(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 550 160**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/34	(2006.01)	***A61K 38/13***	(2006.01)
C07K 14/685	(2006.01)	***A61K 38/21***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	***A61K 9/00***	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01)	***A61N 5/06***	(2006.01)
A61K 31/58	(2006.01)	***A61P 17/00***	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)		
A61K 31/52	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/485	(2006.01)		
A61K 31/37	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009** **E 09726233 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2278992**

(54) Título: **Terapia para el vitíligo**

(30) Prioridad:

27.03.2008 AU 2008901461

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2015

(73) Titular/es:

CLINUVEL PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Level 5, 160 Queen Street
Melbourne, VIC 3000 , AU

(72) Inventor/es:

WOLGEN, PHILIPPE

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 160 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

Terapia para el vitíligo

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una terapia para el vitíligo. En particular, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un análogo de la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa-MSH) bien sea solo o en combinación con uno o más corticosteroides, inmunosupresores, agente antiinflamatorio y/o agente fotoquimioterapéutico para el tratamiento o la prevención de vitíligo tal como se define por las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

El vitíligo es una enfermedad crónica de la piel que causa la pérdida de pigmento, incluyendo la melanina, dando como resultado parches pálidos irregulares de piel. La etiología exacta de vitíligo es compleja y no se entiende completamente, aunque hay cierta evidencia que sugiere que es causada por una combinación de factores autoinmunes, genéticos y ambientales.

Hasta un 50% de personas con vitíligo desarrollan parches de piel despigmentada que aparecen en las extremidades antes de los 20 años. Los parches pueden crecer o permanecer constantes en tamaño y frecuentemente se presentan de forma simétrica a través de ambos lados en el cuerpo. Ocasionalmente pequeñas áreas pueden repigmentarse ya que son "recolonizadas" por melanocitos y después de la producción y liberación de melanina. La ubicación de la piel afectada por el vitíligo cambia través del tiempo, con algunos parches que se repigmentan y otros que se afectan. En algunos casos, el trauma leve a un área de la piel parece causar nuevos parches, por ejemplo, alrededor de los tobillos (causado por la fricción con los zapatos o zapatillas de deporte). El vitíligo también puede ser causado por factores de estrés que afectan al sistema inmune, haciendo que el cuerpo reaccione o responda "eliminando" o gradualmente perdiendo la capacidad para producir y liberar la melanina, el pigmento de la piel. Además, el vitíligo en el cuero cabelludo también puede afectar el color del pelo dejando parches o rayas blancos, con efectos similares observados para el vello facial y corporal.

Hay un número de maneras de alterar la apariencia de vitíligo sin abordar su causa subyacente. En los casos leves, los parches de vitíligo se pueden ocultar con maquillaje u otras soluciones cosméticas. Si la persona afectada es de piel pálida, los parches se pueden hacer menos visibles, evitando la luz solar y el bronceado por el sol de la piel no afectada. Sin embargo, la exposición a la luz solar también puede causar que los melanocitos se regeneren para permitir que la pigmentación vuelva a su color original.

Las opciones de tratamiento incluyen tratamientos médicos, terapias quirúrgicas y tratamientos complementarios. Productos farmacéuticos incluyen la terapia con esteroides tópicos, fototerapia de psoraleno tópica u oral psoraleno y despigmentación. Las terapias quirúrgicas incluyen injertos de piel, trasplantes de melanocitos y micropigmentación o tatuaje, mientras que las terapias adyuvantes incluyen protectores solares y cosméticos.

A pesar del hecho de que muchas opciones de tratamiento están disponibles, cada una sufre sus propias desventajas y limitaciones inherentes. Por ejemplo, la fototerapia involucra la exposición de un individuo a la luz UV-B de banda estrecha (NB-UVB) dando como resultado en una repigmentación de la piel. Aunque la fototerapia provee una opción efectiva de tratamiento a corto plazo, es necesaria la exposición repetitiva a la luz NB-UVB para lograr repigmentación continua. Además, mientras que la frecuencia de exposición a la luz NB-UVB varía de individuo a individuo, la exposición repetida puede dar como resultado efectos colaterales no deseados que incluyen quemaduras, ampollas e irritaciones de la piel. Ante todo, el tratamiento repetido por UTV-B aumenta el riesgo de inducir enfermedades malignas de la piel, por ejemplo, los carcinomas de células escamosas y carcinomas de células basales [Journal of Investigative Dermatology (2005) 124, 505-513; High Levels of Ultraviolet B Exposure Increase the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer in Psoralen and Ultraviolet A-Treated Patients] [actualización de las clínicas Mayo].

La terapia con corticosteroides tópicos tiene una tasa de éxito reportada de hasta 56%, sin embargo, el uso a largo plazo de corticosteroides puede dar como resultado el adelgazamiento de la piel, marcas de estiramiento, y la dilatación de los vasos sanguíneos. Además, el tratamiento con psoraleno oral o tópico además de UVA (PUVA) ha demostrado ser exitoso, sin embargo, los pacientes necesitan ingerir o aplicar psoraleno antes de recibir el tratamiento de luz, y el uso a largo plazo de PUVA oral para el tratamiento de la psoriasis se ha asociado con una incidencia incrementada de cáncer de piel.

Si bien se cree que las cremas inmunomoduladores causan repigmentación, hay poco o ningún soporte científico para respaldar esta afirmación.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos para el vitíligo.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se provee una composición para uso en un método para tratar o prevenir el vitíligo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un análogo de alfa-MSH como se define por las reivindicaciones.

En un segundo aspecto de la presente invención, se provee el uso de un análogo de alfa-MSH para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto.

En una realización preferida el método comprende además administrar al sujeto uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y agentes fotoquimioterapéuticos.

En un tercer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica para tratar o prevenir vitíligo que comprende un análogo de alfa-MSH y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y unos agentes fotoquimioterapéuticos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable tal como se define por las reivindicaciones.

De acuerdo con lo anterior, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un análogo de alfa-MSH seleccionado del grupo que consiste de:

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-10}

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-11}

[Nle^4, D-Phe^7-D-Trp^9]-alfa MSH_{4-11},

o

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-9}

para uso en el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto humano en donde la composición farmacéutica es administrada por vía subcutánea en un sistema de suministro de liberación sostenida.

La invención está dirigida además al uso de una composición farmacéutica que comprende un análogo de alfa-MSH seleccionado del grupo que consiste de:

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-10}

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-11}

[Nle^4, D-Phe^7-D-Trp^9]-alfa MSH_{4-11},

o

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH_{4-9}

para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto humano en donde la composición farmacéutica es administrada por vía subcutánea en un sistema de suministro de liberación sostenida.

La invención está dirigida además a un sistema de suministro subcutáneo compuesto de dispositivos o composiciones que contienen un análogo de alfa-MSH como se definió anteriormente junto con uno o más corticosteroides seleccionados de furoato de mometasona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, y cortisona, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios o agentes fotoquimioterapéuticos tal como se definió anteriormente, en donde el sistema de suministro permite el suministro de liberación controlada, liberación

prolongada, liberación modificada, liberación sostenida, liberación pulsátil, o liberación programada de los componentes activos con el fin de mantener la concentración de los componentes activos en el plasma del sujeto.

Descripción detallada de la invención

Antes de que los presentes métodos sean divulgados y descritos, es de entenderse que los aspectos descritos a continuación no están limitados a métodos o usos específicos puesto que los tales, por supuesto, pueden variar. También se debe entender que la terminología usada aquí es para el propósito de describir aspectos particulares únicamente y no se pretende que sean limitantes**.**

En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que estarán definidos por tener los siguientes significados:

Debe tenerse en cuenta que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el", “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" tal como se usan aquí significan que pueden o no pueden ocurrir el evento o circunstancia descrito subsecuentemente, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en que no lo hace.

Los rangos pueden ser expresados aquí como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal rango, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta otro valor particular. De la misma forma, cuando los valores son expresados como aproximaciones, mediante el uso de la preposición "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra de aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los rangos son significativos tanto en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final.

Las referencias en la especificación y en las reivindicaciones concluyentes a partes en peso, de un elemento o componente particular en una composición o artículo, se refiere a la relación en peso entre el elemento o componente y cualesquier otros elementos o componentes en la composición o artículo para el que se expresa una parte en peso. Así, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en tal relación independientemente de si componentes adicionales están contenidos en el compuesto.

Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, está basado en el peso total de la formulación o composición en la que está incluido el componente.

El término "poner en contacto" tal como se usa aquí se entiende un caso de exposición por contacto físico cercano de al menos una sustancia con otra sustancia. Por ejemplo, poner en contacto puede incluir el poner contacto con una sustancia, tal como un agente farmacológico, con una célula. Una célula puede ponerse en contacto con un compuesto de prueba, por ejemplo, un análogo de alfa-MSH, mediante la adición del agente al medio de cultivo (por infusión continua, por suministro por bolus o cambiando el medio a un medio que contenga el agente) o mediante la adición del agente al fluido extracelular *in vivo* (por suministro local, suministro sistémico, inyección intravenosa, suministro por bolus, o infusión continua). La duración del contacto con una célula o grupo de células está determinada por el tiempo que el compuesto de prueba está presente a niveles fisiológicamente efectivos o a presuntos niveles fisiológicamente efectivos en el medio o el baño de fluido extracelular de la célula.

Los términos "tratamiento profiláctico", "prevención" o "prevenir" tal como se utilizan aquí significa la administración de un compuesto activo o composición a un sujeto en riesgo de una condición indeseable. La condición puede incluir una enfermedad, trastorno o reacción, o una predisposición a una enfermedad, trastorno o reacción. El tratamiento profiláctico puede variar desde una reducción en el riesgo de la condición o de la severidad de la condición a la prevención completa de la condición.

Los términos "tratamiento terapéutico" y "tratamiento" significa la administración de un compuesto activo o la composición a un sujeto que tiene una condición indeseable tal como una enfermedad, trastorno o reacción. El tratamiento terapéutico puede variar desde la reducción en la severidad de la condición en el sujeto hasta la recuperación completa del sujeto de la condición.

El término "cantidad y tiempo efectivos" como se usa aquí significa una cantidad terapéutica y el tiempo necesarios para lograr el resultado o los resultados deseados, por ejemplo, prevenir o tratar la fotosensibilidad asociado con la exposición a UVR en un sujeto.

El término "inducir", como se usa aquí significa iniciar una respuesta resultado deseados que no estabas presente antes de la etapa de inducción. El término "inducir" también incluye el término "potenciar".

El término "intermitente" como se usa aquí, significa la administración de un compuesto activo o la composición en una serie de dosis discretas durante un período determinado, por ejemplo, un periodo de liberación sostenida que comprende de más de 24 horas de un análogo de alfa-MSH por hasta 3 meses .

El término "potenciar" como se usa aquí, significa el mantenimiento de una respuesta deseada en el mismo nivel antes de la etapa de potenciación o incrementar la respuesta deseada durante un período de tiempo.

El término "melanogénesis" como se usa aquí se define como la capacidad de un sujeto para producir melaninas por células que producen melanina, o melanocitos.

El término "tejido epidérmico" como se usa en este documento incluye, en particular, la piel de un sujeto.

La invención

La invención es pertinente a composiciones para el tratamiento de vitíligo utilizando un análogo de alfa-MSH.

En un primer aspecto de la presente invención, se provee un método para tratar o prevenir vitíligo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un análogo de alfa-MSH tal como se define en las reivindicaciones.

En un segundo aspecto de la presente invención, se provee el uso de un análogo de alfa-MSH para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto tal como se define en las reivindicaciones.

En una realización preferida el método comprende además administrar al sujeto uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y agentes fotoquimioterapéuticos.

En un tercer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica para tratar o prevenir el vitíligo que comprende un análogo de alfa-MSH y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y agentes fotoquimioterapéuticos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable tal como se define en las reivindicaciones.

El sujeto es un humano.

También se prefiere que el tratamiento con el análogo de alfa-MSH comience tan pronto como sea posible después de la aparición de la condición.

El alfa-MSH es liberado de queratinocitos expuestos a UVR en la piel humana después la exposición a la radiación ultravioleta. Se entiende que actúa sobre los receptores de melanocortina-1 (MC1R) a, exclusivamente en los melanocitos, inducen la síntesis del pigmento melanina de color marrón-negro. Los MC1R se expresan en los queratinocitos así como en cierto número de otras células incluyendo, pero no exclusivamente, células inmunológicas, tales como células dendríticas/de Langerhans, neutrófilos, microglia y monocitos, así como los astrocitos, y células endoteliales.

Se ha divulgado previamente que un derivado superpotente de alfa-MSH, Nle^4-D-Phe^7-α MSH, puede inducir la síntesis de melanina en voluntarios humanos. Nle^4-D-Phe^7-α MSH contiene dos sustituciones de aminoácidos y es aproximadamente 10 a 1,000 veces más potente que la hormona nativa en la inducción de pigmentación en sistemas experimentales tales como el bioensayo de piel de rana o en los queratinocitos humanos cultivados.

El término "análogo de alfa-MSH" tal como se usa aquí se define como un derivado de alfa-MSH, el cual exhibe actividad agonista para el receptor de melanocortina-1 (MC1R), el receptor al que se enlaza el alfa-MSH para iniciar la producción de melanina dentro de un melanocito. Tales derivados incluyen derivados en los que (i) uno o más residuos de aminoácidos se eliminan de la molécula nativa alfa-MSH en el extremo del terminal N, en el extremo del terminal C, o en ambos; y/o (ii) uno o más residuos de aminoácidos de la molécula nativa alfa-MSH nativo son reemplazados por otro

residuo de aminoácido natural, no natural o sintético; y/o (iii) se forma una interacción intramolecular como un derivado cíclico

El uso de cualquier análogo de alfa-MSH se contempla en los métodos descritos aquí. Se han sintetizado varios derivados de alfa-MSH. En un aspecto de la presente invención, se pueden utilizar aquí los análogos de la alfa-MSH descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4,457,864, 4,485,039, 4,866,038, 4,918,055, 5,049,547, 5,674,839 y 5,714,576 y Patentes Australianas Nos. 597630 y 618733,.

En un aspecto de la presente divulgación el análogo de alfa-MSH puede ser un compuesto como el divulgado en la Patente Australiana No. 597630, seleccionado a partir de compuestos de la fórmula:

R_1-W-X-Y-Z-R_2

en donde

R_1 está ausente; n-Pentadecanoilo, Ac, 4-fenilbutirilo; Ac-Gly-, Ac-Met-Glu, Ac-Nle-Glu-, o Ac-Tyr-Glu-;

W es -His- o -D-His-;

X es -Phe-, -D-Phe-, -Tyr-, -D-Tyr-, o -(pNO_2)D-Phe^7-;

Y es -Arg- o -D-Arg-;

Z es -Trp- o -D-Trp-; y

R_2 es -NH_2; -Gly-NH_2; o -Gly-Lys-NH_2.

En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH puede ser seleccionado de análogos cíclicos que se describen en la Patente Australiana No. 618733, donde una interacción intramolecular (tal como un disulfuro u otro enlace covalente) existe (1) entre el residuo de aminoácido en la posición 4 y un residuo de aminoácido en la posición 10 u 11, y/o (2) entre el residuo de aminoácido en la posición 5 y el residuo de aminoácido en la posición 10 u 11.

El análogo de alfa-MSH puede ser un análogo lineal como se divulga en la Patente de Estados Unidos Nº 5,674,839, seleccionado del grupo que consiste de:

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-L-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-L-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

El análogo de alfa-MSH también puede ser un análogo cíclico como se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 5,674,839, seleccionado del grupo que consiste de:

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH_2

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Ser-Try-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

en donde Ala = alanina, Arg = arginina, Dab = ácido 2,4-diaminobutírico, Dpr = ácido 2,3-diaminopropiónico, Glu = ácido glutámico, Gly = glicina, His = histidina, Lys = lisina, Met = metionina, Nle = norleucina, On = ornitina, Phe = fenilalanina, (pNO_2)Phe = paranitrofenilalanina, Pig = fenilglicina, Pro = prolina, Ser = serina, Trp = triptófano, TrpF o = N^{1-} formil-triptófano, Tyr = tirosina, Val = valina.

Todos los péptidos se escriben con el extremo terminal acilo a la izquierda y el extremo terminal amino a la derecha; el prefijo "D" antes de un aminoácido designa la configuración de D-isómero, y a menos que se designe específicamente otra cosa, todos los aminoácidos están en la configuración de isómero L. En un aspecto de la presente divulgación el análogo de alfa-MSH puede ser

[D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Ser^{1}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Tyr^{2}, D-Phe^{7}]-alfa-MSM,

[D-Ser^{3}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Met^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Glu^{5}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-His^{6}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Phe^{7}, D-Arg^{8}]-alfa-MSH,

[D-Phe^{7}, D-Trp^{9}]-alfa-MSH,

[D-Phe^{7}, D-Lys^{11}]-alfa-MSH,

[D-Phe-^{7}, D-Pro^{12}]-alfa-MSH,

[D-Phe^{7}, D-Val^{13}]-alfa-MSH,

[D-Ser^{1}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Tyr^{2}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[D-Ser^{3}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Glu^{5},D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-His^{6}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Arg^{8}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Trp^{9}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Lys^{11}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Pro^{12}]-alfa-MSH,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Val^{13}]-alfa-MSH,

[Cys^{4}, Cys^{10}]-alpha-MSH

[Cys^{4}, D-Phe^{7}, Cys^{10}]-alpha-MSH

[Cys^{4}, Cys^{11}]-alpha-MSH

[Cys^{5}, Cys^{10}]-alpha-MSH

[Cys^{5}, Cys^{11}]-alpha-MSH

[Cys^{4}, Cys^{10}]-alpha-MSH$_{4-13}$

[Cys^{4}, Cys^{10}]-alpha-MSH$_{4-12}$

[Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-10}$,

[Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{5-11}$,

[Nle^{4}, D-Tyr^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[(pNO_2)D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Tyr4, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-10}$,

[Tyr4, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, (pNO$_2$)D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-His^6]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-His^6, D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-Arg^8]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-Trp^9]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-Phe^7, D-Trp^9]alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-9}$, o

[Nle^4, D-Phe^7, D-Trp^9]-alfa-MSH$_{4-9}$.

En un aspecto adicional, el análogo de alfa-MSH es:

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-10}$,

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^4, D-Phe^7, D-Trp^9]-alfa-MSH$_{4-11}$, o

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH$_{4-9}$-

En un aspecto particularmente preferido, el análogo de alfa-MSH es [Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH. La composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la divulgación comprende además uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y agentes fotoquimioterapéuticos.

El corticosteroide de acuerdo con la invención se puede seleccionar del grupo que consiste de furoato de mometasona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y cortisona. Se prefiere particularmente que el corticosteroide sea furoato de mometasona o betametasona.

El inmunosupresor de acuerdo con la invención se puede seleccionar del grupo que consiste de citostáticos incluidos los antibióticos citotóxicos, agentes alquilantes y antimetabolitos, anticuerpos, glucocorticoides, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas incluyendo ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, interferones, azatioprina, 5-fluorouracilo y opioides. Se prefiere particularmente que el inmunosupresor sea seleccionado del grupo que consiste de tacrolimus, betametasona, azatioprina y levamisol.

El agente antiinflamatorio de acuerdo con la invención se puede seleccionar del grupo que consiste de betametasona, cortisona. Se prefiere particularmente que el agente antiinflamatorio sea la betametasona o la cortisona.

Se prefiere que el agente fotoquimioterapéutico de acuerdo con la invención sea psoraleno. Como se apreciará por una persona experta en la técnica, los corticosteroides de acuerdo con la invención pueden actuar como un inmunosupresor y/o agente antiinflamatorio. Por ejemplo, la sal dipropionato de betametasona (nombre comercial Diprosone) es un glucocorticoide que actúa tanto como un inmunosupresor y como un agente antiinflamatorio.

En un segundo aspecto de la presente divulgación, se provee un método para tratar o prevenir el vitíligo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En una realización preferida, el método de acuerdo con el segundo aspecto de la divulgación comprende además la etapa de exponer el sujeto a una cantidad efectiva de luz ultravioleta A (UVA) cuando la composición farmacéutica administrada al sujeto comprende uno o más agentes fotoquimioterapéuticos .

Es conocido por las personas expertas en la técnica que los agentes fotoquimioterapéuticos tales como psoralenos hacen la piel sensible a luz ultravioleta (UV), en particular la luz UVA de longitud de onda larga. La administración de psoraleno antes de la exposición a UVA es conocida por ser efectiva para el tratamiento de vitíligo.

Por consiguiente, en un aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica se administra al sujeto antes de la exposición a la luz UVA.

La composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede administrarse en un sistema de suministro de liberación sostenida como se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/AU2005/000181 (WO 2005/012667), o tópicamente utilizando un sistema de suministro transdérmico como se divulga en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/AU2005/001552 (WO 2006/037188).

Se apreciará que las cantidades reales preferidas de análogo de alfa-MSH y corticosteroides, inmunosupresores, agente antiinflamatorio y/o agente fotoquimioterapéutico (de aquí en adelante denominados como los "ingredientes farmacéuticos activos") variarán de acuerdo con los compuestos específicos que se utilicen, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, y el situs particular, y sujeto a tratar. Las dosificaciones para un anfitrión dado pueden determinarse usando consideraciones convencionales, por ejemplo, por comparación habitual de las actividades diferenciales de los compuestos dispuestos y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado. Los médicos y los formuladores, expertos en la técnica de determinar dosis de compuestos farmacéuticos, no tendrán problemas para determinar las dosis para el tratamiento de vitíligo profilácticamente o terapéuticamente por administración de una cantidad de una composición farmacéutica de la invención por los métodos descritos aquí. En un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica se administra en una cantidad que es efectiva para tratar profilácticamente o terapéuticamente el vitíligo.

Cualquiera de los análogos de alfa-MSH útiles en esta invención se pueden administrar a un sujeto usando una variedad de técnicas de administración o suministro conocidas en la técnica. Es deseable mantener bajas concentraciones (por ejemplo, concentraciones de 0.001 ng a 10 ng/ml) del análogo de alfa-MSH en el plasma del sujeto en el tratamiento del vitíligo. En una realización preferida, el análogo de alfa-MSH se administra en una formulación de liberación prolongada tal como se describe en la WO 2006/0126 67.

Por lo tanto, el modo de administración dependerá del sujeto a tratar y el análogo de alfa-MSH seleccionado. En diversos aspectos, los análogos de alfa-MSH se pueden administrar por vía oral o parenteral. El término "oral" se usa aquí para abarcar la administración de los compuestos a través del tracto digestivo. El término "parenteral" se usa aquí para abarcar cualquier ruta de administración, diferente de la administración oral, por la cual el análogo de alfa-MSH se introduce en la circulación sistémica que incluye, pero no se limita a, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, ocular, rectal, vaginal, transdérmica, bucal, sublingual, tópica o por vía mucosa. El término "mucosa" como se usa aquí abarca la administración de los compuestos por los métodos que emplean la mucosa (membranas mucosas) del cuerpo humano, tales como, pero no limitado a, tejido bucal, intranasal, gingival, vaginal, sublingual, pulmonar o rectal. El término "transdérmico" como se usa aquí abarca la administración de los compuestos que intervienen en la piel o pasan a través de la piel usando formulaciones tales como, pero no limitado a, formulaciones transdérmicos, parches bucales, parches para la piel, o parches transdérmicos. El término "tópico" como se usa aquí abarca la administración mediante la aplicación de preparaciones tópicas convencionales, tales como cremas, geles, o soluciones para el suministro percutáneo localizado y/o por la solución para el suministro sistémico y/o localizado a áreas tales como, pero no limitado el ojo, la piel, el recto y la vagina.

En un aspecto de la presente invención, sistemas de suministro compuestos de dispositivos o composiciones que contienen un análogo de alfa-MSH junto con uno o más corticosteroides, inmunosupresores, agente antiinflamatorio o agente fotoquimioterapéutico se pueden fabricar que permiten el suministro por liberación controlada, liberación extendida, liberación modificada, liberación sostenida, liberación pulsátil, o por liberación programada de los componentes activos con el fin de mantener la concentración de los componentes activos en el plasma del sujeto.

Dependiendo del sistema de suministro o la composición de una formulación o ruta de administración escogida, los fármacos o ingredientes farmacéuticos activos se pueden suministrar durante horas, semanas o meses después de una administración individual. Los dispositivos para suministro de fármacos incluyen, pero no se limitan a bombas, inyectores libres de aguja, inhaladores de dosis medidas, y similares. Las composiciones transdérmicas con o sin potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a parches transdérmicos, microagujas, y formulaciones transdérmicas que logran el suministro de fármacos usando iontoforesis, sonoforesis, electroporación, termoporación, perfusión, adsorción y absorción. Otros sistemas de suministro incluyen, pero no se limitan a, barras biodegradables o no biodegradables u otros implantes conformados, fibras, micropartículas, microesferas, microcápsulas, nanoesferas, nanocápsulas, nanopartículas de silicio poroso, formulaciones de gelificación *in situ*, composiciones que forman bolus *in situ*, tabletas de disolución rápida y similares, parches bucales, películas, tabletas, cápsulas, formulaciones impulsadas por presión osmótica, cápsulas rellenas de líquido, liposomas y otras composiciones a base de lípidos y similares, pegilación y similares, formulaciones de hidrogel, emulsiones, microemulsiones y suspensiones.

En un aspecto de la presente invención, los sistemas de suministro poliméricos pueden ser micropartículas incluyendo, pero no limitado a microesferas, microcápsulas, nanoesferas y nanopartículas que comprenden excipientes poliméricos biodegradables, excipientes poliméricos no biodegradables, o mezclas de excipientes poliméricos de los mismos, o los sistemas de suministro poliméricos puede ser, pero no limitados a barras u otros diversos implantes conformados, obleas, fibras, películas, bolus que se forman *in situ* y similares que comprenden excipientes poliméricos biodegradables, excipientes poliméricos no biodegradables, o mezclas de los mismos. Estos sistemas se pueden hacer de un excipiente polimérico individual o una mezcla o combinación de dos o más excipientes poliméricos.

Un excipiente polimérico adecuado incluye, pero no se limita a, un poli(dieno) tal como poli(butadieno) y similares; un poli(alqueno), tales como polietileno, polipropileno, y similares; un poli(acrílico) tal como poli(ácido acrílico) y similares; un poli(metacrílico) tal como poli(metacrilato de metilo), un poli(metacrilato de hidroxietilo), y similares; un poli(vinil éter); un poli(vinil alcohol); una poli(vinil cetona); un poli (vinil haluro) tal como poli(vinil cloruro) y similares; un poli(vinil nitrilo), un poli (vinil éster) tales como poli(vinil acetato) y similares; un poli (vinil piridina), tal como (2-vini piridina), poli(5-metil-2-vinil piridina) y similares; un poli(estireno); un poli(carbonato); un poli(éster); un poli(ortoéster) que incluye un copolímero; un poli(esteramida); un poli(anhídrido); un poli(uretano); una poli(amida); un éter de celulosa tales como metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y similares; un éster de celulosa tales como acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, y similares; un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, goma, una resina, y similares. Estos materiales pueden ser usados solos, como mezclas físicas (mezclas), o como copolímeros. También se contemplan los derivados de cualquiera de los polímeros listados anteriormente.

En un aspecto de la presente invención, el excipiente polimérico del sistema de suministro incluye un polímero biocompatible, no biodegradable tal como, por ejemplo, una silicona, un poliacrilato; un polímero de acetato de etilen-vinilo; un acetato de celulosa sustituido por acilo; un poliuretano no degradable; un poliestireno; un cloruro de polivinilo; un fluoruro de polivinilo; un poli(vinil imidazol); una poliolefina clorosulfonato; un óxido de polietileno; o una mezcla o copolímero de los mismos.

En otro aspecto, el excipiente polimérico incluye un polímero biocompatible, biodegradable, tal como, por ejemplo, un poli(láctido); un poli(glicólido); un poli(láctido-co-glicólido); un poli(ácido láctico); un poli(ácido glicólico); un poli(ácido láctico-ácido co-glicólico); una poli(caprolactona); un poli(ortoéster); un poli(fosfaceno); un poli(hidroxibutirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato); un poli(láctido-co-caprolactona); un policarbonato; una poliesteramida; un polianhídrido; una poli(dioxanona); un poli(alquilen alquilato); un copolímero de polietilen glicol y un poliortoéster; un poliuretano biodegradable; un poli(aminoácido); un polieteréster; un poliacetal; un policianoacrilato; un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), o una mezcla o copolímero de los mismos.

En un aspecto de la presente invención, el sistema de suministro comprende un implante o barra, en donde el implante o barra comprende un polímero biodegradable, en donde la composición farmacéutica de la invención está embebida dentro del implante o barra. En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención está encapsulada en un implante o barra compuesta de poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido), poli (glicólido), o una mezcla de los mismos. Polímeros de láctido/glicólido para formulaciones de suministro de fármacos se hacen típicamente por polimerización en estado fundido a través de la abertura de anillo de monómeros láctido y glicólido. Algunos polímeros están disponibles con o sin grupos terminales de ácido carboxílico. Cuando el grupo terminal del poli(láctida-co-glicólido), poli(láctido), o poli(glicólido) no es un ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, entonces el polímero resultante se denomina aquí como bloqueado o tapado. El polímero desbloqueado, por el contrario, tiene un grupo carboxílico terminal. En otro aspecto de la presente invención, se utilizan polímeros láctido/glicólido lineales; sin embargo también se pueden utilizar polímeros en estrella. En ciertos aspectos, los polímeros de alto peso molecular se pueden utilizar para los dispositivos médicos, por ejemplo, para cumplir con los requerimientos de concentración. En otros aspectos, los polímeros de bajo peso molecular se pueden usar para productos de suministro de fármacos y suministro de vacunas donde es tan importante el tiempo de resorción y no la concentración de material. La porción láctido del polímero tiene un carbono asimétrico. Están disponibles comercialmente polímeros racémicos DL-, L- y D. Los polímeros L son más cristalinos y reabsorben más lentamente que los polímeros DL-. Además de copolímeros que comprenden glicólido y DL-láctido o L-láctido, están disponibles copolímeros L-láctido y DL-láctido. Adicionalmente, están disponibles homopolímeros de láctido o glicólido.

En el caso cuando el polímero biodegradable es poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido), o poli(glicólido), la cantidad de láctida y glicólido en el polímero puede variar. En un aspecto de la presente invención, el polímero biodegradable contiene de 0 a 100% en moles, de 40 a 100% en moles, de 50 a 100% en moles, de 60 a 100% en moles, de 70 a 100% en moles, o de 80 a 100% en moles de láctido y de 0 a 100% en moles, de 0 a 60% en moles, de 10 a 40% en moles, de 20 a 40% en moles, o de 30 a 40% en moles de glicólido, en donde la cantidad de láctido y glicólido es 100% en moles. En otro aspecto de la presente invención, el polímero biodegradable puede ser poli(láctido), 85:15 poli(láctido-co-glicólido), 75:25 poli(láctido-co-glicólido), o 65:35 poli(láctido-co-glicólido), donde las relaciones son relaciones molares.

En un aspecto de la presente invención, cuando el polímero biodegradable es poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido), o poli(glicólido), el polímero tiene una viscosidad intrínseca de 0.15 a 1.5 dL/g, 0.25 a 1.5 dL/g, 0.25 a 1.0 dL/g, 0.25 a 0.8 dL/g, 0.25 a 0.6 dL/g, o 0.25 a 0.4 dL/g, medida en cloroformo a una concentración de 0.5 g/dL a 30 ºC.

La cantidad de análogo de alfa-MSH, corticosteroides, inmunosupresores, agente antiinflamatorio y/o agente fotoquimioterapéutico que se encapsula o se incorpora en el polímero biodegradable puede variar dependiendo de la selección del polímero biodegradable, la técnica de encapsulación o de incorporación, y la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos que se suministrarán al sujeto. En un aspecto de la presente invención, la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos encapsulados en la microcápsula, implante o barra puede ser de hasta 50% en peso del sistema de suministro. En otros aspectos, la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos encapsulados en la microcápsula, implante o barra puede ser de 5 a 60, 10 a 50%, 15 a 40%, o 15 a 30% en peso del sistema de suministro.

En otro aspecto, donde el análogo de alfa-MSH en combinación con uno o más corticosteroides, inmunosupresores, agente antiinflamatorio o agente fotoquimioterapéutico es suministrado por otro sistema de suministro tal como una formulación transdérmica, la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos en la formulación puede ser desde 0.001 hasta 10%, o desde 0.05 hasta 5% en peso de la formulación.

Otros componentes aceptables farmacéuticamente pueden ser encapsulados o incorporados en el sistema de suministro en combinación con el análogo de alfa-MSH, corticosteroides, inmunosupresores y/o agente antiinflamatorio. Por ejemplo, el componente aceptable farmacéuticamente puede incluir, pero no se limita a, un ácido graso, un azúcar, una sal, un polímero soluble en agua tal como polietilen glicol, una proteína, polisacárido, o carboximetil celulosa, un surfactante, un plastificante, un porosígeno de alto o bajo peso molecular tal como un polímero o una sal o azúcar, o un compuesto hidrófobo de bajo peso molecular tal como colesterol o una cera. En otro aspecto, el sistema de suministro comprende un implante o barra, en donde el análogo de alfa-MSH es [Nle^4, D-Phe^7] alfa-MSH en la cantidad de 15% a 45% en peso del implante o barra, en donde la barra o el implante comprenden poli(láctido) o poli(láctido-co-glicólido), tales como, por ejemplo, 85:15 poli(láctido-co-glicólido).

Cualquiera de los sistemas de suministro descritos aquí pueden administrarse usando técnicas conocidas en la técnica. En la presente invención, el sistema de suministro es administrado por vía subcutánea al sujeto. En este aspecto, la duración de la administración puede variar dependiendo de la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos que están encapsulados y el polímero biodegradable seleccionado. En otro aspecto de la presente invención, el sistema de suministro se administra por vía subcutánea al sujeto y libera los ingredientes farmacéuticos activos durante un periodo de al menos 2, 4, 6, 8, 10 o 12 días. En otro aspecto de la presente invención, el sistema de suministro libera los ingredientes farmacéuticos activos en el sujeto durante al menos 1, 2 o 3 meses. En otros diversos aspectos, el sistema de suministro libera los ingredientes farmacéuticos activos en el sujeto durante 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, o 30 días.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra a un sujeto cuando están activas las lesiones de la piel. El término "lesión activa" como se usa aquí, significa lesiones incipientes de vitíligo de la piel, o pérdida incipiente de la pigmentación de la piel, áreas que migran de despigmentación de la piel. Las lesiones activas muestran clínicamente con el tiempo cambios de pigmentación diaria, semanal y mensual (decoloración).

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto de la presente invención, la composición se prepara mezclando el análogo de alfa-MSH y el corticosteroide, inmunosupresor y/o agente antiinflamatorio con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "mezclado" se define como la mezcla de los dos componentes juntos de modo que no hay ninguna reacción química o interacción física. El término "mezclado" también incluye la reacción química o interacción física entre el análogo de alfa-MSH, el corticosteroide, inmunosupresor y/o agente antiinflamatorio y el vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la técnica. Estos serían lo más típicamente vehículos estándar para la administración a humanos, incluyendo soluciones tales como agua estéril, solución salina y soluciones reguladoras a pH fisiológico.

Moléculas previstas para suministro farmacéutico se pueden formular en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir vehículos, espesantes, diluyentes, reguladores, conservantes, agentes con actividad de superficie y similares, además de la molécula de elección. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, anestésicos, y similares.

Las preparaciones para administración incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones. Ejemplos de vehículos no acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios regulados. Los vehículos parenterales, si es necesario para el uso colateral de las composiciones y métodos divulgados, incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer lactato, o aceites fijos. Los vehículos intravenosos, si son necesarios para el uso colateral de las composiciones y métodos divulgados, incluyen recuperadores de fluidos y nutrientes, recuperadores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer), y similares. Conservantes y otros aditivos pueden también estar presentes tal como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y gases inertes y similares.

Formulaciones para administración tópica pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, ungüentos, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Los ingredientes farmacéuticos activos pueden mezclarse bajo condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, reguladores, propelentes, o potenciadores de la absorción que puedan ser requeridos o deseados. Se hace referencia a los documentos citados aquí, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5,990,091, WO 98/00166, y WO 99/60164, para la preparación de composiciones para aplicaciones tópicas, por ejemplo, composiciones viscosas que pueden ser cremas o ungüentos, así como composiciones para la administración nasal y por vía mucosa.

En el caso cuando la composición se administra por vía mucosa, ocular, intranasal, o por inhalación, la formulación puede estar en la forma de una gota, una pulverización, un aerosol, o un formato de liberación sostenida. La pulverización y el aerosol se pueden lograr a través del uso del dispensador apropiado. El formato de liberación sostenida puede ser un inserto ocular, microparticuiates erosionables, partículas mucoadhesivas que se hinchan, micropartículas sensibles al pH, sistemas de nanopartículas/látex, resinas de intercambio iónico y otros geles poliméricos e implantes (Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping and K. J. Himmelstein, Solicitud de patente WHO 91/19481). Estos sistemas mantienen contacto prolongado de fármaco con la superficie de absorción lo que previene el lavado y la pérdida de fármacos no productivos.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica es administrada a un sujeto humano.

Se entenderá a lo largo de esta especificación que la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento declarado, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

Las presentes realizaciones deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un análogo de alfa-MSH seleccionado del grupo que consiste de:

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-10}$

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-11}$

[Nle^4, D-Phe^7-D-Trp^9]-alfa MSH$_{4-11}$,

o

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-9}$

para uso en el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto humano en donde la composición farmacéutica es administrada por vía subcutánea en un sistema de suministro de liberación sostenida.

2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de suministro libera el análogo de alfa-MSH durante un periodo de al menos 2 días.

3. Composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde la concentración del análogo de alfa-MSH en el plasma del sujeto se mantiene en un rango desde 0.001 ng/ml hasta 10 ng/ml.

4. Composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende además uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y agentes fotoquimioterapéuticos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inmunosupresor se selecciona de agentes citostáticos, incluyendo antibióticos citotóxicos, agentes alquilantes y antimetabolitos, anticuerpos, glucocorticoides, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas incluyendo ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, interferones, azatioprina, 5-fluorouracilo y opioides.

6. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente fotoquimioterapéutico es psoraleno.

7. Composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde el análogo de alfa-MSH es [Nle^4, D-Phe^7] -alfa-MSH.

8. Uso de una composición farmacéutica que comprende un análogo de alfa-MSH seleccionado del grupo que consiste de:

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH

[Nle^4,D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-10}$

[Nle^4,D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-11}$

[Nle^4, D-Phe^7-D-Trp^9]-alfa MSH$_{4-11}$,

o

[Nle^4, D-Phe^7]-alfa MSH$_{4-9}$

para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento o prevención del vitíligo en un sujeto humano en donde la composición es administrada por vía subcutánea en un sistema de suministro de liberación sostenida.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el sistema de suministro libera el análogo de alfa-MSH durante un periodo de al menos 2 días.

10. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 9, en donde la concentración del análogo de alfa-MSH en el plasma del sujeto se mantiene en un rango desde 0.001 ng/ml hasta 10 ng/ml.

11. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, en donde el análogo de alfa-MSH es [Nle^4, D-Phe^7]-alfa-MSH.

12. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, en donde la composición comprende además uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de corticosteroides seleccionados de furoato de mometasona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, y cortisona, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y agentes fotoquimioterapéutico junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el inmunosupresor se selecciona de agentes citostáticos, incluyendo antibióticos citotóxicos, agentes alquilantes y antimetabolitos, anticuerpos, glucocorticoides, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas incluyendo ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, interferones, azatioprina, 5-fluorouracilo y opioides.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente fotoquimioterapéutico es psoraleno.

15. Un sistema de suministro subcutáneo compuesto de dispositivos o composiciones que contienen un análogo de alfa-MSH como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con uno o más corticosteroides seleccionados de furoato de mometasona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, y cortisona, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios o agentes fotoquimioterapéuticos, en donde el sistema de suministro permite el suministro por liberación controlada, liberación extendida, liberación modificada, liberación sostenida, liberación pulsátil, o liberación programada de los componentes activos con el fin de mantener la concentración de los componentes activos en el plasma del sujeto.