, anal o vaginal irritada, inflamada, roja, insalubre, dañada o anormal; descomposición, síntesis o reparación de componentes dérmicos defectuosas; síntesis anormal o disminuida de colágeno, glicosaminoglucanos, proteoglucanos y elastina, así como niveles disminuidos de tales componentes en la dermis; tono desigual de la piel; superficie de la piel, uñas y cabello desigual y rugosa; pérdida o reducción de la resiliencia y elasticidad y recuperabilidad de la piel, las uñas y el cabello; laxitud; falta de lubricantes y brillo para la

65 piel, uñas y cabello; fragilidad y división de uñas y cabello; piel amarillenta; piel reactiva, irritante o telangiectásica; y

piel, uñas y cabello opacos y de aspecto más viejo. Además, la composición de la presente invención puede usarse para el cuidado general de la piel, las uñas y el cabello; para mejorar la textura y los poros de la piel, la descamación y el enrojecimiento; para hacer la piel suave, lisa, fresca, equilibrada, visiblemente clara, de tono uniforme y más brillante; para aumentar la plenitud y firmeza de la piel; y para blanquear la piel y aclarar y curar heridas; para reducir o prevenir el sudor o la transpiración de las axilas, la entrepierna, la palma u otras partes del cuerpo.

Las infecciones de la piel, las uñas y el cabello pueden estar provocadas por microorganismos que incluyen bacterias, hongos, levaduras, mohos, parásitos y virus. Más específicamente, las infecciones bacterianas pueden provocar tricomicosis axilar, queratólisis deshuesada, eritrasma, impétigo, ectima, furunculosis (forúnculos), carbunco, síndrome de la piel escaldada, síndrome de shock 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, tuberculosis por inoculación, escrofuloderma, tuberculidas, eritema induratum, lepra (*Mycobacterium leprae*), leishmaniasis y paroniquia aguda. Las infecciones virales pueden provocar verrugas virales (virus del papiloma humano), varicela, herpes zoster (varicela-zoster), herpes simple (herpesvirus hominis), molusco contagioso, o SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, virus de inmunodeficiencia humana, VIH), herpangina, síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki), síndrome de Gianotti-Crosti (virus de la hepatitis B), sarampión, rubéola y eritema infeccioso. Las infecciones fúngicas pueden provocar tiña, tinea pedis (pie de atleta), tinea unguis (infección de las uñas), tiña de las manos, tiña de la ingle, tiña del tronco y extremidades, tiña capitis (cuero cabelludo), candidiasis oral, candida intertrigo, candidiasis genital, paroniquia crónica, candidiasis mucocutánea crónica, pitiriasis versicolor, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, esporotricosis, actinomicosis y micetoma (pie de Madura).

(G) Otros tejidos o sistemas

Estas afecciones y enfermedades incluyen trastornos de la visión de los ojos, disfunciones vocales, enfermedades de las encías y periodontales, pérdida auditiva, disfunciones sexuales, aumento deseado de mama y pene, y fuerza corporal aumentada. Además de la catarata y el glaucoma, los trastornos de la visión pueden deberse a la miopía y la hipermetropía. La fuerza aumentada de los músculos oculares extrínsecos e intrínsecos, junto con una relajación aumentada de los nervios oculares, puede ayudar a mejorar las afecciones de miopía e hipermetropía.

La debilidad y la mala calidad de la voz pueden estar provocadas por una disfunción de la laringe. La relajación de los nervios laríngeos y el aumento del músculo laríngeo pueden ayudar a mejorar la calidad y la fuerza de la voz.

La afección o enfermedad preferida a tratar de acuerdo con las realizaciones de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de artritis, cáncer, inmunidad, infecciones, inflamación, músculo, nervio, piel y vasculatura.

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

La afección o enfermedad más preferida a tratar se selecciona del grupo que consiste de artritis, cambios en la piel relacionados con el envejecimiento, manchas de la edad, celulitis, dermatitis, dermatosis, eczema, picazón, inflamación, trastorno de las articulaciones, piel moteada, rosácea, estrías, arrugas, para aclarar la piel y para reducir o prevenir el sudor o la transpiración de las axilas, la entrepierna, la palma u otras partes del cuerpo.

Funciones fisiológicas, acciones farmacológicas y efectos terapéuticos.

Cuando se descubre que una sustancia modula o normaliza ciertas funciones fisiológicas, las acciones farmacológicas resultantes pueden proporcionar amplios efectos terapéuticos sobre afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas y síndromes relacionados; simplemente descrito como "indicaciones relacionadas". Por lo tanto, las indicaciones relacionadas pueden agruparse en una sola función fisiológica como sigue.

(1) Queratinización alterada (DK). Muchos trastornos de la piel, como la piel seca, la ictiosis, los callos, la queratosis y el acné (iniciados por la formación de puntos negros) se deben a queratinización alterada (formación de piel alterada o anormal). Cuando se descubre que una sustancia modula o normaliza la queratinización, se espera o predice razonablemente que la sustancia mejore esas afecciones o trastornos provocados por una causa común de queratinización alterada.

Por lo tanto, la queratinización alterada cubre, pero no se limita a la piel seca; sequedad o flojedad de la

piel, uñas y cabello; xerosis; ictiosis; callosidades queratosis; acné; rosácea; piel manchada; caspa; tono desigual de la piel; superficie desigual y áspera de la piel; textura y poros anormales de la piel; descamación y enrojecimiento; y para mejorar o hacer la piel suave, lisa, fresca, equilibrada o visiblemente clara.

5 **(2) Cambios relacionados con el envejecimiento de la piel, las uñas y el cabello (AG).** En "Rook's
Textbook of Dermatology" de Burns et al. Wiley-Blackwell, 2010, Vol.1, página 8.22 bajo "El envejecimiento de la
piel", se describe que "la formación de arrugas por el envejecimiento de la piel es casi completamente el resultado
de cambios en la dermis". De hecho, el envejecimiento de la piel, incluidas las arrugas, se debe principalmente a la
degeneración progresiva de los componentes dérmicos; concretamente, glicosaminoglicanos (GAG), colágeno y
10 fibras elásticas en la dermis. En una publicación de Ditre et al. J. Amer Acad Dermatol, 1996, páginas 187-195, bajo
"Efectos de los α -hidroxiácidos sobre piel fotoenvejecida: un estudio piloto clínico, histológico y ultraestructural", los
estudios histológicos y ultraestructurales muestran que reafirmar la piel o el aumento del grosor de la piel provocado
por la aplicación tópica de una sustancia resulta de una combinación de cambios epidérmicos y dérmicos. En los
cambios epidérmicos, la epidermis aumenta de grosor y la pigmentación de melanina muestra menos
15 aglomeración de melanina dando como resultado un color de piel más claro y manchas de edad mejoradas. En los
cambios dérmicos, hay unas cantidades aumentadas de glicosaminoglicanos (GAG) y fibras de colágeno, y las fibras
elásticas tienden a ser más largas y gruesas. Por lo tanto, cuando se descubre que una sustancia reafirma o
aumenta grosor de la piel, se espera o predice razonablemente que la sustancia mejore los cambios de la piel
relacionados con el envejecimiento, incluyendo líneas finas, arrugas, fotoenvejecimiento, manchas de la edad,
20 manchas, piel hiperpigmentada, piel moteada y una piel con aspecto más joven y un aclaramiento de la piel.

En general, los cambios en la piel relacionados con el envejecimiento cubren, por ejemplo, líneas finas;
arrugas; manchas de la edad; manchas; celulitis; elastosis; lentiginosa; piel moteada; fotoenvejecimiento y fotodaño;
estrías; adelgazamiento de la piel, placa de las uñas y el cabello; verrugas; arrugas; descomposición, síntesis o
25 reparación defectuosa de componentes dérmicos; síntesis anormal o disminuida de colágeno, glicosaminoglucanos,
proteoglucanos y elastina, así como niveles disminuidos de tales componentes en la dermis; pérdida o reducción de
la resiliencia, elasticidad y recuperabilidad de la piel, las uñas y el cabello; laxitud; falta de lubricantes y brillo para la
piel, uñas y cabello; fragilidad y división de uñas y cabello; piel amarillenta; y piel, uñas y cabello opacos y de
aspecto más viejo, de tonos uniformes y más brillantes; para aumentar la plenitud y firmeza de la piel.

30 **(3) Trastornos inmunes perturbados e inflamación (DI).** Los trastornos inmunes perturbados o alterados
pueden provocar inflamación, dolor, picazón, hinchazón, edema, dermatitis, eczema, psoriasis, dermatosis,
trastornos articulares, y artritis. Cuando se encuentra que una sustancia modula o normaliza las actividades de las
células inmunes reduciendo la inflamación, se espera o predice razonablemente que la sustancia mejore las
35 indicaciones o trastornos relacionados.

Por lo tanto, los trastornos inmunes perturbados cubren, por ejemplo, trastornos inflamatorios; inflamación,
dermatitis o eccema; psoriasis; dermatosis; articulaciones dolorosas; artritis; infecciones diabetes tipo 1; hepatitis
viral; enfermedad inflamatoria intestinal; reacciones alérgicas a los alimentos; nefritis; vasculitis; vitiligo; esclerosis
40 múltiple; VIH y sida.

45 **(4) Tumores y cánceres (CA).** La mayoría de los tumores y cánceres están provocados por la proliferación
no regulada de células debido a la pérdida de controles normales, lo que da como resultado un crecimiento anormal,
falta de diferenciación, invasión local de tejidos y, a menudo, metástasis. Cuando se descubre que una sustancia
normaliza el control del crecimiento celular, se espera o predice razonablemente que la sustancia mejore o erradique
la mayoría de los tipos de tumores y cánceres, incluyendo los tumores y cánceres de piel, cáncer de mama,
carcinoma de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon y tumores cerebrales.

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

55 **(5) Trastornos nerviosos (ND).** El sistema nervioso es muy complejo iniciándose desde el cerebro, y
controla casi todas las funciones del cuerpo. Solo las células muertas o los tejidos muertos como las uñas, el cabello
y el estrato córneo no contienen fibras nerviosas. La pérdida o mal funcionamiento de las células nerviosas puede
dar como resultado varios trastornos, síntomas y síndromes nerviosos.

60 Por lo tanto, los trastornos nerviosos cubren: demencia, enfermedad de Alzheimer: pérdida progresiva de
memoria, 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, enfermedad de Parkinson,
amnesia, parálisis de Bell, epilepsia, esclerosis múltiple, parálisis y dolor de cabeza.

65 En vista de la presente divulgación, pueden realizarse procedimientos estándar para evaluar el efecto de la

administración de una composición a un sujeto, permitiendo por tanto que un experto en la técnica determine la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

5 El efecto beneficioso clínicamente observable puede ser una situación en la que, cuando se administra una composición de la presente invención a un sujeto después de que los síntomas a tratar son observables, se previene que los síntomas se desarrollen o agraven adicionalmente, o se desarrollen en menor grado que sin la administración de la composición especificada de acuerdo con las 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 que los síntomas a tratar sean observables, se prevenga que se produzcan los síntomas o que se produzcan posteriormente en menor grado que sin la administración de la composición de la presente invención.

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

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

25 Las dosificaciones y la frecuencia de dosificación se determinarán por un profesional médico capacitado según la actividad de los compuestos usados, las características de la formulación tópica particular y la identidad y gravedad del trastorno dermatológico tratado o prevenido.

30 **Vías de administración y preparaciones generales**

Otro aspecto general de la presente invención se refiere a una composición para administración sistémica o tópica a un sujeto, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de N-acildipéptido de acuerdo con una realización de la presente invención y un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable. Las composiciones de acuerdo con las realizaciones de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada para la administración tópica o sistémica a un sujeto.

35 Las composiciones que comprenden un derivado de dipéptidos bioactivo de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que lo necesite por aplicación tópica, sistémica u otras vías. La aplicación tópica incluye piel, ojos, membranas mucosas de la conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, uretra, recto y ano. La administración sistémica incluye administración oral (enteral) e inyecciones parenterales. Las inyecciones parenterales incluyen inyección o infusión intravenosa, inyección intraarterial, inyección subcutánea, inyección intramuscular e inyección intraarticular. Otras vías de administración incluyen administración sublingual, debajo de la lengua, desde la mucosa oral sin pasar por la circulación portal, y la adsorción pulmonar inhalando y absorbiendo a través del tracto respiratorio.

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

45 Puede formularse una composición de gel típica mediante la adición de un agente gelificante como quitosano, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, policuatemios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero o glicirrizinato amoniacado a una solución que comprende el derivado de N-acildipéptido. La concentración preferida del agente gelificante puede variar del 0,1 al 4 por ciento en peso de la composición total. En la preparación del champú, el derivado de N-acildipéptido puede disolverse primero en agua o propilenglicol, y la solución así obtenida puede mezclarse con una base de champú. Las concentraciones del derivado de N-acildipéptido usado en forma de gel o champú son las mismas que las descritas anteriormente.

50 Para preparar una composición en solución, se disuelve por lo menos un derivado de dipéptidos bioactivo de la presente invención en una solución preparada a partir de agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol u otro

solvente tópicamente aceptable. Para preparar una composición tópica, puede incorporarse un derivado de dipéptidos bioactivo de la presente invención como una forma de polvo fino sin disolver, o disolviendo primero en agua, etanol, propilenglicol u otro solvente, y la solución así obtenida se mezcla con una base o vehículo tópicamente aceptable que incluye gel, loción, crema, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, pomada, champú, aerosol, barra, polvo, mascarilla, almohadillas, enjuague o lavado bucal, gel o supositorios vaginales y gel o supositorios rectales. Las realizaciones contempladas de la presente invención incluyen intervalos de concentración del 0,001% al 0,01%, del 0,01% al 0,1%, del 0,1% al 0,2%, del 0,2% al 0,3%, del 0,3% al 0,4%, del 0,4% al 0,5%, del 0,5% al 0,6%, del 0,6% al 0,7%, del 0,7% al 0,8%, del 0,8% al 0,9%, del 0,9% al 1%, del 1% al 2%, del 2% al 3%, del 3% al 4%, del 4% al 5%, del 5% al 6%, del 6% al 7%, del 7% al 8%, del 8% al 9%, del 9% al 10%, del 10% al 14%, del 14% al 18%, del 18% al 22%, del 22% al 26%, del 26% al 30%, del 30% al 35%, del 35% al 40%, del 40% al 45%, del 45% al 50%, del 50% al 60%, del 60% al 70%, del 70% al 80%, del 80% al 90%, y del 90% al 99,9% en peso o volumen de la composición total.

La elección de la composición administrable tópicamente dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza de los síntomas a tratar o prevenir, las características fisicoquímicas del compuesto particular a administrar y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y limitaciones de costes.

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

En preparaciones orales, un derivado de dipéptidos bioactivo de la presente invención se formula en polvo, en forma de comprimidos, cápsulas de gelatina con o sin mezclado con polvo de gelatina, o en otra forma que incluye una forma líquida o en suspensión. Cada comprimido, cápsula o dosis unitaria contiene de aproximadamente 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 dipéptidos bioactivo. Como ilustración, el polvo derivado de dipéptido bioactivo, 1 mg, puede colocarse debajo de la lengua sin tragar durante un corto periodo de tiempo para lograr la administración sistémica. La dosificación diaria para un sujeto puede variar, sin embargo, en general es 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 inyecciones parenterales, se prepara un derivado de dipéptido bioactivo en una solución o suspensión en condiciones esterilizadas en una concentración de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 2% en peso por 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 opción, puede añadirse un espesante en una composición de inyección para aumentar la viscosidad, de tal manera que la composición tenga una viscosidad comparable con el fluido corporal en las articulaciones de la rodilla u otras articulaciones. Como ilustración, pero no como limitación, el espesante puede seleccionarse del grupo que consiste de 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 agente cosmético, farmacéutico u otro agente adicional para lograr efectos sinérgicos. Para preparar una composición de combinación tópica, se incorpora un agente cosmético, farmacéutico u otro agente en cualquiera de las composiciones anteriores disolviendo o mezclando el agente en la formulación. Los expertos en la técnica reconocen fácilmente otras formas de composiciones para la administración del derivado de N-acildipéptido de la presente invención.

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

Se cree que el derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención es terapéuticamente eficaz para aliviar o mejorar afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas o síndromes asociados con el sistema inmunitario, nervioso, vascular, musculoesquelético, cutáneo, otros tejidos y 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 puede administrarse sola o en combinación con otro agente activo. La

composición y el otro agente activo pueden administrarse de manera simultánea o secuencial.

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

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

En una realización, la composición se aplicó tópicamente a la piel. Por ejemplo, se aplicó tópicamente una solución o crema que contenía del 0,1% al 1% en peso de N-acildipéptido o amida de N-acildipéptido, como N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ o N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ a una piel afectada una o dos veces al día durante varias semanas o hasta que se había logrado un efecto terapéutico deseado.

La composición también puede administrarse por vía sistémica o por otras vías, como mediante administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, se inyectó intraarticularmente N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ al 0,2% (p/p) en agua, 1 ml (2 mg) en la rodilla de un sujeto para aliviar el dolor de la artritis y la inflamación.

La composición puede administrarse sola u opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo. Por ejemplo, se incorporó un corticosteroide, hidrocortisona-17-valerato al 0,2% (p/p) en una composición tópica que contenía un 0,5% (p/p) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ para mejorar rápidamente las lesiones por eccema crónicas. La composición y el otro ingrediente activo pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Bajo tales acciones cooperativas, el derivado de N-acildipéptido y el corticosteroide proporcionaron mutuamente efectos sinérgicos o potenciadores para las acciones antiinflamatorias.

Para efectos sinérgicos, aditivos, potenciadores u otros efectos beneficiosos mutuamente cooperativos, puede incorporarse un agente cosmético, farmacéutico u otro agente en la composición de la presente invención o administrarse independientemente al mismo tiempo o en un momento diferente. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a, hidroxiácidos, cetoácidos y compuestos relacionados; ácidos fenil alfa aciloxialcanoicos y derivados; N-acil-aldosaminas, N-acilaminoácidos y compuestos de N-acilo relacionados; analgésicos y anestésicos locales; agentes antiacné; agentes antibacterianos; agentes anti-levaduras; agentes antifúngicos; agentes antivirales; agentes antiinfecciosos; agentes anticasca; agentes anti-dermatitis; agentes anti-eczema; agentes antihistamínicos; agentes antiipruríticos; antieméticos; agentes contra el mareo por movimiento; agentes antiinflamatorios; agentes anti-hiperqueratóticos; antitranspirantes; agentes antipsoriáticos; agentes anti-rosácea; agentes antiseborreicos; acondicionadores para el cabello y agentes para el tratamiento del cabello; agentes antienviejimiento y antiarrugas; agentes contra la ansiedad; agentes anticonvulsivos; agentes antidepressivos; agentes antineoplásicos; protectores solares y agentes de protección solar; agentes para aclarar la piel; agentes despigmentantes; astringentes; agentes de limpieza; agentes de eliminación de maíz, callos y verrugas; agentes para rellenar la piel; agentes para dar volumen a la piel; agentes reafirmantes de la piel; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz (MMP); agentes cardiovasculares tópicos; agentes de curación de heridas; enfermedad de las encías o agentes para el cuidado oral; aminoácidos; tripéptidos; oligopéptidos; polipéptidos; carbohidratos aminocarbhidratos; vitaminas corticosteroides agentes de bronceado; hormonas retinoides; peróxidos; perácidos superóxidos, ozónidos, persulfatos y agentes activos. agentes anti-rosácea; agentes antiseborreicos; acondicionadores para el cabello y agentes para el tratamiento del cabello; agentes antienviejimiento y antiarrugas; agentes contra la ansiedad; agentes anticonvulsivos; agentes antidepressivos; agentes antineoplásicos; bloqueador solar y agentes de protección solar; agentes para aclarar la piel; agentes despigmentantes; astringentes agentes de limpieza; agentes de eliminación de granos, callos y verrugas; agentes para reafirmar la piel; agentes para dar volumen a la piel; agentes reafirmantes de la piel; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz (MMP); agentes cardiovasculares tópicos; agentes de curación de heridas; agentes para la enfermedad de las encías o para el cuidado oral; aminoácidos; tripéptidos; oligopéptidos; polipéptidos; carbohidratos; aminocarbhidratos; vitaminas; corticosteroides; agentes de bronceado; hormonas retinoides; peróxidos; perácidos superóxidos, ozónidos, persulfatos y agentes activos.

Los agentes anteriores incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: abacavir, abcximab, abelcet, acamprosato, acarboxa, acebutolol, acetaminofeno, acetaminosalol, acetazolamida, ácido acético, perácido acético, peróxido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, ésteres de N-acilglutatioón, acitretina, aclovato, acrivastina, actrel, actidosa, actigall, actiq, aciclovir, adalimumab, adapaleno, adefovir dipivoxil, adenosina, agalsidasa, albendazol, albúmina, albuterol, dipropionato de aclometasona, aldesleucina, alefacept, alemtuzumab, alendronato, alfuzosina, alitretinoína, alantoína, alio, alopurinol, aloxantina, almotriptán, alosetrón, alfa tocoferal, alfa₁-proteínasa, alprazolam, alprenolol, alprostadiil, alteplasa, altretamina, acetato de aluminio, cloruro de aluminio, clorhidróxido de aluminio, hidróxido de aluminio, amantadina, amifostina, amilorida, aminacrina, aminoácido, aminobenzoato, ácido p-aminobenzoico, ácido aminocaproico, aminohipurato, ácido aminolevulínico, ácido aminosalicílico, amiodarona, amitriptilina, amlodipino, amocarzina, amodiaquin, amorolfina, amoxapina, amoxicilina, anfetamina, anfotericina, ampicilina, amprenavir, anagrelida, anakinra, anastrozol, anisindiona, anthralin, antihemofílico, antitrombina, anti-timocito, antivenin, apomorfina, antisitmo, antisindro, antisindro, antisindro apomorfina, aprepitant, aprotinin, arbutin, argatroban, aripiprazol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, aspirina,

atazanavir, atenolol, atomoxetina, atorvastatina, atovacuona, atropina, azatioprina, ácido azelaico, zelastina, azitromicina, baclofeno, bacitracina, balsalazida, bálsamo, basiliximab, dipropionato de beclometasona, bemegrída, benazepril, bendroflumetiazida, benzocaína, ácido benzoico, benzonatato, benzofenona, peróxido de benzoilo, benzotropina, bepridil, betacaroteno, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, betaxolol,

5 bethanechol, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bimatoprost, bioflavonoides, biotina, biperiden, bisacodil, bisoprolol, bivalirudin, bortezomib, bosentan, botulinum, brimonidina, brinzolamida, bromocriptina, bromfeniramina, budesonida, bumetanida, bupivacaina, buprenorfina, bupropion, burimamide, buspirona, busulfan, butabarbital, butalbital, butenafina, butoconazol, butorfanol, aminobenzoato de butilo, cabergolina, ácido cafeico, cafeína, calcipotrieno, calcitonina-salmón, calcitriol, peróxido de calcio, calfactante, camellia sinensis, alcanfor, candesartán

10 cilexetilo, capecitabina, capreomicina, capsaicina, captopril, carbamazepina, peróxido de carbamida, carbidopa, carbinoxamina, pivoxilo de cefditoren, cefepime, proxetilo de cefpodoxime, celecoxib, cetirizina, cevimeline, 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 clorcortolona, clomifeno, clonidina, clodogrel, clotrimazol, clozapina, alquitrán de hulla, extractos de alquitrán de hulla (LCD), codeína, cromolina, crotamitona, ciclizina, ciclobenzaprina, cicloserina, citarabina, dacarbazina, dalfopristin, dapsona, daptomicina, daunorubicina, deferoxamina, deshidroepiandrosterona, delavirdina, desipramina, desloratadina, desmopresina, desoximetasona, dexametasona, dexmedetomidina, dexmetilfenidato, dexrazoxano, dextroamfetamina, diazepam, diclofenaco, diclomina, didanosina, dihidrocodeína, dihidromorfina, diltiazem, ácido

20 6,8-dimercaptooctanoico (ácido dihidrolipoico), difenhidramina, difenoxilato, dipiridamol, disopiramida, dobutamina, dofetilida, dolasetron, donepezil, ésteres de dopa, dopamina, dopamina, dorzolamida, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, doxilamina, doxipina, duloxetina, diclonina, econazol, efalizumab, eflornitina, eletriptan, emtricitabina, enalapril, efedrina, epinafrina, epinina, epirubicina, eptifibatida, ergotamina, eritromicina, escitalopram, esmolol, esomeprazol, estazolam, estradiol, etanercept, ácido etacrínico, etinil estradiol, etidocaina, etomidato, famciclovir, famotidina, felodipina, fentanil, ácido ferúlico, fexofenadina, flecainida, fluconazol, flucitosina, fluocinolona acetona, fluocinonida, 5-fluorouracil, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, fluticasona propionato, fluvoxamina, formoterol, furosemida, galactarolactona, ácido galactónico, galactonolactona, galantamina, gatifloxacina, gefitinib, gemcitabina, gemifloxacina, glucarolactona, ácido glucónico, gluconolactona, ácido glucurónico, glucuronolactona, glutatión, ácido glicólico, griseofulvin, guaifenesina, guanetidina, N-guanilhistamina, haloperidol, haloprogín, hexilresorcinol, homatropina, homosalato, hormona, hidralazina, hidrocortisida, hidrocortisona, hidrocortisona 21-acetato, hidrocortisona 17-butilato, hidrocortisona 17-valerato, peróxido de hidrógeno, hidromorfona, hidroquinona, monoéter de hidroquinona, hidroxizina, hiosciamina, hipoxantina, ibuprofeno, ichtammol, idarubicina, imatinib, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, infliximab, irbesartan, irinotecan, isoetarina, isoproterenol, itraconazol, kanamicina, ketamina, ketanserina, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, ácido kojico, labetalol, ácido láctico, ácido lactobionico, lamivudina, lamotrigina, lansoprazol, letrozol, leuprolida, levalbuterol, levofloxacina, lidocaina, linezolid, lobelina, loratadina, loperamida, losartan, loxapina, dietilamida lisérgica, mafenida, ácido málico, ácido maltobionico, ácido mandélico, maprotilina, mebendazol, mecamilamina, meclizina, meclociclina, memantina, mentol, meperidina, mepivacaina, mequinol, mercaptopurina, mescalina, metanefrina, metaproterenol, metaraminol, metformin, metadona, metamfetamina, metotrexato, metoxamina, ésteres de metildopa, metildopamida, 3,4-

40 metilenedioximetamfetamina, ácido metilactico, metil nicotinato, metilfenidato, metil salicilato, metiamida, metolazona, metoprolol, metronidazol, mexiletina, miconazol, midazolam, midodrina, miglustat, minociclina, minoxidil, mirtazapina, mitoxantrona, moexiprilat, molindona, monobenzona, morfina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocin, nadolol, naftifina, nalbufina, nalmefena, naloxona, naproxeno, nefazodona, nelfinavir, neomicina, nevirapina, niacin, niacinamida, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrofurantoina, nizatidina, norepinefrina, nistatina, octopamina, octreotida, octil metoxicinamato, octil salicilato, ofloxacina, olanzapina, olmesartan medoxomil, olopatadina, omeprazol, ondansetron, oxiconazol, oxotremorina, oxibenzona, oxibutinina, oxicodona, oximetazolina, padimato O, palonosetron, ácido pantoténico, pantoil lactona, paroxetina, pemolina, penciclovir, penicilamina, penicilinas, pentazocina, pentobarbital, pentostatina, pentoxifilina, péptido, perazina, pergolida, perindopril, permétrina, fenciclidina, fenelzina, feniramina, fenmetrazina, fenobarbital, fenol, fenoxibenzamina, fentolamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoina, fístigmina, pilocarpina, pimecrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, pipamazina, piperonil butóxido, pirenzepina, podofilox, podofillina, peróxido de potasio, povidona yodina, pramipexol, pramoxina, prazosina, prednisona, prenalterol, prilocaína, procainamida, procaína, procarbazona, promazina, prometazina, propionato de prometazina, propafenona, propoxifeno, propranolol, propiltiouracilo, proteína, protriptilina, pseudoefedrina, piretrina, pirlamina, pirimetamina, quetiapina, quinapril, quinetazona, quinidina, quinupristina, rabeprazol, reserpina, resorcinol, retinal, ácido 13-cisretinoico, ácido retinoico, retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ribavirin, ácido ribónico, ribonolactona, rifampin, rifapentina, rifaximin, riluzol, rimantadina, ácido risedronico, risperidona, ritodrina, rivastigmina, rizatriptan, ropinirol, ropivacaína, salicilamida, ácido salicílico, salmeterol, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serotonina, sertoconazol, sertindola, sertralina, alquitrán de esquisto, sibutramina, sildenafil, sotalol, estreptomina, estrichnina, sulconazol, sulfacetamida, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfabromometazina, sulfacetamida (sulfacetamida sódica), sulfaclopiridazina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaguanol, sulfaleno, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilamida, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulfuro, tacrolimus, tadalafil, tamsulosin, ácido tartárico, tazaroteno, tegaserol, telitromicina, telmisartan, temozolomida, tenofovir disoproxil, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetracaína, tetraciclina, tetrahidrozolina, talidomida, teobromina, teofilina, tiabendazol, tietilperazina, ácido tioctico (ácido lipoico),

5 tioridazina, tiotixeno, timol, tiagabina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, tobramicina, tocinida, tolazolina, tolbutamida, tolnaftato, tolterodina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, triamcinolona acetona, diacetato de triamcinolona, hexacetona de triamcinolona, triamtereno, triazolam, triclosán, triflupromazina, trimetoprim, trimipramina, tripeleennamina, triprolidina, trometamina, ácido trópico, tiramina, ácido undecilénico, urea, ácido urocanico, ursodiol, valaciclovir, vardenafil, venlafaxina, verapamil, vitamina, acetato de vitamina E, voriconazol, warfarina, alquitrán de madera, xantina, zafirlukast, zaleplon, piritona de zinc, ziprasidona, zolmitriptan y zolpidem.

10 Los expertos en la técnica apreciarán que podrían realizarse cambios en las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Se entiende, por lo tanto, que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, sino que se pretende que cubra modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 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 con calibres micrométricos de la siguiente manera.

20 La piel se sujetó con una bisagra de metal de 2 X 6 cm; las caras internas de la cual estaban recubiertas con tela de esmeril para evitar el deslizamiento, y se exprimieron manualmente hasta el umbral del malestar del sujeto. El grosor combinado de dos capas de piel completa, incluyendo el grosor de las dos hojas de la bisagra, se midió con calibres micrométricos. El grosor de las dos hojas de la bisagra se sustrajo para determinar el grosor real de dos capas de piel completa. Se realizaron mediciones por triplicado en los sitios tratados y se usó un número medio para calcular el grosor de la piel.

25 En otros estudios, se usaron sitios de prueba de piel de 17 mm de diámetro, los sitios circulares se marcaron con tinta permanente. Los sitios de control intermedios también tenían 17 mm de diámetro. El grosor de la piel de todos los sitios se midió directamente por medio de un calibre digital electrónico. En este caso, las mordazas del calibre se abrieron a 17 mm, se aplicaron con presión a los sitios de la piel y luego se cerraron con firmeza. El grosor de la piel se leyó en la pantalla de los calibres. Las mediciones de todos los sitios se hicieron por triplicado.

30 Ejemplo 2

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

40 Se disolvieron 0,2 g de un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención en 39,8 ml de solución tibia preparada a partir de 80 partes de agua y 20 partes de propilenglicol en volumen (en lo sucesivo referida como WP82). La solución o suspensión obtenida de este modo se mezcló con 60 g de emulsión o crema de aceite en agua. La emulsión o crema de aceite en agua formulada de este modo contenía un 0,2% de derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención en emulsión o crema de aceite en agua. Bajo condiciones similares, se formularon composiciones de emulsión o crema que contenían del 0,01% al 10% de derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención.

45 Como una ilustración, se disolvieron 0,2 g de polvo de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en 39,8 ml de solución WP82 caliente. 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 formulada de este modo contenía un 0,2% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂. Bajo condiciones similares, se formularon las siguientes composiciones de emulsión o crema:

50 N-Ac-L-Ile-L-Ala-NH₂ 1% (p/p) de emulsión o crema;
N-Ac-L-Leu-L-Ala-NH₂ 1% (p/p) y 5% (p/p) emulsiones o cremas.
N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1% y 2%, todo en peso,

55 emulsiones o cremas.

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

60 Ejemplo 3

65 Como otra ilustración del Ejemplo 2, se disolvieron 5 g de polvo de N-Ac-L-Leu-Gly-NH₂ en 35 ml de solución WP82 tibia. La solución transparente obtenida de este modo se mezcló con 60 g de emulsión o crema de aceite en agua. La emulsión o crema de aceite en agua formulada de este modo contenía un 5% (p/p) de N-Ac-L-Leu-Gly-NH₂.

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

- 5 N-Ac-β-Ala-Gly-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Asn-Gly-NH₂ 4% en emulsión o crema
 N-Ac-Abz-Gly-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Cys-Gly-NH₂ 10% en emulsión o crema
 N-Ac-Gaba-Gly-NH₂ 8% en emulsión o crema
 10 N-Ac-Gly-Gly-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N-Ac-L-His-Gly-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Ile-Gly-NH₂ 0.5%, 1%, 2%, 5%, 6% y 10% en emulsiones o cremas
 N-Ac-L-Leu-Gly-NH₂ Emulsiones o cremas al 5%, 6%, 7%, 8% y 10%
 N-Ac-L-Pro-Gly-NH₂ 3% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Ser-Gly-NH₂ 5% en emulsión o crema
 15 N-Z-L-Tyr-Gly-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Val-Gly-NH₂ 5% y 10% en emulsiones o cremas

Ejemplo 4

20 Como otra ilustración del Ejemplo 2, y bajo condiciones similares, también se formularon las siguientes composiciones de emulsión o crema, todos los porcentajes son en peso:

- 25 N-Ac-βAla-L-His-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N, N'-diAc-βAla-His-NH₂ 5% en emulsión o crema
 N-Ac-βAla-L-His-OH 5% en emulsión o crema
 N-Ac-βAla-L-His-OEt 5% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Ala-L-Ile-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Ile-L-Ile-NH₂ 1% en emulsión o crema
 30 N-Ac-L-Leu-L-Leu-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Ile-L-Tyr-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Leu-L-Tyr-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ 1% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Val-L-Tyr-NH₂ 5% en emulsión o crema
 35 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-NHNNH₂ 0,6% en emulsión o crema
 N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc 0,7% en emulsión o crema

Ejemplo 5

40 Se formuló una composición de solución típica que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención de la siguiente manera.

45 Se disolvieron 0,1 g de un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención 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 referida como WEP442). La solución formulada de este modo contenía un 0,1% (p/p) de derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención en composición de solución. Bajo condiciones similares, se formularon composiciones de solución que contenían del 0,01% al 10% en peso de derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención.

50 Como una ilustración, se disolvieron 0,1 g de polvo de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en 99,9 ml de WEP442. Por tanto, la composición de solución formulada tenía un pH de 5,4, y contenía un 0,1% (p/p) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂.

55 Bajo condiciones similares, se formularon composiciones de solución de la siguiente manera, en donde todos los porcentajes son en peso:

- N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂: 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; todas en WEP442
 60 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-NH₂: 0,4% en WEP 442
 N-Ac-L-Cys-L-Cys-OH: 0,5% en WEP 442, pH 5.3
 65 N-Ac-L-Ile-Gly-OH: 0,4% en WEP442, pH 3.2

N-Ac-L-Cys-Gly-NH₂: 1% en WEP442, pH 6.4

N-Ac-L-Leu-Gly-NH₂: 1%, pH 5.3; 2,5%, pH 5,4; 5%, pH 5,4; 10% pH 5.4; todas 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

5 N-Ac-L-Pro-Gly-OH: 5% en 90 partes de agua y 10 partes de propilenglicol por volumen (WP91), pH 6.6

N-Ac-L-Tyr-Gly-NH₂: 2,5% en WEP442

N-Ac-L-Gln-Gly-NH₂: 2,5% en WEP442

N-Ac-L-Val-Gly-OH: 0,4% en WEP442, pH 3.2

N-Ac-Gly-L-Pro-NH₂: 5% en WEP442

10 βAla-L-His-NH₂: 5% en WEP442, pH 6.5

N, N'-DiAc-βAla-L-His-NH₂: 3% en WEP442, pH 7.0; 4% en WP82, pH 7.1

N-Ac-Gaba-Gly-NH₂: 5% en WEP442, pH 5.8

N-Ac-βAla-Gly-NH₂: 5% en WEP442, pH 5.2

N-Ac-Gly-L-Pro-NH₂: 5% en WEP442

15 N-Ac-L-Cys-L-Tyr-NH₂: 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 por volumen (en lo sucesivo, EP82)

N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂: 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, todas pH 3.7

20 N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂: 0,3% en WEP442, pH 5.8; 2% en WEP442

N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂Ac: 0,3% y 0,5% en WEP442, pH 5.5; 3% en WEP442

N-Ac-L-Phe-L-Phe-NH₂: 0,4% en WEP442

N-Ac-L-Trp-L-Trp-NH₂: 0.4% en WEP442

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

Ejemplo 13

30 Un sujeto masculino, de 80 años, con inflamación crónica, eritema, eccema con escamas gruesas y picazón en su pierna derecha durante más de 10 años, no respondió a los tratamientos convencionales incluyendo los corticosteroides tópicos. La piel implicada se dividió en dos lesiones para pruebas. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día a una lesión un 0,5% (p/v) de composición de solución de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂, pH 6,7 preparada a partir de 4 partes de agua, 76 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol por volumen, y a la segunda lesión 0,4% (p/v) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en composición de solución WEP442, pH 5,8 como se muestra en el Ejemplo 5. La picazón se detuvo en unos pocos minutos, y las escamas gruesas de ambas lesiones comenzaron a desaparecer en los días siguientes. Al final de las 4 semanas, el eritema y las escamas gruesas de ambas lesiones desaparecieron casi por completo y los sitios de la piel tratada eran lisos, suaves, de tono uniforme, más brillantes y más elásticos cuando se estiraba la piel. La piel tratada parecía mucho más clara en color de piel en comparación con el sitio de piel no tratado circundante. La piel tratada tuvo una mejora del 95-100% según lo evaluado por la evaluación clínica. El resultado muestra que tanto N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ como N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ tienen el potencial de proporcionar efectos terapéuticos para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con trastornos nerviosos, queratinización alterada, envejecimiento de la piel, arrugas, manchas de la edad, hiperpigmentación, inflamación, sistema inmunitario perturbado, y para aclarar la piel.

45

Ejemplo 17

50 Un sujeto masculino, de 80 años, con inflamación crónica y eccema con escamas gruesas y picazón en las piernas, no respondió a los tratamientos convencionales que incluían corticosteroides tópicos. El sujeto se aplicó tópicamente dos veces al día a una pierna un 2% (p/v) de crema de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ como se formuló en el Ejemplo 2, y a otra pierna un 0,5% (p/p) de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂Ac en WEP442, pH 5,5 como se formuló en el Ejemplo 5, sobre las lesiones implicadas. Para ambas piernas tratadas, la picazón se detuvo en unos pocos minutos, y las escamas gruesas comenzaron a desaparecer en los días siguientes. Las lesiones de eccema también mejoraron sustancialmente durante las próximas semanas, y la piel se volvió suave y lisa. Al final de las cuatro semanas, las piernas tratadas tuvieron una mejora del 95-100% según 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 nerviosos, queratinización alterada, inflamación y sistema inmunitario perturbado.

55

Ejemplo 18

60 Un sujeto masculino, de 79 años, desarrolló alergia en la piel por comer mariscos con picazón intensa y pápulas rojizas en la espalda y los muslos que no respondieron a los tratamientos convencionales que incluían corticosteroides tópicos. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día un 0,5% (p/p) de crema de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ formulada como en el Ejemplo 2 sobre las lesiones implicadas. La picazón se detuvo en unos pocos minutos, y

65

las pápulas rojizas comenzaron a desaparecer en los días siguientes. Al final de los 5 días, la piel tratada tuvo una mejora del 75% según lo evaluado por la evaluación clínica. El resultado muestra que N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con trastornos nerviosos, inflamación y sistema inmunológico perturbado.

5

Ejemplo 21

Se realizó una selección *in vitro* típico para los efectos antiinflamatorios de la siguiente manera. Se cultivaron células de leucemia THP-1 (línea celular humana leucémica monocítica) y o no se trataron o se trataron con un derivado de dipéptido bioactivo (100 µg/ml) de la presente invención durante 24 horas. Las células de leucemia no tratadas o tratadas se trataron luego con angiocidina (10 µg/ml) durante 24 horas para inducir la interleucina-6 (IL-6), que era un indicador de la inflamación. La IL-6 inducida se midió cuantitativamente por ELISA (ensayo inmunsorbente ligado a enzimas). Los resultados de la prueba mostraron que N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ inhibió la producción de IL-6 en aproximadamente un 70%. Por lo tanto, los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención, como N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂, tienen el uso potencial como sustancias antiinflamatorias no esteroideas.

10

15

Ejemplo 22

En una realización, puede prepararse una composición que contiene un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención para administración sistémica de la siguiente manera.

20

Para la administración por inyección, puede prepararse una composición con o sin un agente espesante, como metilcelulosa. Se preparó metilcelulosa al 1% (p/v) en solución de agua añadiendo 1 g de metilcelulosa en 90 ml de agua, y la mezcla se homogeneizó suavemente. Se añadió más agua para hacer el volumen final de 100 ml. La composición de vehículo preparada de este modo contenía un 1% (p/v) de metilcelulosa como espesante. Se disolvió N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂, 100 mg, en 5 ml de agua con o sin metilcelulosa al 1% (p/v), y las soluciones en viales de inyección se esterilizaron a 100° C durante 30 minutos. Las composiciones así obtenidas contenían un 2% (p/v) o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ adecuado para inyección intraarticular, intralesional o subcutánea, u otra administración sistémica.

25

30

Bajo las mismas condiciones, se prepararon las siguientes composiciones para administración sistémica, todos los porcentajes son en peso: 2% o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ en agua con o sin metilcelulosa al 1%; 2% o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂Ac en agua con o sin metilcelulosa al 1%; 0,2% o 2 mg/ml de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en agua con o sin metilcelulosa al 1%; y 0,2% o 2 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH en agua con o sin metilcelulosa al 1%.

35

Ejemplo 24

Se preparó una composición de combinación típica para efectos sinérgicos o aditivos de la siguiente manera.

40

Se disolvieron 400 mg de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ y 400 mg de N-acetil-D-glucosamina (NAG) en una solución de 90 ml preparada 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. Por lo tanto la composición preparada tenía un pH de 5,6, y contenía 0,4% (p/v) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ y 0,4% (p/v) de NAG.

45

Una mujer, de 41 años, tenía lesiones inflamatorias en su brazo izquierdo con picazón intensa y pápulas rojizas que no respondían a los tratamientos convencionales, que incluían corticosteroides tópicos. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día la composición de combinación anterior que contenía un 0,4% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ y un 0,4% de NAG en las lesiones implicadas. La picazón se detuvo en unos pocos minutos, y las pápulas rojizas comenzaron a desaparecer en los días siguientes. Al final de los 5 días, la piel tratada tenía una mejora de más del 90% según lo evaluado por la evaluación clínica. Los sitios de piel tratados mostraron que la piel era lisa y suave al tacto y a la apariencia. El resultado muestra que la combinación de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ y NAG tiene efectos sinérgicos, y puede mejorar las lesiones más rápido que la composición no combinada. Se cree que la composición combinada tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con queratinización alterada, trastornos nerviosos, inflamación y sistema inmunitario alterado.

50

55

Ejemplo 26

Un sujeto masculino, de 41 años, tenía eccema inflamatorio en la mano izquierda con picazón, eritema y algunas escamas durante 6 meses, que no respondieron a tratamientos convencionales que incluían corticosteroides tópicos. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día la composición de combinación que contenía un 0,5% (p/v) de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ y un 0,2% (p/v) de hidrocortisona-17-valerato como se describe en el Ejemplo 25 en las lesiones implicadas. La picazón se detuvo en unos pocos minutos, y el eritema y las escamas comenzaron a

60

65

desaparecer en los días siguientes. Al final de los 5 días, la piel tratada tuvo una mejora del 75% según lo evaluado por la evaluación clínica. Los sitios de piel tratados mostraron que la piel era lisa y suave al tacto y a la apariencia. El resultado muestra que la combinación de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ e hidrocortisona-17-valerato tiene efectos sinérgicos, y puede mejorar las lesiones mucho más rápido que la composición no combinada. Por lo tanto, la composición combinada tiene el potencial para el tratamiento tópico de síntomas o síndromes asociados con queratinización alterada, trastornos nerviosos, inflamación y sistema inmunitario alterado.

Ejemplo 27

Un ejemplo típico de una administración tópica para efectos terapéuticos sistémicos se llevó a cabo de la siguiente manera. Un sujeto masculino, de 80 años, que se había torcido la pierna izquierda cerca de la rodilla con inflamación durante varias semanas, tenía dolor intenso cada vez que andaba. La terapia de masaje y los tratamientos convencionales proporcionaron solo un alivio temporal. El sujeto se aplicó tópicamente y frotó 0,4% (p/v) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en WEP442, pH 5.8 como se preparó en el Ejemplo 5 sobre los sitios izquierdos del muslo y la pantorrilla de la piel durante 30 segundos a la 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 en su pierna izquierda también disminuyó significativamente. La evaluación clínica mostró que tenía aproximadamente un 75% de mejora 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, tenía un corte en la piel con una herida abierta de aproximadamente 2 cm de largo y una sensación de dolor moderado en su pierna izquierda. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día 0,5% (p/p) de crema de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ como se formuló en el Ejemplo 2 sobre la herida. El dolor se detuvo en unos pocos minutos y la herida comenzó a sanar en los días siguientes. Al final de los 5 días, la herida se había curado casi por completo y la piel tratada parecía normal sin ningún signo de formación de cicatrices. La herida tuvo una mejora del 95-100% según lo evaluado por evaluación clínica. El resultado muestra que al N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ tiene el potencial para el tratamiento tópico de heridas en la piel.

Ejemplo 29

Las estrías son cicatrices lineales visibles provocadas por cambios en las fibras de colágeno y el estiramiento excesivo de la piel. Las estrías son bastante comunes en la mayoría de las mujeres adultas, y se desarrollan fácilmente en la pubertad o durante el embarazo. También son muy comunes en personas obesas con pérdida repentina de peso. En la actualidad, no hay cura o tratamiento efectivo.

Un sujeto masculino, de 41 años, que perdió un total de aproximadamente 60 libras de sobrepeso en los últimos 10 años, desarrolló múltiples lesiones de estrías en el cuerpo. El sujeto seleccionó dos lesiones separadas de estrías y se aplicó tópicamente dos veces al día un 0,5% (p/p) de crema de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ (Ejemplo 2) en una lesión y 0,5% (p/v) de solución de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ en WEP442, pH 6.7 (Ejemplo 5) en la otra lesión con lesiones no tratadas de estrías como control.

Al contrario de las lesiones no tratadas, las lesiones tratadas de estrías mejoraron lentamente durante las siguientes pocas semanas. Al final de las cuatro semanas, las líneas finas de las estrías comenzaron a desaparecer, y las líneas más profundas se volvieron menos profundas. Las lesiones tratadas tuvieron una mejora de aproximadamente el 25% según lo evaluado 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 mediante administración tópica para tratar las estrías, atrofia de la piel, cicatrices de la piel, adelgazamiento de la piel y otros defectos de la piel provocados por cambios en los componentes dérmicos, incluyendo el colágeno y las fibras elásticas.

Ejemplo 30

Un sujeto masculino, de 42 años, tenía múltiples lesiones de picaduras de insectos (mosquitos) sobre la cara y los brazos con picazón y lesiones inflamatorias de más de 1 cm de tamaño. Para propósitos de prueba, el sujeto dividió las lesiones en tres grupos: el primer grupo fue tratado con control de vehículo, el segundo y el tercer grupos fueron tratados con composiciones activas. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día 0,5% (p/v) de solución de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en WEP442, pH 5,9 en las lesiones del segundo grupo y 0,5% (p/v) de solución de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ en WEP442, pH 6,7 (Ejemplo 5) en las lesiones del tercer grupo. Aunque no hubo un efecto inmediato en las lesiones tratadas con el control de vehículo en el primer grupo, la picazón se detuvo por completo a los pocos minutos de las aplicaciones tópicas en el segundo y el tercer grupos. Las lesiones en el segundo y el

tercer grupos también comenzaron a mejorar a los pocos días siguientes. Al final de los tres días, aunque no hubo un cambio apreciable en las lesiones tratadas con control de vehículo en el primer grupo, las lesiones en el segundo y el tercer grupos tuvieron una mejora del 90-100% con una desaparición casi completa de las lesiones inflamatorias.

5 Los resultados anteriores muestran que los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención tienen el potencial de proporcionar efectos terapéuticos mediante administración tópica para tratar picaduras de insectos, inflamación, dolor, otros trastornos inmunes y nerviosos.

10 **Ejemplo 32**

15 Un sujeto masculino, de 41 años, que tenía dolor muscular en ambos brazos con inflamación provocada por levantar objetos pesados varias semanas antes, no mejoró con los tratamientos convencionales. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día 0,5% (p/v) de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en solución de WEP442, pH 6,7 como se preparó en el Ejemplo 5 a la zona afectada de la piel. El dolor disminuyó con menos inflamación durante el día siguiente. Al final de los cinco días, el dolor y la inflamación habían desaparecido por completo, y los brazos tuvieron una mejora del 95% al 100% según lo determinado por la evaluación clínica.

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

25 **Ejemplo 33**

30 Un sujeto femenino, de 52 años, tenía múltiples lesiones de picaduras de niguas (ácaros de hierba) sobre las piernas con picazón intensiva y lesiones inflamatorias rojas. El sujeto aplicó tópicamente dos veces al día 0,5% (p/v) de solución de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en WEP442, pH 6,7 (Ejemplo 5) en las lesiones. La picazón paró unos minutos después de la aplicación tópica, y las lesiones inflamatorias rojas comenzaron a desaparecer en los días siguientes. Al final de los cinco días, todas las lesiones rojas e inflamatorias habían desaparecido por completo, y la piel tratada parecía normal. Las lesiones en las piernas tuvieron una mejora del 100% según la evaluación clínica.

35 El resultado anterior muestra que los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención tienen el potencial de proporcionar efectos terapéuticos mediante administración tópica para tratar picaduras de insectos, inflamación, dolor, otros trastornos inmunes y nerviosos.

40 **Resultados de la prueba complementaria y resumen**

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

40 En una realización, se formuló una composición para aplicación tópica para probar su efecto terapéutico disolviendo un derivado de dipéptido bioactivo 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).

45 En otra realización, se formuló una composición disolviendo 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).

50 En otra realización más, se formuló primero una composición 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 preparada de este modo se mezcló con una emulsión o crema de aceite en agua.

55 La concentración del ingrediente bioactivo en la solución o crema de prueba generalmente puede variar de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 99,9%, con una concentración preferida de aproximadamente del 0,01% al 30%, con una concentración más preferida de aproximadamente el 0.1% al 10% en peso o en volumen (composición de la solución) de la composición total.

60 Como una ilustración, se disolvieron 0,4 g de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ como un polvo blanco en una solución preparada a partir de 40 partes de agua, 40 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol por volumen (WEP442), y el volumen total de la solución se completó hasta 100 ml. Por tanto, la composición de la solución formulada tenía pH 5,8 y contenía un 0,4% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en WEP442. Bajo las mismas condiciones, se prepararon composiciones de solución de prueba que contenían varios derivados de N-acildipéptidos de la presente invención en WEP442 con concentraciones que variaban del 0,1% al 10%.

65 Como otra ilustración, se disolvió 1,0 g de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ como un polvo blanco en una solución preparada a partir de 80 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol u 80 partes de alcohol al 95% y 20 partes de

propilenglicol por volumen (WEP4:76:20), y el volumen total de la solución se completó hasta 100 ml. La composición de la solución formulada de este modo contenía un 1% de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ en EP82 o WEP4:76:20 respectivamente. Bajo las mismas condiciones, se prepararon composiciones de solución de prueba que contenían varios derivados de N-acildipéptidos de la presente invención en EP82 o WEP con concentraciones que variaban del 0,1% al 10%.

Como una ilustración adicional, se disolvieron 0,3 g de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ como un polvo blanco en 30 ml de solución tibia preparada a partir de 80 partes de agua y 20 partes de propilenglicol por volumen. La solución preparada de este modo se mezcló con 69,7 g de emulsión o crema de aceite en agua. La composición formulada de este modo contenía un 0,3% de N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en una composición de emulsión o crema. Bajo las mismas condiciones, se formularon composiciones de aceite en agua o crema que contenía varios derivados de N-acildipéptidos de la presente invención con concentraciones que variaban del 0,1% al 10% en peso de la composición total.

Se preparó una composición de prueba que contenía un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención para administración sistémica de acuerdo con el Ejemplo 22.

Para la administración por inyección, se preparó una composición con o sin un agente espesante, como metilcelulosa. Como ilustración, se disolvieron 100 mg de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ en 5 ml de agua, y la solución se esterilizó en un vial de inyección. Las composiciones preparadas de este modo contenían un 2% (p/p) o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NH₂ adecuado para inyección intraarticular, intralesional o subcutánea, u otra administración sistémica.

Bajo las mismas condiciones, se prepararon las siguientes composiciones para administración sistémica: 2% o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNH₂ en agua con o sin metilcelulosa al 1%; 2% o 20 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNHAc en agua con o sin metilcelulosa al 1%; 0,2% o 2 mg/ml N-Ac-L-Val-L-Ala-NH₂ en agua con o sin 1% de metilcelulosa; y 0,2% o 2 mg/ml de N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-OH en agua con o sin metilcelulosa al 1%.

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

Sujeto 1. Hombre, de 78 años, tenía múltiples inflamaciones rojas y con picazón, dermatitis o lesiones de eccema, que eran resistentes a los tratamientos convencionales que incluían corticosteroides.

Sujeto 2. Mujer, de 31 años, tenía pequeñas lesiones rojas y con picazón que eran resistentes al tratamiento tópico con corticosteroides.

Sujeto 3. Mujer, de 43 años, tenía múltiples inflamaciones rojas y con picazón, dermatitis, o lesiones de eccema en el cuerpo durante muchos años, que eran resistentes a los tratamientos convencionales que incluían corticosteroides.

Sujeto 4. Mujer, de 50 años, tenía inflamación roja y picazón, dermatitis o lesiones de eccema durante muchos años, que fueron resistentes al tratamiento tópico con corticosteroides.

Sujeto 5. Mujer, de 41 años de edad, tenía cambios en la piel en etapa temprana relacionados con el envejecimiento en ambos antebrazos, como lo indicaban las manchas de la edad y la piel arrugada provocada por el daño solar.

Sujeto 6. Mujer, de 52 años, tenía manchas de edad, queratosis y arrugas en ambos antebrazos provocadas por el envejecimiento intrínseco y extrínseco.

Sujeto 7. Mujer, de 51 años, tenía manchas de edad y arrugas en ambos antebrazos provocadas por el envejecimiento intrínseco y extrínseco.

Sujeto 8. Hombre, de 90 años, tenía osteoartritis de ambas rodillas con inflamación y dolor durante más de 4 años, y solo tenía un leve alivio transitorio por los tratamientos convencionales.

Sujeto 9. Mujer, de 41 años, tenía piel sensible con lesiones inflamatorias en el cuerpo.

Sujeto 10. Hombre, de 42 años, tenía picaduras de mosquitos y lesiones inflamatorias en el cuerpo.

Sujeto 11. Hombre, de 41 años, tenía estrías en todo el cuerpo debido a la pérdida de peso masiva.

Sujeto 12. Hombre, de 41 años, tenía dermatitis y lesiones inflamatorias en la palma izquierda.

Sujeto 13. Mujer, de 52 años, tenía picaduras de niguas con múltiples lesiones en las piernas.

Sujeto 14. Mujer, de 73 años, tenía múltiples manchas de edad, incluyendo lentigos y queratosis en la cara.

También participaron en las presentes pruebas y estudios otros sujetos con varias afecciones y trastornos médicos y de la piel.

Métodos de prueba.

En una realización, las composiciones de prueba que contienen derivados de N-acildipéptidos de la presente invención se probaron en un análisis *in vitro* para determinar su eficacia biológica en cultivos celulares como se describe en los Ejemplos 21 y 46.

En otra realización, el sujeto voluntario aplicó tópicamente las composiciones de prueba que contienen

derivados de N-acildipéptidos de la presente invención sobre la piel o lesiones implicadas una o dos veces al día durante varias semanas o hasta que las lesiones implicadas se aclararon completamente y cambiaron clínicamente a piel normal. Como estudio de control, el sujeto también aplicó tópicamente una composición de control de vehículo sobre la piel o lesiones implicadas dos veces al día durante el mismo período.

5 En otra realización más, el sujeto voluntario aplicó tópicamente una o dos veces al día las composiciones de prueba que contenían derivados de N-acildipéptidos de la presente invención en el sitio de la piel por encima de las articulaciones artríticas o músculos con dolor para proporcionar efectos terapéuticos para trastornos sistémicos mediante administración tópica.

10 En otra realización más, el sujeto voluntario inyectó intraarticularmente en una articulación de la rodilla una composición de prueba que contenía un derivado de dipéptido bioactivo de la presente invención para mejorar y reducir la inflamación artrítica y el dolor de la articulación.

15 A continuación se resumen algunos resultados de la prueba.

DK: Queratinización alterada

AG: Cambios relacionados con el envejecimiento de la piel, las uñas y el cabello

DI: Trastornos inmunes perturbados e inflamación

ND: Trastornos nerviosos

20

	1+: 25% de Eficacia	2+: 50% de Eficacia	3+:75% de Eficacia			4+:95-100% de Eficacia
	Derivado de Péptido Ala	DK	AG	DI	ND	
25	N-Ac-L-Ile-L-Ala-NH ₂ N-Ac-L-Ile-L-Ala-OH	2+	2+	4+	4+	
	N-Ac-L-Leu-L-Ala-NH ₂ N-Ac-L-Leu-L-Ala-OH	2+	2+	3+	3+	
30	N-Ac-L-Val-L-Ala-NH ₂ N-Ac-L-Val-L-Ala-OH	4+	4+	4+	4+	también para articulaciones, músculos, cáncer de mama
	N-Pr-L-Val-L-Ala-OH	2+	2+	3+	4+	
35	N-Ac-L-Cys-L-Cys-NH ₂ N-Ac-L-Cys-L-Cys-OH	2+	3+	2+		2+ también para manchas de envejecimiento 2+ también para manchas de envejecimiento
	N-Ac-β-Ala-Gly-NH ₂	2+	2+	2+	2+	
	N-Ac-L-Asn-Gly-NH ₂	2+	2+	2+	2+	
40	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+	
45	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+	
50	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+	
55	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+	
60	N-Ac-L-Val-Gly-NH ₂	2+	2+	4+	4+	
	N-Ac-L-Val-Gly-OH	2+	2+	3+	4+	

65

(continuación)

5	Derivado de Péptido Ala	DK	AG	DI	ND
	N-Ac-βAla-L-His-NH ₂	2+	2+	2+	2+
	N,N'-diAc-βAla-L-His-NH ₂	2+	2+	2+	2+
10	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+
15	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+
20	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-NHNNH ₂	3+	3+	2+	2+
25	N-Ac-L-Tyr-L-Tyr-NHNNHAc	4+	3+	4+	4+
	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+

también para articulaciones, músculos, infecciones

también para infecciones

30 Los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención pueden administrar por vía tópica para proporcionar efectos tópicos o 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-acildipéptidos tienen el potencial de mejorar la artritis y el dolor de las articulaciones, mejorar la fuerza muscular, mejorar la visión de los ojos y reducir o prevenir el sudor o la transpiración de las axilas, entrepierna, palma u otras partes del cuerpo, por aplicación tópica. Los derivados de dipéptidos bioactivos de la presente invención también pueden administrarse mediante 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 la rodilla mediante inyección intraarticular.

40 El grosor o la firmeza de la piel aumentados como se muestra en los Ejemplos no se debió a un aumento de la retención de agua o a edema de la piel ya que el espesor se mantuvo durante muchos meses después de la interrupción del tratamiento. Como se ha mostrado anteriormente, las biopsias de piel de la piel firme muestran una biosíntesis aumentada de GAG, fibras de colágeno y fibras elásticas, y menos aglomeración de melanina como lo demuestra el análisis histoquímico. Por lo tanto, cuando se descubre que una sustancia reafirma o aumenta el grosor de la piel, se espera o predice razonablemente que mejore los cambios cutáneos relacionados con el envejecimiento, incluyendo las líneas finas, arrugas, fotoenvejecimiento, manchas de la edad, manchas, piel hiperpigmentada, piel moteada y un aspecto de la piel más joven y aclarado de la piel.

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

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición para su uso en el tratamiento de cambios de la piel relacionados con el envejecimiento o cambios asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco mediante la administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido que tiene la fórmula (I):

R₁-AAB-AAC-R₂ fórmula (I)

10 o un isómero o sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable, en donde R₁ es un radical de acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; AAB es Val y AAC es Ala; R₂ es OR₃ NHR₄, o NHNHR₅; R₃ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; y R₄ o R₅ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo, o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

15 2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el derivado de dipéptido se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH.

3. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el derivado de dipéptido es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

20 4. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de fotoenvejecimiento; fotodaño; piel hiperpigmentada, celulitis; elastosis; y síntesis anormal o disminuida de colágeno, glicosaminoglucanos, proteoglucanos o elastina.

25 5. La composición para el uso de la reivindicación 4, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de hiperpigmentación; celulitis y fotoenvejecimiento.

30 6. Una composición para su uso en el tratamiento de la hiperpigmentación, o fotoenvejecimiento mediante la administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido seleccionado del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH, o un isómero o sal del mismo, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente transportista aceptable.

7. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde el derivado de dipéptido es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

35 8. El uso de una composición para tratar de manera no terapéutica los cambios en la piel relacionados con el envejecimiento o los cambios asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco, o aumentar el grosor de la piel mediante la administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido que tiene la fórmula (I):

40 R₁-AAB-AAC-R₂ fórmula (I)

45 o un isómero o una sal de la misma, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable, en donde R₁ es un radical acilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; AAB es Val y AAC es Ala; R₂ es OR₃ NHR₄, o NHNHR₅; R₃ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono; y R₄ o R₅ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 19 átomos de carbono.

9. El uso de la reivindicación 8, en donde el derivado de dipéptido se selecciona del grupo que consiste de N-Ac-Val-Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N- Pr-Val-Ala-NH₂, y N-Pr-Val-Ala-OH.

50 10. El uso de la reivindicación 8, en donde el derivado de dipéptido es N-Ac-Val-Ala-NH₂.

55 11. El uso de la reivindicación 8, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de líneas finas; arrugas; manchas de la edad; manchas; lentigos; piel moteada; laxitud; fotoenvejecimiento; piel hiperpigmentada; estrías; adelgazamiento de la piel; celulitis; y pérdida o reducción de la resiliencia, elasticidad y recuperabilidad de la piel.

60 12. El uso de la reivindicación 11, en donde el tratamiento es para cambios en la piel relacionados con el envejecimiento seleccionados del grupo que consiste de líneas finas; arrugas; laxitud; hiperpigmentación; manchas de la edad; lentigos; piel moteada; celulitis y fotoenvejecimiento.

65 13. El uso de una composición para el tratamiento no terapéutico de líneas finas, arrugas, laxitud, hiperpigmentación o fotoenvejecimiento mediante la administración tópica a la piel, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de dipéptido seleccionado del grupo que consiste de N-Ac-Val- Ala-NH₂, N-Ac-Val-Ala-OH, N-Ac-Val-Ala-NHOH, N-Pr-Val-Ala-NH₂ y N-Pr-Val-Ala-OH, o un isómero o sal del mismo, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

14. El uso de la reivindicación 13, en donde el derivado de dipéptido es N-Ac-Val-Ala-NH₂.