

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 178**

51 Int. Cl.:

A61K 47/64	(2007.01) C07K 5/072	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01) C07K 5/078	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	
A61K 31/202	(2006.01)	
A61K 31/385	(2006.01)	
A61K 31/618	(2006.01)	
A61Q 19/02	(2006.01)	
A61Q 19/08	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 38/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2016** **PCT/US2016/022289**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017** **WO17160269**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2016** **E 16894728 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.12.2021** **EP 3429577**

54 Título: **Aminoácido o péptido N-lipoico, derivados y sus usos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2022

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 2 906 178 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).

DESCRIPCIÓN

Aminoácido o péptido N-lipoico, derivados y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

Las realizaciones descritas en la presente se refieren a compuestos y composiciones para la administración tópica a un sujeto para su uso para tratar o prevenir ciertos trastornos dermatológicos y para tratar el acné que comprenden un derivado de aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, su derivado; y el uso cosmético de derivados de aminoácido N-lipoico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

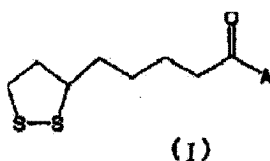
El ácido lipoico, también conocido como ácido alfa lipoico, es uno de los antioxidantes más fuertes y se ha usado ampliamente en formulaciones para el cuidado de la piel, como suplemento y como compuesto terapéutico. El ácido lipoico es un cofactor esencial para el metabolismo energético mitocondrial. Reduce otras vitaminas solubles en agua y grasas como la vitamina C, E y el glutatión y modula el metabolismo de la glucosa y la inflamación. El ácido lipoico ha sido ampliamente usado y publicitado en formulaciones para la piel como un compuesto antienvjecimiento. Sin embargo, el ácido lipoico tiene un uso limitado debido a su naturaleza fotosensible y pérdida de actividad biológica.

El ácido lipoico es un cofactor esencial para enzimas clave en la vía oxidativa mitocondrial. Actúa como un potente antioxidante y quelante de metales en el entorno celular (Gomes et al.). Ha sido ampliamente usado como antioxidante para formulaciones para la piel. El ácido lipoico tiene dos enantiómeros ópticos, la forma R y S del ácido lipoico (Gomes et al.). El ácido lipoico se usa como compuesto antienvjecimiento en productos para el cuidado de la piel. Sin embargo, como el ácido lipoico es fotosensible, pierde su efecto biológico cuando se expone a la luz ultravioleta (Wada et al.). Por tanto, serían ideales derivados del ácido lipoico más estables para la protección de la piel y el antienvjecimiento.

Ciertos estudios demuestran que el ácido lipoico tiene efectos antimelanogénicos, donde el ácido lipoico inhibe la expresión de una enzima tirosinasa clave en la vía de la melanogénesis (Kim JH et al.). Otros estudios demuestran que los derivados del ácido lipoico eliminan la DOPA quinona, un producto intermedio en la vía de síntesis de melanina. Estos estudios demuestran que los derivados del ácido lipoico inhiben la síntesis de melanina por más de un mecanismo. Sin embargo, como el ácido lipoico tiene solamente una biodisponibilidad limitada en la piel debido a su naturaleza fotosensible, es importante desarrollar derivados del ácido lipoico que sean más estables.

Además, el uso de altas dosis de ácido lipoico está relacionado con ciertos efectos adversos como prurito y ulceraciones en la piel (Gomes et al.).

BASE DE DATOS WPI, 0, Índice mundial de patentes de Derwent, vol. 2003, N° 82, Registro de la base de datos N° 2003-885517, XP002794570 y JP2003286168 A 20031007 (SENJU SEIYAKU KK)) divulga una preparación para el cuidado de la piel que contiene un aminoácido N-α-lipoilo que tiene la fórmula:



El resumen de la JP2003286168 afirma que la preparación para el cuidado de la piel muestra una acción inhibidora de la elastasa y una acción supresora de la melagenosis y es útil como cosmético para la piel, una preparación antiarrugas, un agente blanqueador y un agente para la prevención de manchas, pecas y quemaduras solares.

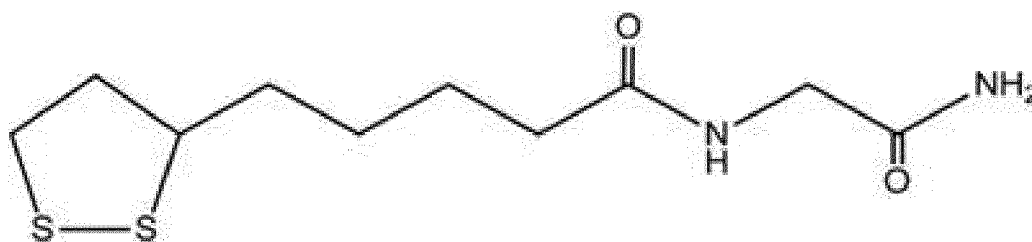
BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de un compuesto que es un derivado de un aminoácido o péptido que comprende ácido lipoico enlazado mediante un enlace amida covalente a un aminoácido o péptido. En la presente invención se ha descubierto que el derivado de un aminoácido o péptido, en particular aminoácido o péptido N-lipoico y su derivado, y composiciones para administración tópica a un sujeto que comprenden un derivado de un aminoácido o péptido de acuerdo con la invención son terapéuticamente eficaces para tratar o prevenir el acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación o afecciones cosméticas.

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto general, las realizaciones de la presente invención se refieren a un compuesto que es un derivado de un aminoácido o péptido para su uso en el tratamiento del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de la queratinización alterada y la inflamación, en donde el derivado del aminoácido lipoico o un péptido puede seleccionarse del grupo que consiste de: N-Lp-Gly-NH₂; N-Lp-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-NH₂; N-Lp-Tyr(OAc)-NH₂; N-Lp-Pro-NH₂; N-Lp-Cys-OH; N-Lp-Cys-OEt; N-Lp-Cys-(SAc)-OEt; N-Lp-Cys-(SAc)-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-OH; N-Lp-Gly-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Cys-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Gly-Tyr-Cys-NH₂; y N-Lp-Pro-Cys-Cys-NH₂.

En una realización preferida, el derivado de aminoácido lipoico para el uso es N-Lp-Gly-NH₂ que tiene la siguiente estructura



Otro aspecto de la invención se refiere a una composición para la administración tópica a un sujeto para su uso en el tratamiento del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (que comprende aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, o su derivado) como se describe con opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable. El compuesto puede ser cualquier aminoácido lipoico, dipéptido lipoico y tripéptido lipoico descritos en las reivindicaciones adjuntas. En una realización preferida, el aminoácido lipoico a usar es N-Lp-Gly-NH₂, preferiblemente con una estructura como la que se ha definido con anterioridad.

También se divulga una composición para su uso en el tratamiento tópico de cambios en la piel asociados con el envejecimiento que comprende una cantidad eficaz de un compuesto (que comprende aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, o su derivado) como se ha descrito anteriormente y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable adaptado para administración tópica como un producto cosmético. El compuesto puede ser cualquier aminoácido lipoico, dipéptido lipoico y tripéptido lipoico descritos en las reivindicaciones adjuntas. En una realización preferida, el aminoácido lipoico es N-Lp-Gly-NH₂ preferiblemente con una estructura como la definida anteriormente. En una realización, la composición comprende por lo menos un compuesto que no es un derivado de un aminoácido o un péptido N-lipoico; dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste de un protector solar; un compuesto antiacné; un compuesto antimicrobiano; un compuesto antiinflamatorio; un antioxidante; un compuesto quelante; un ajustador del pH; un emoliente; un compuesto espesante; un conservante; un emulsionante; un humectante; un hidratante; un compuesto de suspensión; un abrillantador óptico; un estabilizador; un potenciador de la penetración; un perfume; y un compuesto colorante.

La invención también se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno dermatológico seleccionado del grupo que consiste de queratinización alterada e inflamación, que comprende administrar tópicamente a un sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que comprende aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, su derivado como se ha descrito anteriormente.

En cualquiera de las realizaciones, la condición cosmética se selecciona del grupo que consiste de líneas finas, arrugas, manchas de la edad y para aclarar la piel.

En otro aspecto, las realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones para la administración tópica a un sujeto, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de aminoácido o péptido de acuerdo con la invención, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

También se divulgan métodos para tratar, prevenir, aliviar o mejorar afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas o síndromes asociados con afecciones dermatológicas o cosméticas u otros trastornos del sistema cutáneo en un sujeto con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar tópicamente al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de aminoácido o péptido divulgado anteriormente.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto para aclarar la piel, el aditivo para aclarar la piel comprendiendo un derivado de un aminoácido o péptido en donde dicho derivado es N-Lp-Gly-NH₂. Además del aclaramiento de la piel, el derivado de un aminoácido o péptido N-Lp-Gly-NH₂ también puede tener un efecto de inhibición de la melanina y/o de inducción del procolágeno.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso cosmético de una composición para la administración tópica sobre la piel para aclarar la piel o tratar cambios cutáneos relacionados con el envejecimiento, incluyendo líneas finas y arrugas, la composición cosmética comprendiendo N-Lp-Gly- NH₂.

La composición cosmética, como se usa en la presente, se pretende que incluya una composición para aplicación tópica a la piel de mamíferos, especialmente humanos. Tal composición puede clasificarse generalmente como para aplicar o enjuagar, y se pretende que incluya acondicionadores o tónicos, lápices labiales, cosméticos de color y composiciones tópicas generales que, de alguna manera y como mínimo, reducen el efecto de la melanina sobre los queratinocitos. Aclarar y blanquear, como se usan en la presente, se pretende que signifiquen lo mismo e incluyen el aclaramiento de la piel directamente, así como el aclaramiento de las manchas en la piel, como manchas de la edad y pecas.

La composición cosmética de la presente invención puede estar en forma de líquido, loción, crema, suero, gel, barra de jabón o tónico, o aplicarse a través de una mascarilla o parche facial. La composición de esta invención es una que, como mínimo, aclara la piel donde se pretende que la piel incluya la piel de la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, las manos, las piernas y el cuero cabelludo.

Otra realización se refiere a una composición terapéutica que comprende un compuesto (que comprende aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, o su derivado) para el tratamiento del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación. Se divulga el uso de un compuesto (que comprende aminoácido N-lipoico o péptido N-lipoico, o su derivado) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno dermatológico.

Se divulga el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno dermatológico. Además, se divulga un método para la fabricación un medicamento que comprende una composición como se ha divulgado anteriormente. Preferiblemente, el método incluye un paso que esteriliza el medicamento. El trastorno dermatológico puede ser cualquier trastorno analizado en esta divulgación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa que N-Lp-Gly-NH₂ (L20) bloquea significativamente la síntesis de melanina de melanocitos epidérmicos humanos neonatales normales.

La Figura 2 representa que L20 bloquea significativamente la síntesis de melanina de cocultivos 3D de Melanoderm humano adulto normal.

La Figura 3 representa que L20 induce significativamente la síntesis de procolágeno de cocultivos de 3D Epiderm normales.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un aminoácido es un ácido orgánico que tiene uno o más de un radical alcalino como un radical amino, guanidino, imino o hidracina unido a cualquier átomo de carbono distinto de uno de carbono. Hay 20 aminoácidos comunes que están representados por nombres químicos, como "glicina", o símbolos abreviados como de tres letras, "Gly" o una letra "G". En esta divulgación, se usarán tanto una letra como tres letras. Excepto la glicina, todos los demás aminoácidos comunes tienen estereoisómeros, es decir, enantiómero, forma D o L. Los aminoácidos en la mayoría de los péptidos y proteínas naturales están todos en forma L. Algunos aminoácidos en forma D son producidos por microorganismos o están presentes en antibióticos y tienen acciones inhibitorias o antagonicas. 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 poco común es un aminoácido que no es un aminoácido común. Los ejemplos de aminoácidos poco comunes incluyen β-alanina y taurina. Los aminoácidos poco comunes pueden existir como una forma D o L.

Los símbolos de una y tres letras usados para los 20 aminoácidos comunes son los siguientes: alanina (A, Ala), arginina (R, Arg), ácido aspártico (D, Asp), asparagina (N, Asn), cisteína (C, Cys), glicina (G, Gly), ácido glutámico (E, Glu), glutamina (Q, Gln), histidina (H, His), isoleucina (I, Ile), leucina (L, Leu), lisina (K, Lys), metionina (M, Met), fenilalanina (F, Phe), prolina (P, Pro), serina (S, Ser), treonina (T, Thr), triptófano (W, Trp), tirosina (Y, Tyr) y valina (V, Val).

Los símbolos de letras usados para los aminoácidos poco comunes son los siguientes: β-alanina (bAla),

ácido 4-aminobenzoico (Aba), ácido 2-aminobutanoico (Abu), ácido 4-aminobutanoico (4Abu), ácido 2-aminoisobutanoico (Aib), ácido 5-aminolevulínico (All), aliina (Ali), ácido 2-aminoadípico (Aad), ácido 3-aminoadípico (bAad), 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 (Dbu); ácido 2,3-diaminopropanoico (Dpr); 3,4-dihidroxifenilalanina (Dopa); 3,5-diyodotirosina (Dtyr); homoarginina (Har), homoserina (Hser), homocisteína (Hcys), homocitrulina (Hcit), hidroxilisina (Hyl); 3-hidroxiprolina (3Hyp); 4-hidroxiprolina (4Hyp); ácido 2-hidroxi-4-aminobutanoico (Haba); ácido 3-hidroxi-4-aminobutanoico (Hyba); 4-hidroxiornitina (Horn); ácido 4-hidroxiaspártico (Hasp); 4-hidroxifenilglicina (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 (Tu); 3,5,3'-triyodotironina (Tth); y taurina (Tau).

Los términos y abreviaturas usados en esta solicitud son los siguientes: lipoico, Lp; formilo, Fo; acetilo, Ac; propanoílo, Pa; benzoílo, Bz; pirolglutamilo, Pyro; fenilacetilo, PhAc; benciloxycarbonilo, Z; éster metílico, OMe; éster etílico, OEt; éster propílico, OPr; éster butílico, OBU; éster t-butílico, OtBu; éster de hexilo, OHex; éster octílico, OOC; éster bencílico, Obzl.

Un péptido con enlaces covalentes de amida se forma a partir de por lo menos dos aminoácidos cuando el grupo carboxilo de 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. Un tripéptido es un péptido que contiene tres residuos de aminoácidos. Los péptidos pueden modificarse adicionalmente mediante sustituciones o derivaciones. Cada péptido puede tener diferentes propiedades químicas y físicas, y tiene diferentes acciones biológicas y farmacológicas.

Como se usa en la presente, un "derivado" de un compuesto se define como una molécula de compuesto formada por la sustitución de uno o más grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de los mismos incluyen la acilación de OH, NH₂, NHNH₂, NHOH y NH(C=NH)NH₂, la esterificación de COOH, el cambio de COOH a una amida, hidroxilamida, hidrazida o nitrilo, o la sustitución de H en NH₂, NHNH₂, NHOH o NH(C=NH)NH₂, o por un radical lipoico.

Se divulga de manera general un compuesto que es un derivado de un aminoácido o péptido que tiene la siguiente fórmula genérica (I):

N-Lipoico-(X)_n-ZR₁ Fórmula (I)

o un isómero, ácido libre, base, sal, lactona, amida, hidroxilamida, hidrazida, éster o nitrilo del mismo, en donde "N-lipoico" es uno o más radicales lipoicos (Lp); unido al átomo de nitrógeno del grupo amino o imino en el radical aminoácido,

(X)_n es un péptido que tiene n residuos de aminoácidos, cada una de las X de los residuos de aminoácido se selecciona independientemente de cualquier residuo de aminoácidos;

n es un número entero de 0 a 2;

Z es un residuo de aminoácido carboxilo terminal,

cada uno de los residuos de aminoácidos se selecciona independientemente de cualquier aminoácido;

R₁ es OR₂, NHR₃ o NHNHR₄;

R₂ es H, un radical alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 9 átomos de carbono;

R₃ o R₄ es independientemente H, OH, un radical alquilo, aralquilo, arilo o acilo que tiene hasta 9 átomos de carbono;

una cadena lateral de cada uno de X y Z tiene opcional e independientemente un radical funcional extra seleccionado del grupo que consiste de OH, SH, NHCONH₂, NHC(=NH)NH₂, NH₂, COOH, CONH₂, imidazolilo, pirrolidinilo, e indolilo;

el H del radical funcional extra está opcionalmente sustituido por NH₂, un radical acilo, alquilo, aralquilo o arilo que tiene hasta 9 átomos de carbono;

el H en NH₂, NHNH₂, NHOH o NH(C=NH)NH₂ está opcionalmente sustituido por un radical lipoico.

Un radical acilo típico incluye acetilo (Ac), propanoílo (Pa) y benzoílo (Bz).

Un grupo típico unido al residuo de aminoácido carboxilo terminal incluye OH, OEt, NH₂, NHOH y NHNH₂, NHNHAc, NHNHPa o CN para reemplazar el grupo carboxilo.

El derivado divulgado de un aminoácido o un péptido también puede ser un residuo di(lipoico), en donde un residuo lipoico adicional está unido a un grupo funcional extra de X o Z en la fórmula (I), y preferiblemente a un grupo amino a través de un enlace amida covalente.

Los aminoácidos o péptidos N-lipoicos divulgados, sus derivados incluyen (1) N-Lp-(X)_n-Z-R₁. (1) Derivados de péptidos o aminoácidos N-lipoicos: N-Lp-(X)_n-Z-R₁.

Los derivados de aminoácidos N-lipoicos divulgados incluyen los siguientes: N-Lp-Z-R_i, en donde Z se selecciona de cualquier aminoácido incluyendo A; R; D; N; C; G; E; Q; H; I; L; K; M; F; P; S; T; W; Y; V; bAla; Aba; Abu; 4Abu; Aib; All; Ali; Aad; bAad; Apa; Atyr; Cav; Can; Cil; Cya; Csa; Cit; Cre; Crn; Dsa; Dbu; Dpr; Dopa; Dtyr; Har; Hser; Hcys; Hcit; Hyl; 3Hyp; 4Hyp; Haba; Hyba; Horn; Hasp; Hpg; ltyr; Lan; βLys; Mala; Mas; Mpro; Mser; Mhis; Orn; Pgly; Pser; Sar; Sac; The; Thy; Tth; Tau.

El aminoácido Z puede ser un isómero, ácido libre, base, sal, lactona, amida, hidroxilamida, hidrazida, éster o forma de nitrilo, como una forma OH, NH₂, NHOH, NHNH₂, NHNHAc, NHNHpA, OEt, OPr y CN.

Los derivados de aminoácidos lipoicos preferidos de acuerdo con las realizaciones de la invención son los siguientes: N-Lp-Gly-NH₂; N-Lp-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-NH₂; N-Lp-Tyr(OAc)-NH₂; N-Lp-Pro-NH₂; N-Lp-Cys-OH; N-Lp-Cys-OEt; N-Lp-Cys-(SAC)-OEt; y N-Lp-Cys-(SAC)-NH₂.

Los derivados de dipéptidos lipoicos preferidos son los siguientes: N-Lp-Tyr-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-OH; y N-Lp-Gly-Cys-OEt.

Los derivados de tripéptidos lipoicos preferidos son los siguientes: N-Lp-Gly-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Cys-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Gly-Tyr-Cys-NH₂; y N-Lp-Pro-Cys-Cys-NH₂.

El aminoácido o péptido N-lipoico y su derivado pueden elaborarse mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica en vista de la presente divulgación.

Otro aspecto general de la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, aliviar o mejorar afecciones, trastornos, enfermedades, síntomas o síndromes asociados con afecciones dermatológicas o cosméticas u otros trastornos del sistema cutáneo. El método comprende administrar tópicamente al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de un aminoácido o un péptido de acuerdo con la invención, y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

Las afecciones, trastornos, síntomas y síndromes asociados con el sistema cutáneo que pueden tratarse con una composición de la presente invención se describen a continuación.

Sistema cutáneo

Las afecciones y trastornos cosméticos, dermatológicos u otros del sistema cutáneo que pueden tratarse con la composición divulgada incluyen, pero no se limitan a, infecciones, tejido cutáneo o mucocutáneo trastornado o desordenado relevante para la piel, las uñas y el cabello; mucosa oral, vaginal y anal; queratinización alterada; inflamación; cambios asociados con el envejecimiento intrínseco y extrínseco. Las manifestaciones incluyen, pero no se limitan a, piel 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 eccema; elastosis; herpes; hiperqueratosis; piel hiperpigmentada; ictiosis; queratosis; lentigos; melasma; piel moteada; pseudofoliculitis barbae; fotoenvejecimiento y fotodaño; prurito; soriasis; líneas de la piel; estrías; adelgazamiento de la piel, placa de uñas y cabello; verrugas; arrugas; enfermedad bucal o de las encías; afecciones de mucosa, piel, cabello, uñas, fosas nasales, canal auditivo, anales o vaginales irritadas, inflamadas, enrojecidas, enfermizas, dañadas o anormales; ruptura, síntesis defectuosa o reparación de componentes dérmicos; síntesis anormal o disminuida de colágeno, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y elastina, así como niveles disminuidos de tales componentes en la dermis; tono desigual de la piel; superficie irregular y áspera de la piel, las uñas y el cabello; pérdida o reducción de la flexibilidad, elasticidad y capacidad de recuperación de la piel, las uñas y el cabello; laxitud; falta de lubricantes y brillo de la piel, las uñas y el cabello; fragilidad y división de las uñas y el cabello; piel amarillenta; piel reactiva, irritante o telangiectásica; y piel, uñas y cabello apagados y de aspecto envejecido. 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 de la piel y los poros, la descamación y el enrojecimiento; para hacer la piel suave, tersa, fresca, equilibrada, visiblemente clara, uniforme y luminosa; para aumentar la plenitud y la tersura de la piel; y para blanquear y aclarar la piel y curar heridas; para reducir o prevenir la sudoración o la transpiración de las axilas, la entrepierna, la palma de la mano u otras partes del cuerpo.

Las infecciones de la piel, las uñas y el cabello pueden ser provocadas por microorganismos que incluyen bacterias, hongos, levaduras, mohos, parásitos y virus. Más específicamente, las infecciones bacterianas pueden provocar tricomicosis axilar, queratólisis con hoyuelos, eritrasma, impétigo, ectima, furunculosis (forúnculos), carbunco, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock tóxico, erisipela, celulitis, fascitis necrosante, erisipeloide, enfermedad por arañazo de gato (*Rochalimaea henselae*), sífilis, enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), ántrax cutáneo (*Bacillus anthracis*), septicemia gonocócica, tuberculosis por inoculación, escrofuloderma, tuberculides,

eritema indurado, lepra (*Mycobacterium leprae*), leishmaniasis y paroniquia aguda. Las infecciones virales pueden provocar verrugas virales (virus del papiloma humano), varicela (virus de varicela), herpes zoster (varicela-zoster), herpes simplex (herpesvirus hominis), molusco contagioso, orf, 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), tinea manos, tinea ingule, tinea tronco y extremidades, tinea 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). Los microorganismos resistentes a antibióticos incluyen los resistentes a la metilina *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

Vías de administración y preparativos generales

Las composiciones que comprenden un derivado de un aminoácido o un péptido de acuerdo con la invención, como un derivado de péptido o aminoácido N-lipoico, pueden administrarse a un sujeto con necesidad de ello mediante aplicaciones tópicas conocidas por los expertos en la técnica.

Para aplicación tópica, la composición que comprende un derivado de un aminoácido o un péptido de la presente invención puede formularse como una solución, gel, loción, crema, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, pomada, champú, spray, barra, polvo, máscara, almohadillas, enjuague o lavado bucal, gel o supositorios vaginales, gel o supositorios rectales, gel o supositorios uretrales u otra forma aceptable para su uso en la piel, uñas, cabello, mucosa oral, mucosa vaginal o anal, boca o encías. La concentración del derivado de un aminoácido o un péptido puede ser del 0,001% al 99% en peso o volumen de la composición total.

En otra realización, la composición puede comprender además un compuesto cosmético, farmacéutico u otro compuesto adicional para lograr efectos sinérgicos en el tratamiento o prevención del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación o afecciones cosméticas. Para preparar una composición de combinación tópica, se incorpora un compuesto cosmético, farmacéutico u otro en cualquiera de las composiciones anteriores disolviendo o mezclando el compuesto en la formulación. Los expertos en la técnica reconocen fácilmente otras formas de composiciones para la administración tópica del derivado de aminoácido o péptido N-lipoico de la presente invención.

Cosméticos

En otro aspecto, las realizaciones de la presente invención se refieren a un derivado de aminoácido o péptido N-lipoico, que sirve como compuesto antienvjecimiento y/o para aclarar la piel para su uso en una composición cosmética. Las composiciones cosméticas de la presente invención comprenden típicamente del 0,001% al 99% en peso, y preferiblemente, del 0,01% al 20%, y lo más preferible, del 0,1% al 10% en peso del derivado de aminoácido o péptido N-lipoico, en base al peso total de la composición cosmética e incluyendo todos los intervalos incluidos en el mismo. Otros intervalos preferidos incluyen del 0,001% al 0,05%; del 0,001% al 0,5%; del 0,001% al 1%; y del 0,001% al 2%.

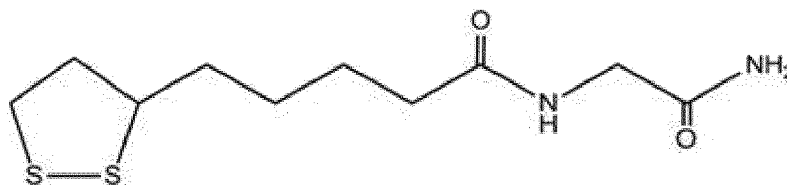
El envase para la composición de esta invención puede ser un parche, una botella, un tubo, un aplicador de bola, un dispositivo de aerosol accionado por propelente, un recipiente comprimible o un frasco con tapa.

En cualquier composición de la invención, la composición puede comprender por lo menos un compuesto que no sea un derivado de un aminoácido o un péptido N-lipoico. Este compuesto puede ser, por ejemplo, uno o más seleccionados de un protector solar; un compuesto antiacné; un compuesto antimicrobiano; un compuesto antiinflamatorio; un antioxidante; un compuesto quelante; un ajustador del pH; un emoliente; un compuesto espesante; un conservante; un emulsionante; un humectante; un hidratante; un compuesto de suspensión; un abrillantador óptico; un estabilizador; un potenciador de la penetración; un perfume; y un compuesto colorante.

Derivados de ácido lipoico

En una realización preferida, el derivado del aminoácido o péptido N-lipoico es un derivado del ácido lipoico.

Desarrollamos varios derivados del ácido lipoico con mayor estabilidad y efectos antimelanogénicos. Entre el derivado N-lipoico glicinamato (L20) demostró una reducción significativa de la melanina en melanocitos epidérmicos humanos normales y modelos de MelanoDerm. La estructura de L20 es la siguiente:



A dosis no tóxicas, L20 bloqueó completamente la síntesis de melanina, donde los melanocitos no tenían melanina medible. El efecto de L20 se probó usando modelos MelanoDerm de cocultivo de piel tridimensionales. L20 inhibió la síntesis de melanina en 24 h observada mediante evaluación microscópica. A dosis no tóxicas, L20 redujo el contenido de melanina de cocultivos de queratinocitos y melanocitos en un 56% en biopsias de piel con pigmentación oscura. Además, un estudio de regresión de una semana dio como resultado una inhibición reversible de la síntesis de melanina. Usando equivalentes de piel dérmica normal (EpiDerm-FT) L20 indujo procolágeno en los co-cultivos de fibroblastos y queratinocitos. Por tanto, L20 es un compuesto prometedor para la hiperpigmentación de la piel y los efectos antienvjecimiento, incluyendo las líneas finas y las arrugas.

Sintetizamos varios derivados del ácido lipoico, estos incluyen, glicinamida N-lipoica y cisteinamida N-lipoica

Estos derivados del ácido lipoico son más estables que el ácido lipoico. Por lo tanto, es esencial usar dosis no tóxicas para los productos para el cuidado de la piel.

En esta divulgación, sintetizamos varios derivados novedosos de aminoácidos o péptidos N-lipoicos que son derivados del ácido lipoico y los probamos para determinar su capacidad como propiedades antimelanogénicas, antienvjecimiento y antioxidantes.

Los derivados de aminoácidos lipoicos preferidos son los siguientes: N-Lp-Gly-NH₂; N-Lp-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-NH₂; N-Lp-Tyr(OAc)-NH₂; N-Lp-Pro-NH₂; N-Lp-Cys-OH; N-Lp-Cys-OEt; N-Lp-Cys-(SAc)-OEt; y N-Lp-Cys-(SAc)-NH₂.

Los derivados de dipéptidos lipoicos preferidos son los siguientes: N-Lp-Tyr-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-OH; and N-Lp-Gly-Cys-OEt.

Los derivados de tripéptidos lipoicos preferidos son los siguientes: N-Lp-Gly-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Cys-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Gly-Tyr-Cys-NH₂; and N-Lp-Pro-Cys-Cys-NH₂.

Los siguientes ejemplos son para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención. Debe entenderse que los siguientes ejemplos no limitan la invención y que el alcance de la invención está determinado por las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Medición del espesor de la piel usando calibres micrométricos.

En un estudio relacionado con los cambios en la piel asociados con el envejecimiento, se midió el espesor de la piel con calibres micrométricos de la siguiente manera.

La piel se sujetó con una bisagra metálica de 2 X 6 cm; cuyas caras internas estaban recubiertas con tela de esmeril para evitar el deslizamiento y se apretaron manualmente hasta el umbral de incomodidad del sujeto. El espesor combinado de dos capas de piel entera, incluyendo el espesor de las dos hojas de la bisagra, se midió con calibres micrométricos. Se restó el espesor de las dos hojas de la bisagra para determinar el espesor real de dos capas de piel enteras. Se realizaron mediciones por triplicado en sitios tratados con una composición de la presente invención y se usó un número medio para calcular el espesor de la piel.

Ejemplo 2: Medición del espesor de la piel usando un calibre digital electrónico.

En un estudio relacionado con los cambios en la piel asociados con el envejecimiento, se midió el espesor de la piel con un calibre digital electrónico de la siguiente manera.

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. Los sitios de prueba se trataron con una composición de la presente invención en los sitios de prueba y un control en los sitios de control. Se midió directamente el espesor de la piel de todos los sitios por medio de un calibre digital electrónico. En este caso, las

mordazas del calibre se abrieron a 17 mm, se aplicaron con presión en los sitios de la piel y luego se cerraron con firmeza. Luego, se leyó el espesor de la piel en la pantalla de los calibres. Las mediciones de todos los sitios se realizaron por triplicado.

5 Ejemplo 3: Formulaciones

Una composición de solución acuosa típica que comprende un compuesto de aminoácido o péptido N-lipoico, o su derivado de acuerdo con la presente divulgación, se formula de la siguiente manera. Todos los aminoácidos o los péptidos excepto la glicina estaban en forma de L.

Un compuesto de aminoácido o péptido N-lipoico, o su derivado de acuerdo con la presente divulgación, 0,1-1,0 g, se disolvió en 99,9-99,0 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 referido como WEP442), o 80 partes de etanol y 20 partes de propilenglicol por volumen (en lo sucesivo referido EP82). La solución así formulada contenía el 0,1%-1% (p/v) de aminoácido o péptido N-lipoico o su derivado de la presente divulgación en composición de solución. En condiciones similares, se formularon fácilmente composiciones en solución que contenían diferentes concentraciones de compuesto de aminoácido o péptido N-lipoico o su derivado de la presente descripción.

Se cree que la solución u otras composiciones preparadas o formuladas de este modo son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de varios trastornos médicos, incluyendo de los sistemas nervioso, vascular, musculoesquelético o cutáneo. Además, se cree que estas soluciones y composiciones son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo eczema, psoriasis y cambios en la piel relacionados con el envejecimiento, que incluyen manchas de la edad, arrugas, etc.

25 Ejemplo 4: Formulaciones

Como ilustración, se disolvieron 0,2 g de N-Lp-O-Ac-Y-NH₂ en 99,8 ml de EP82. La composición de solución así formulada con pH 6,7 contenía un 0,2% (p/v) de N-Lp-O-Ac-Y-NH₂.

En condiciones similares, se disolvieron 0,2 g de N-Lp-Y-NH₂ en 99,8 ml de EP82. La composición de solución así formulada con pH 6,7 contenía un 0,2% (p/v) de N-Lp-Y-NH₂.

En condiciones similares, se disolvieron 0,1 g de N-Lp-P-NH₂ en 99,9 ml de EP82. La composición de solución así formulada con pH 6,8 contenía un 0,1% (p/v) de N-Lp-P-NH₂.

En condiciones similares, se disolvieron 0,2 g de N-Lp-G-NH₂ en 99,8 ml de WEP442. La composición de solución así formulada con pH 5,9 contenía un 0,2% (p/v) de N-Lp-G-NH₂.

En condiciones similares, se disolvieron 0,4 g de N-Lp-G-NH₂ en 99,6 ml de WEP442. La composición de solución así formulada con pH 5,6 contenía un 0,4% (p/v) de N-Lp-G-NH₂.

Se cree que las composiciones en solución u otras formulaciones son terapéuticamente eficaces para el tratamiento del acné y los cambios en la piel relacionados con el envejecimiento incluyendo las arrugas, las manchas de la edad y para aclarar la piel.

45 Ejemplo 5

Se formuló una composición anhidra típica en forma de solución que contenía aminoácido o péptido N-lipoico de la siguiente manera: se disolvieron 200 mg de N-Lp-Tyr-NH₂ en 100 ml de solución preparada a partir de 30 partes de propilenglicol, 40 partes de etanol y 30 partes de oleil lactato por volumen (en lo sucesivo referida como PAO343).

La composición así formulada contenía un 0,2% de N-Lp-Tyr-NH₂ en PAO343.

En las mismas condiciones de (A) se formularon los siguientes derivados de aminoácidos N-lipoicos en composición anhidra.

N-Lp-Tyr(OAc)-NH₂ 0,2% en PAO343.
N-Lp-Pro-NH₂ 0,2% en PAO343.
N-Lp-Gly-NH₂ 0,2% en PAO343.
Lp-Cys-OEt 0,2% en PAO343.

Ejemplo 6

Se formuló otra composición anhidra en forma de solución que contenía aminoácido o péptido N-lipoico de

la siguiente manera:

se disolvieron 200 mg de N-Lp-Tyr-NH₂ en 100 ml de solución preparada a partir de 30 partes de propilenglicol y 70 partes de etanol por volumen (en lo sucesivo referida como EP73).

5 La composición así formulada contenía un 0,2% de N-Lp-Tyr-NH₂ en EP73.

En las mismas condiciones de (B) se formularon los siguientes derivados de aminoácidos N-lipoicos en composición anhidra.

10 Lp-Cys-OEt 0,2% en EP73.
Lp-Cys-OH 0,2% en EP73.

Ejemplo 7

15 Se formuló otra composición anhidra en forma de crema que contenía aminoácido o péptido N-lipoico de la siguiente manera:
se disolvieron 200 mg de N-Lp-Pro-NH₂ en 20 ml de propilenglicol y la solución así preparada se mezcló con 80 g de mezcla fundida preparada a partir de 20 partes de propilenglicol, 30 partes de lactato de oleilo, 5 partes de cera de abejas, 5 partes de monoestearato de glicerilo, 5 partes de estearato de PEG-40, 35 partes de manteca de karité en peso.

La composición así formulada en forma de crema contenía un 0,2% de N-Lp-Pro-NH₂ en crema anhidra.

25 En las mismas condiciones se formuló fácilmente una composición que contenía Lp-Cys-OEt al 0,2% en crema anhidra.

Se cree que las composiciones anteriores como se formulan en los Ejemplos 4-7 son terapéuticamente eficaces para el aclaramiento de la piel y tratamientos tópicos de trastornos inflamatorios y cambios en la piel relacionados con la edad incluyendo eczema, psoriasis, manchas de la edad, líneas finas, arrugas, etc.

Ejemplo 8: Formulaciones

Se cree que las composiciones en solución u otras formulaciones son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen eczema, psoriasis, acné y cambios en la piel relacionados con el envejecimiento, incluyendo arrugas, manchas de la edad y para aclarar la piel.

Ejemplo 9: L20 inhibe la melanina e induce el procolágeno

L20 inhibe la síntesis de melanina en melanocitos epidérmicos humanos neonatales normales a niveles indetectables:

45 L20 es un derivado de glicinamida del ácido lipoico y se trató en melanocitos epidérmicos humanos normales a diferentes dosis durante 48 h. Las dosis superiores al 0,05% de L20 parecieron tener una toxicidad moderada (Figura 1a). Determinamos la capacidad de L20 para inhibir la síntesis de melanina en cultivos de melanocitos. Se usó L20 a una dosis no tóxica del 0,001% durante 7 días (Figura 1b), su tratamiento se llevó a cabo en días consecutivos. Después de una semana de tratamiento, se extrajo la melanina y se cuantificó usando una curva estándar de melanina. Los melanocitos normales tratados con L20 no tenían melanina detectable en comparación con el control no tratado y el control tratado con DMSO (Figura 1c).

L20 inhibe significativamente la síntesis de melanina en modelos MelanoDerm equivalentes a la piel en 3D:

Los MelanoDerms son modelos de cultivo conjunto de queratinocitos y melanocitos y se usaron para probar la capacidad de L20 como compuesto antimelanogénico. Los MelanoDerms se derivaron de un adulto normal con piel de pigmentación oscura. Estos tejidos fueron tratados durante dos semanas en días consecutivos con diferentes dosis de L20. Se usó un conjunto de cultivos para el estudio de regresión, donde se eliminó L20 después de una semana de tratamiento. Dos semanas después del tratamiento, se probó el contenido de melanina y la viabilidad celular de los tejidos (Figura 2a). Visualmente, los MelanoDerms tratados con L20 tuvieron un efecto significativo de aclaramiento de la piel al 0,5% y al 1% (Figura 2b). El contenido de melanina se ensayó usando una curva estándar de melanina. En comparación con el control, L20 solo al 1% redujo el contenido de melanina en un 60%, y al 0,5% en un 56% y al 0,1% en un 44%. Se observó una disminución dependiente de la dosis en la melanina con las diferentes dosis de L20 (Figura 2b-d). Se usó ácido kójico como control positivo y disminuyó la melanina en un 27%. Además, se realizó la regresión de L20 en un grupo de dosis de L20 al 0,5%, donde la eliminación de L20 dio como resultado la reactivación de los melanocitos y la resíntesis de melanina (Figura 2b-d). Estos estudios demuestran que L20 al 0,5% no es tóxico y reduce significativamente la melanina. La observación microscópica mostró que L20 había disminuido la melanina a las 24 h después del tratamiento inicial. En conjunto, estos estudios demuestran que

en los modelos de MelanoDerm que tienen un estrato córneo débil, las dosis del 0,5% fueron suficientes para inhibir la síntesis de melanina y la inhibición es reversible.

L20 induce la síntesis de procolágeno en el modelo EpiDerm humano y mejora los efectos antienviejecimiento:

El fibroblasto dérmico desempeña un papel importante en el fotoenvejecimiento y la homeostasis de la piel. Determinamos si L20 tenía algún beneficio antienviejecimiento usando fibroblastos dérmicos. En el estudio se usó tejido EpiDerm-FT humano normal. La EpiDerm-FT consiste de capas de piel epidérmica y dérmica completamente diferenciadas. También tiene 10-15 capas de estrato córneo y también capas basales, espinosas y granulares. Los tejidos se trataron con control de vehículo y L20 (1%), durante 48 h. Se usaron los tejidos para medir la expresión de procolágeno usando el ensayo ELISA. Los niveles de procolágeno se normalizaron a proteína total.

L20 se preparó como una solución al 1% en vehículo WEP que consistía de agua, etanol y propilenglicol a pH nativo. El material de prueba y el vehículo (WEP) se aplicaron a un modelo de cultivo de tejido que consiste de epidermis humana reconstruida (RHE, EpiDermFT™), un modelo de tejido 3D altamente diferenciado que consiste de queratinocitos epidérmicos normales derivados de humanos (NHEK) y fibroblastos dérmicos humanos cultivados en insertos de cultivo de tejido especialmente preparados. Los tejidos se trataron con 25 µl de L20 (1%) o vehículo y se mantuvieron durante 48 horas. Las muestras de tejido se digirieron usando tampón de lisis celular y se determinaron los niveles de expresión de la proteína procolágeno. El procolágeno se cuantificó usando la técnica ELISA estándar (Takara Bio Inc.). Como se ve en la Figura 3, L20 al 1% aumentó significativamente la producción de procolágeno frente al control del vehículo, $p < 0,02$.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Cultivo celular: se cultivaron melanocitos epidérmicos humanos normales (Lonza, Walkersville, MA) en medio especial para melanocitos MGM4 con suplementos (Lonza, Walkersville, MA). Las células se colocaron en placas y se trataron con diferentes dosis de L20 durante 48 h. L20 se disolvió inicialmente en DMSO (100%) y se realizaron diluciones en serie en medios. El stock se diluyó 1000 veces, para tener menos de un 0,001% de DMSO en la solución final. Se tomaron imágenes microscópicas usando un aumento de 10x. Se cultivaron fibroblastos dérmicos humanos normales (Lonza, Walkersville, MA) en medios de crecimiento de fibroblastos especiales (Lonza, Walkersville, MA). El ensayo de toxicidad L20 se realizó a diferentes dosis y se descubrió que el 0,001% e inferiores eran no tóxicas. Para probar la viabilidad celular, se usó el ensayo de proliferación celular Cell Titer 96® Aqueous One Solution y se midió la absorbancia colorimétricamente a 490 nm usando un lector de microplacas Tecan.

Ensayo de reducción de melanina: se trataron melanocitos epidérmicos humanos normales con control o L20 durante 7 días, y se reemplazó L20 en días consecutivos. Las células se recogieron el 7º día y se mantuvieron en Solvable (Perkin Elmer, Akron, OH) durante la noche a 65 grados durante la noche. Paralelamente, se prepararon estándares de melanina (Sigma, St. Louis, MO) en Solvable y se trataron de manera similar a las muestras. Luego se cuantificó colorimétricamente el contenido de melanina usando un lector de microplacas Tecan a 490 nm.

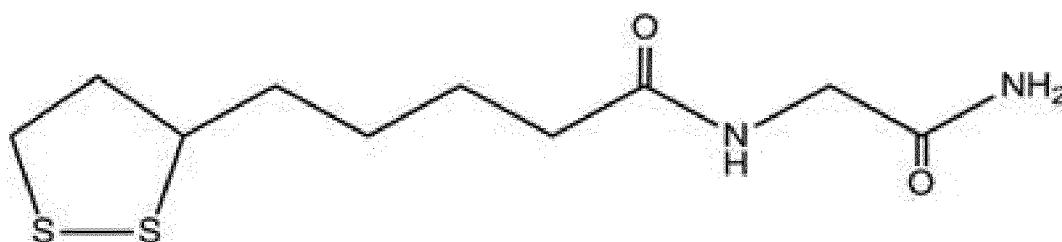
Estudio MelanoDerm: Se realizó el estudio MelanoDerms según las instrucciones de la empresa (Mattek, Ashland, MA). Los tejidos MelanoDerm se derivaron del tipo de piel con pigmentación oscura. Los tejidos se estabilizaron durante 24 h y luego se trataron con diferentes dosis de L20 (25 µl) en *vehículo modificado con WEP*. Los MelanoDerms se trataron durante 2 semanas en días consecutivos. Se tomaron imágenes microscópicas cada dos días. Después de dos semanas, se realizó el ensayo MTT usando Cell Titer 96® Aqueous One Solution y se analizó el contenido de melanina como se menciona en el protocolo.

Estudio EpiDerm: se usó EpiDerm-FT (Mattek, Ashland, MA) para el estudio, derivado del prepucio neonatal. Los tejidos se trataron con L20 al 1% (100 µl) y se mantuvieron durante 48 h. Los tejidos se trituraron usando una tijera y se trataron con tampón de lisis celular con inhibidores de proteasa. El lisado celular se analizó para procolágeno usando ELISA (Takara, Shiga, Japón) según las instrucciones y se normalizó a proteína total.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un derivado de aminoácido N-lipoico o un péptido para su uso en el tratamiento del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación, en donde dicho derivado de aminoácido lipoico o un péptido se selecciona del grupo que consiste de: N-Lp-Gly-NH₂; N-Lp-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-NH₂; N-Lp-Tyr(OAc)-NH₂; N-Lp-Pro-NH₂; N-Lp-Cys-OH; N-Lp-Cys-OEt; N-Lp-Cys-(SAc)-OEt; N-Lp-Cys-(SAc)-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-OH; N-Lp-Gly-Cys-OEt; N-Lp-Gly-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Cys-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Tyr-Cys-Cys-NH₂; N-Lp-Gly-Tyr-Cys-NH₂ y N-Lp-Pro-Cys-Cys-NH₂.

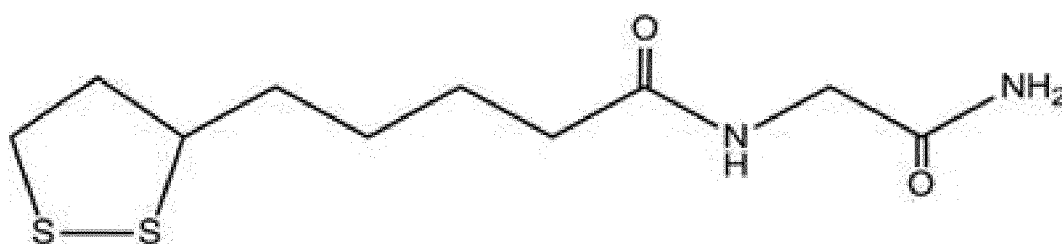
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 en donde dicho derivado de aminoácido lipoico es N-Lp-Gly-NH₂ que tiene la siguiente estructura:



3. Una composición para administración tópica a un sujeto para su uso en el tratamiento del acné o un trastorno dermatológico seleccionado de queratinización alterada e inflamación, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y opcionalmente un portador farmacéutica o cosméticamente aceptable.

4. La composición para el uso de la reivindicación 3, en donde dicha composición comprende por lo menos un compuesto que no es un derivado de un aminoácido N-lipoico o un péptido; dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste de un protector solar; un compuesto antiacné; un compuesto antimicrobiano; un compuesto antiinflamatorio; un antioxidante; un compuesto quelante; un ajustador de pH; un emoliente; un compuesto espesante; un conservante; un emulsionante; un humectante; un hidratante; un compuesto de suspensión; un abrillantador óptico; un estabilizador; un potenciador de la penetración; un perfume; y un compuesto colorante.

5. El uso cosmético para el aclaramiento de la piel y/o la reducción de una o más de líneas finas, arrugas y manchas de la edad de un compuesto que comprende un derivado del aminoácido N-lipoico, en donde dicho derivado del aminoácido lipoico es N-Lp-Gly-NH₂ que tiene la siguiente estructura:



6. El uso cosmético de una composición para la administración tópica en la piel para aclarar la piel y/o la reducción de una o más de líneas finas, arrugas y manchas de la edad, la composición comprendiendo una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 5 y opcionalmente un portador cosméticamente aceptable.

7. El uso cosmético de la reivindicación 6, en donde dicha composición comprende por lo menos un compuesto que no es un derivado de un aminoácido N-lipoico o un péptido; dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste de un protector solar; un compuesto antiacné; un compuesto antimicrobiano; un compuesto antiinflamatorio; un antioxidante; un compuesto quelante; un ajustador de pH; un emoliente; un compuesto espesante; un conservante; un emulsionante; un humectante; un hidratante; un compuesto de suspensión; un abrillantador óptico; un estabilizador; un potenciador de la penetración; un perfume; y un compuesto colorante.

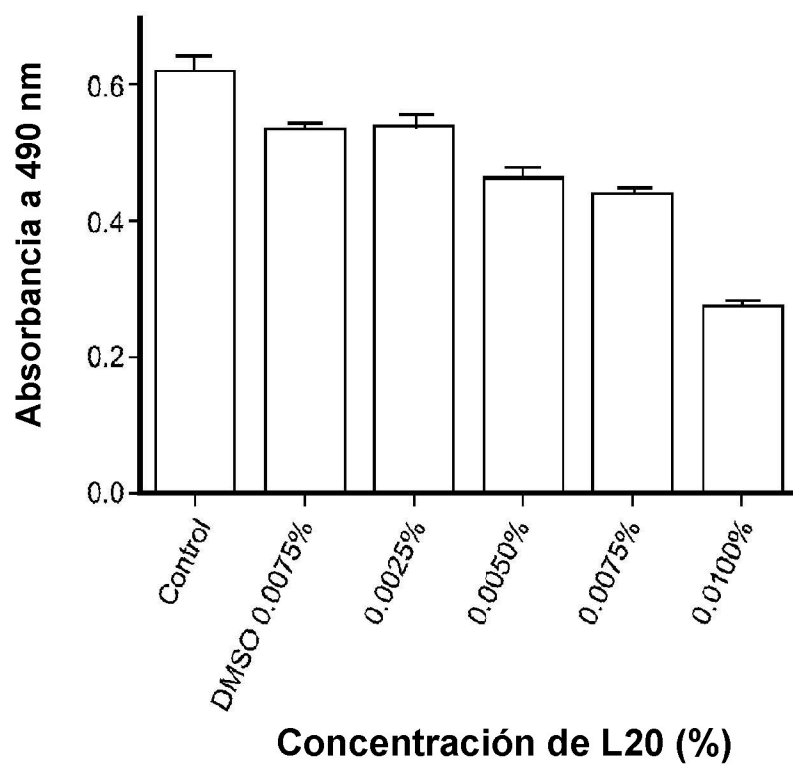


Fig 1a

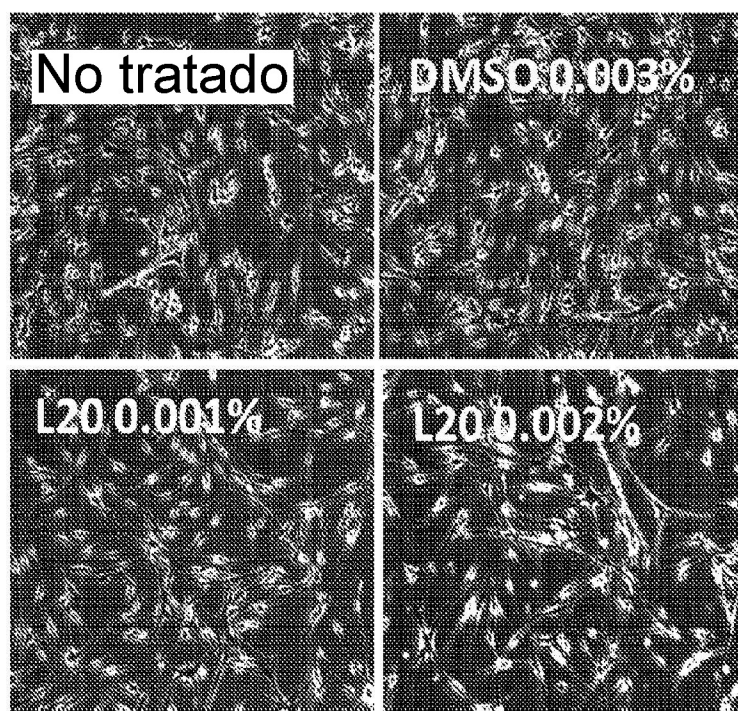
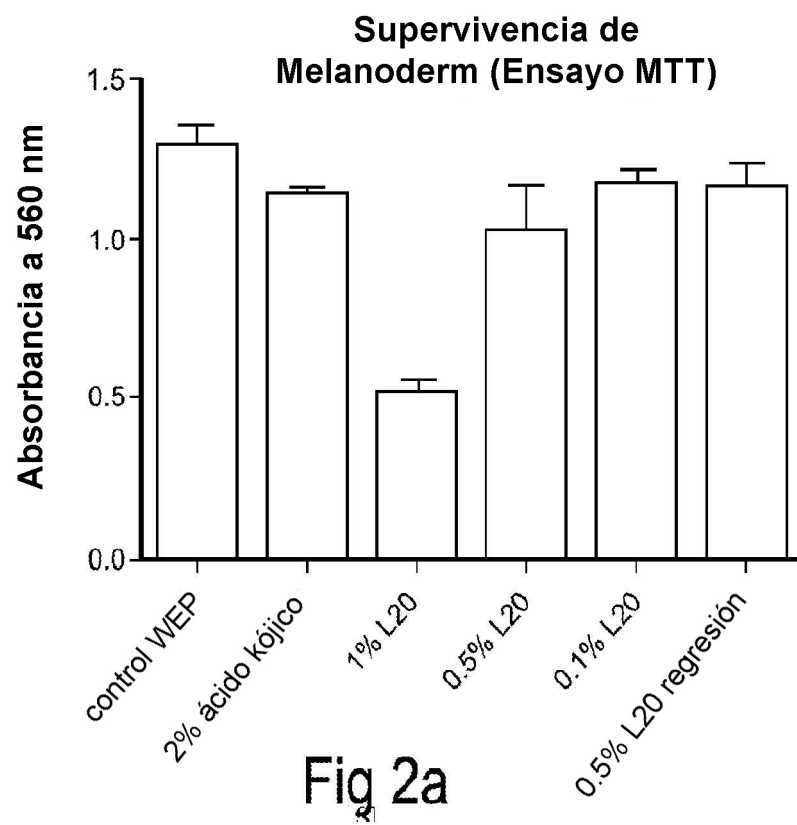
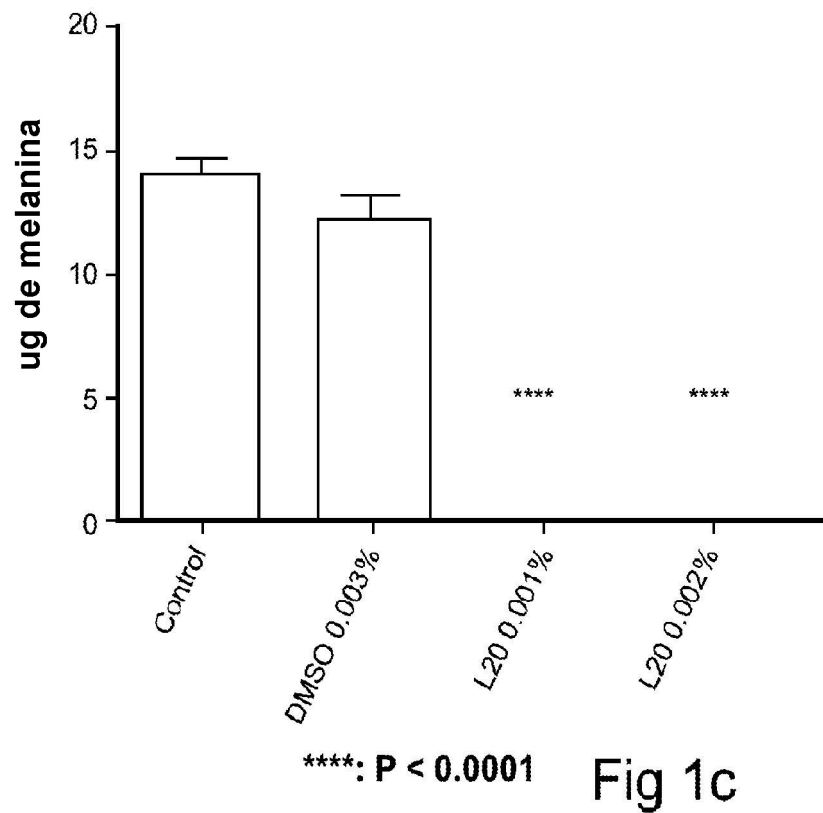


Fig 1b



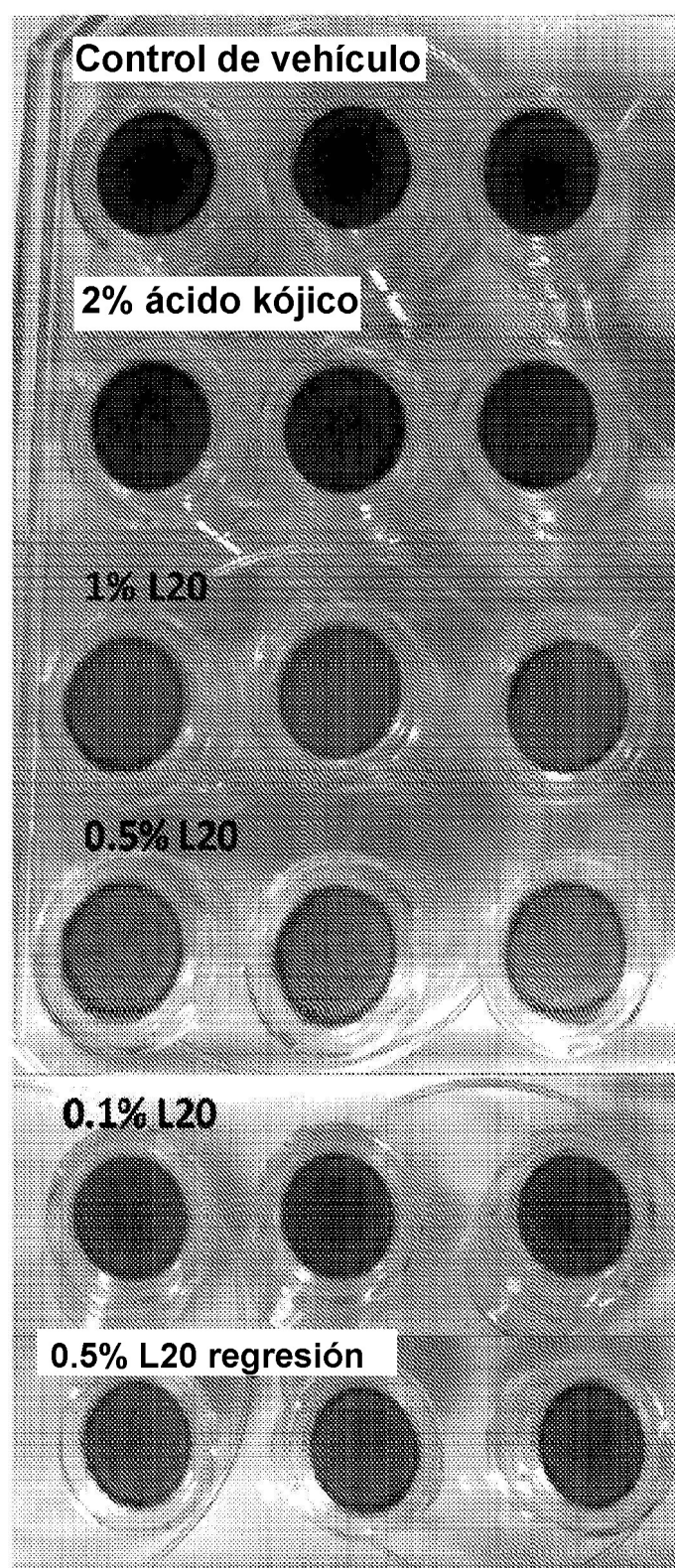


Fig 2b

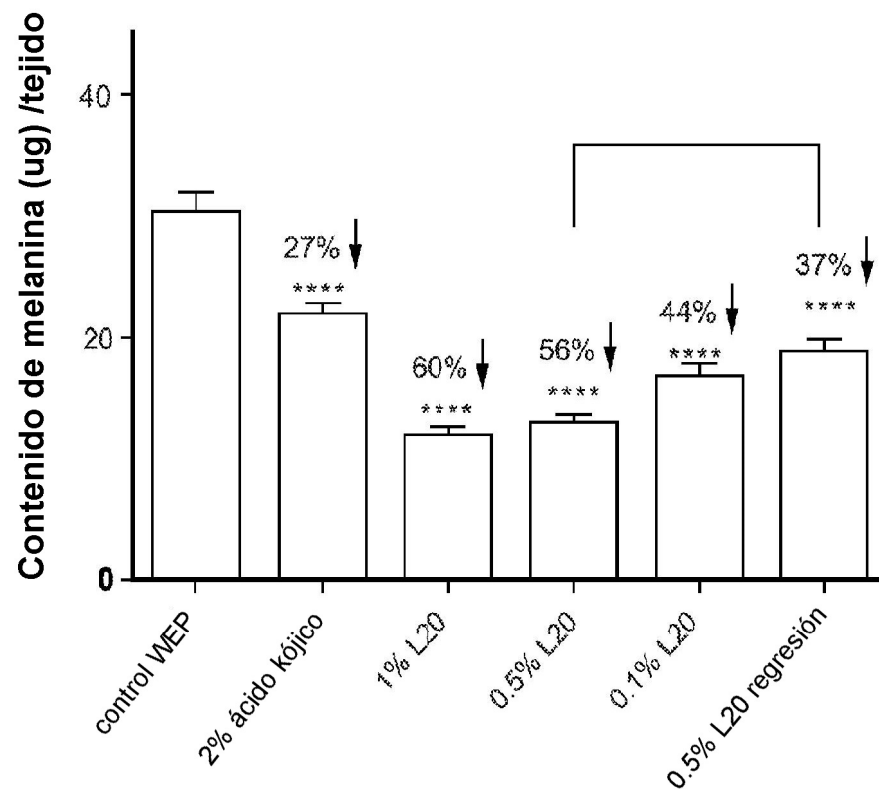


Fig 2c

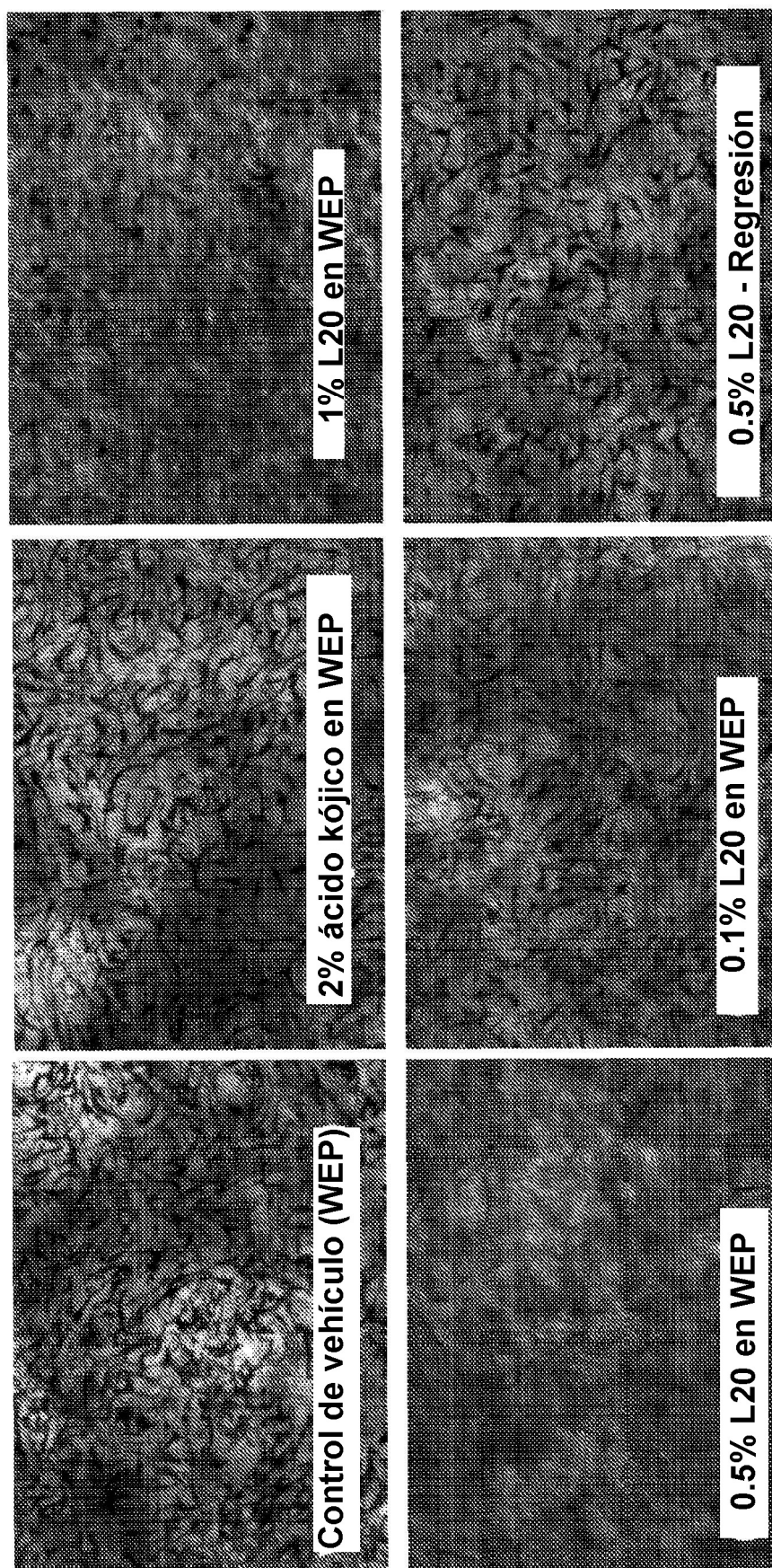


Fig 2d

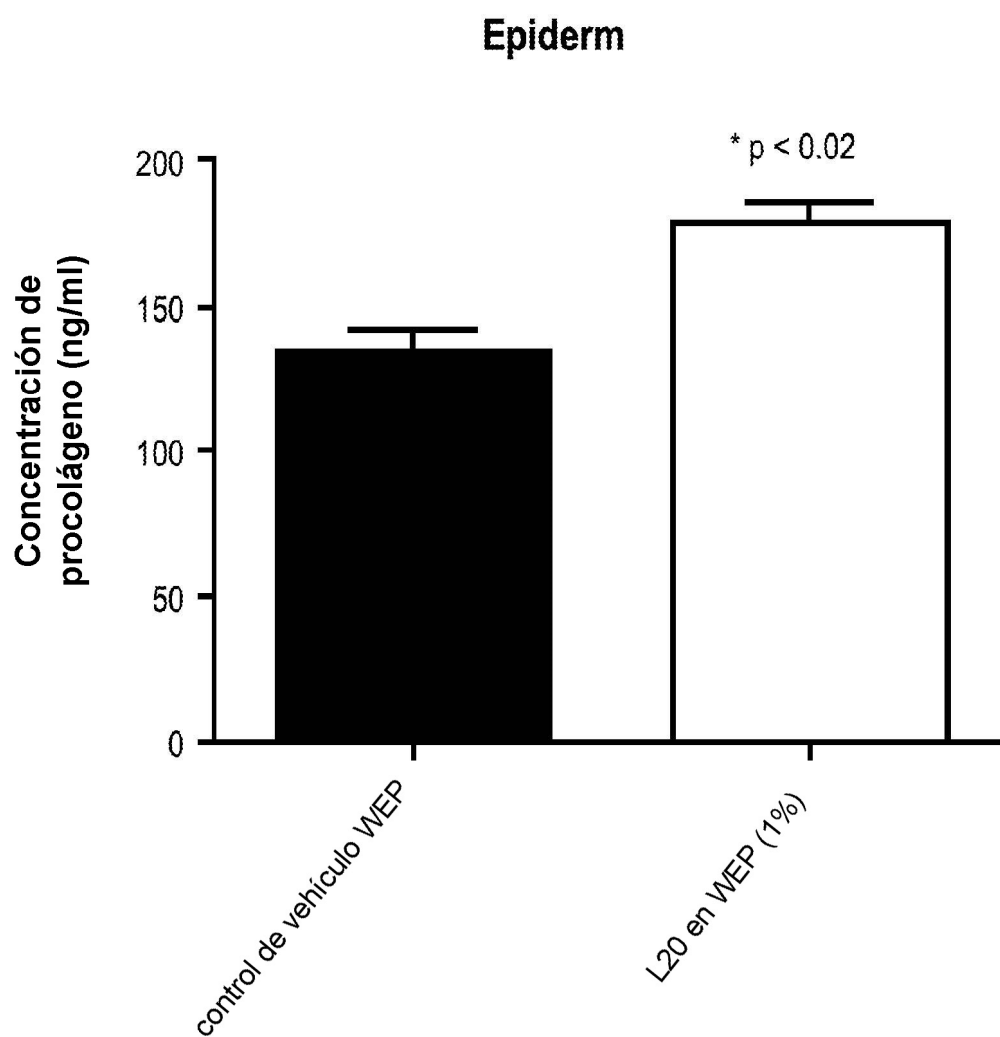


Fig 3