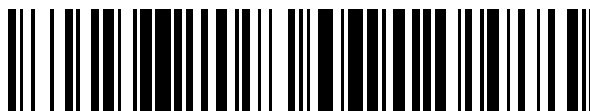


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 801**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2005** **E 05706231 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016** **EP 1789076**

54 Título: **Métodos de inducción de melanogénesis en un sujeto**

30 Prioridad:

04.08.2004 US 599143 P

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

15.04.2016

73 Titular/es:

**CLINUVEL PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Level 5, 160 Queen Street
Melbourne VIC 3000, AU**

72 Inventor/es:

**KLEINIG, MICHAEL JOHN;
TICE, THOMAS R. y
STAAS, JAY K.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 566 801 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

Métodos de inducción de melanogénesis en un sujeto

5 Antecedentes

La melanocortinas incluyen una familia de hormonas de péptido que inducen la pigmentación mediante interacción con receptores de melanocortina- 1 (MC1R) en la epidermis.¹ La hormona pigmentaria primaria que se libera de los intermedios pares de la glándula pituitaria en algunos animales no humanos, y de queratinocitos expuestos a UV en la piel humana, es una hormona que estimula el melanocito alfa (alfa-MSH).¹ Este péptido de 13 aminoácidos se une a MC1R para inducir transducción de señal mediada por AMP cíclico, que conduce a la síntesis de polímeros de melanina de precursores DOPA.¹ Dos tipos de melaninas se pueden expresar en humanos. Se considera que el pigmento eumelanina marrón-negro lleva protección contra el daño solar, mientras que, el pigmento que contiene azufre, rojizo, feomelanina, se expresa frecuentemente en poblaciones humanas que reportan una pobre respuesta de bronceado a luz solar.² Estas poblaciones que se queman fácilmente, con pobre bronceado frecuentemente poseen defectos en el gen MC1R³ y se considera de manera general que tienen un riesgo mayor de desarrollar cánceres de piel de melanoma y no melanoma.^{4,5}

Se ha descrito previamente que un derivado superpotente de alfa-MSH, Melanotán (Nle⁴-D-Phe⁷-alfa MSH, también denominado aquí como "Melanotán-1" o "MT1"), puede inducir bronceado en voluntarios humanos.⁶ Melanotán contiene dos sustituciones de aminoácido y es aproximadamente 100 a 1,000 veces más potente que la hormona natural que induce pigmentación en sistemas experimentales tales como el bioensayo de piel de rana o en queratinocitos humanos cultivados.⁷ En humanos, el Melanotán induce principalmente síntesis de eumelanina en la piel en relación con su efecto de bronceado.⁸ Aunque se ha postulado que las melanotropinas afectan los cambios inmunológicos,^{9,10,11} todos los ensayos anteriores reportan solo efectos colaterales mínimos tales como enrojecimiento facial y malestar GI transitorio, a menos que se administren dosis mayores que aquellas necesarias para bronceado.¹²

Existen pruebas convincentes de que los péptidos melanotrópicos pueden proporcionar un potencial para aumentar pigmentación de melanina de piel humana. Se puede utilizar MSH sintético para mejorar la pigmentación de la piel de individuos con piel clara o normal para protegerlos de los perjuicios de la radiación solar. Diversos estudios han sugerido que individuos cuya piel tiende a quemarse fácilmente luego de exposición al sol y no se broncean fácilmente están en mayor riesgo de tumores de la piel no melanoma y de melanoma cutáneo.^{16,17,18} Existe evidencia no ambigua de que la radiación UV es responsable del cáncer de piel en humanos. En el lado del aumento del deterioro de la capa de ozono y el aumento de la incidencia de y mortalidad del cáncer de piel, la capacidad de estimular el "mecanismo protector" propio de la piel de bronceado puede probar ser extremadamente importante como estrategia fotoprotectora.

Los documentos US5049547 y WO 87/04623 A1 describen los análogos alfa MSH para estimular melanocitos y describe un estudio con tratamiento tópico diario de ratones con una solución de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa MSH en PEG.

Levine N. et al, "Stimulation of Follicular Melanogenesis in the Mouse by Topical and Injected Melanotropins", Journal de Investigative Dermatology, September 1987, Vol. 89, No. 3, páginas 269-273 describe la aplicación de [Nle⁴, DPhe⁷]- alfa MSH a ratones en inyecciones subcutáneas diarias de diversas concentraciones en solución salina y en tratamientos tópicos diarios.

Bhardwaj R. et al, "Pharmacologic Response of a Controlled Release PLGA Formulation for the Alfa-Melanocyte Stimulating Hormone Analogue, Melanotán-I", Pharmaceutical Research, 2000, Vol. 17, No. 5, páginas 593-599 describe experimentos de conejillos de indias utilizando implantes Melanotán-I.

Li, W. y Hill HZ, "Induced Melanin Reduces Mutagens and Cell Killing in Mouse Melanoma", Photochemistry and Photobiology, 1997, 65(3), página 480-485 se relaciona con estirpes celulares de melanoma de ratón in-vitro que se tratan con alfa-MSH.

Barnetson R. et al, "[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa melanocyte-stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers", Journal de Investigative Dermatology, Vol 126, no. 8, August (2006-8), páginas 1869-1878 es un documento publicado final que se refiere al uso de inyecciones subcutáneas de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa MSH en solución salina.

De acuerdo con lo anterior, se describe aquí [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una medicina para pigmentación de la piel o para uso como una medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducido por radiación UV en un sujeto humano, en donde [[Nle⁴, DPhe⁷]- alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra al sujeto en niveles de plasma enormemente reducidos, que conduce de forma sorprendente al aumento de niveles de densidad de melanina en el sujeto. Al aumentar los niveles de melanina en un sujeto, es posible reducir o evitar la ocurrencia de daño de la piel inducida por radiación UV en el sujeto. Adicionalmente, la cantidad reducida del análogo

alfa-MSH que se requiere en los métodos descritos aquí evita efectos colaterales indeseables asociados con dosis mayores.

Resumen

Se describe aquí [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una medicina para pigmentación de la piel o para uso como una medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducido por radiación UV en un sujeto humano, en donde [[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas. Las ventajas de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos adelante. Las ventajas descritas adelante se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos que acompañan, que se incorporan en y constituyen parte de esta especificación, ilustran diversos aspectos descritos adelante. Similares numerales representan los mismos elementos a través de las figuras.

La figura 1 muestra la liberación *in vitro* de Melanotán de implantes tratados con acetato de etilo.

La figura 2 muestra la liberación *in vitro* de Melanotán de formulaciones de implante hechas de copolímeros poli-(D,L-lacturo-coglucoluro) 85:15.

La figura 3 muestra la liberación *in vitro* de Melanotán de formulaciones de implante hechos de copolímeros poli-(D,L-lacturo-coglucoluro) 84:16.

La figura 4 muestra los datos farmacocinéticos del Estudio 1 descrito aquí.

La figura 5 muestra los datos farmacocinéticos del Estudio 3 descrito aquí.

La figura 6 muestra los datos farmacocinéticos del Estudio 4 descrito aquí.

La figura 7 muestra la comparación del cambio de densidad de melanina (MD%) en los sujetos en los Estudios 1, 2, 3 y 4 descritos aquí.

Descripción detallada

En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados:

A través de esta especificación, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende," se entenderá que implica la inclusión de un entero indicado o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

Cabe observar que, como se utiliza en el especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Sin embargo, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más dichos portadores, y similares.

"Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento posteriormente descrito o circunstancia puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde ocurre el evento o circunstancia y casos en donde no ocurre.

Los rangos se pueden expresar aquí desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho rango se expresa, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá adicionalmente que los criterios de valoración de cada uno de los rangos son significativos en relación con otro criterio de valoración, e independientemente del otro criterio de valoración.

Las referencias en la especificación y reivindicaciones concluyentes a partes en peso, de un elemento o componente particular en una composición o artículo, denotan la relación en peso entre el elemento o componente y cualesquiera otros elementos o componentes en la composición o artículo para el cual se expresa una parte en peso. De esta forma, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X y Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en dicha relación independientemente de si los componentes adicionales están contenidos en el compuesto.

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

5 "Poner en contacto" significa un caso de exposición mediante contacto físico cercano de por lo menos una sustancia a otra sustancia. Por ejemplo, poner en contacto puede incluir poner en contacto una sustancia, tal como un agente farmacológico, con una célula. Una célula se puede poner en contacto con un compuesto de prueba, por ejemplo, un análogo alfa-MSH, al agregar el agente al medio de cultivo (mediante infusión continua, mediante suministro de bolo, o al cambiar el medio a un medio que contiene el agente) o al agregar el agente al fluido extracelular *in vivo* (mediante suministro local, suministro sistémico, inyección intravenosa, suministro de bolo, o infusión continua). La duración de contacto con una célula o grupo de células se determina por el tiempo del compuesto de prueba que está presente a niveles fisiológicamente efectivos o en niveles fisiológicamente efectivos presumidos en el medio o fluido extracelular que baña la célula.

15 "Evitar" o "prevenir" significa la administración de una composición a un sujeto o un sistema en riesgo de una afección indeseable. La afección puede incluir una enfermedad o una predisposición a una enfermedad. La prevención puede variar desde una reducción en la severidad de la afección hasta la terminación completa de la afección.

20 "Cantidad efectiva y tiempo" significa una cantidad terapéutica y tiempo necesarios para lograr el resultado o resultados deseados, por ejemplo, induciendo melanogénesis en un sujeto.

"Inducir" significa iniciar una respuesta deseada o resultado que no está presente antes de la etapa de inducción. El término "induce" también incluye el término "potenciar".

25 El término "potenciar" significa sostener una respuesta deseada al mismo nivel antes de la etapa de potenciamiento o aumento de la respuesta deseada durante un periodo de tiempo.

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

30 El término "desensibilización homóloga" como se define aquí se define como la inhibición de una respuesta celular luego de exposición continua a un agonista.

El término "tejido epidérmico" como se define aquí incluye en particular la piel de un sujeto.

35 Si existe una variedad de etapas adicionales que se pueden realizar se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada una de dicha combinación se contempla específicamente y se debe considerar descrita.

40 Se describe aquí [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una medicina para pigmentación de la piel o para uso como una medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducido por radiación UV en un sujeto humano, en donde [[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas. El [Nle⁴, D-Phe]-alfa-MSH aquí aumenta la producción de melanina sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto. Esto se lleva a cabo al administrar dicho análogo alfa-MSH al sujeto de tal manera que las bajas concentraciones de dicho análogo alfa-MSH están presentes en el plasma del sujeto. En general, se requieren mayores dosis de dicho análogo alfa-MSH para aumentar la producción de melanina en un sujeto. Sin embargo, pueden ocurrir efectos colaterales indeseables cuando se administran altas dosis de dicho análogo alfa-MSH. Al aumentar la producción de melanina en un sujeto, es posible evitar la ocurrencia del daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto que normalmente sería susceptible a dicho daño.

El [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH es capaz de inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto.

55 De acuerdo con lo anterior la presente invención se relaciona con [[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como medicina para pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

La presente invención se relaciona adicionalmente con [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y

en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la fabricación de una composición de medicina para uso como medicina para pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde la composición administra subcutáneamente [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la fabricación de una composición de medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde la composición administra subcutáneamente [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

La presente invención se relaciona adicionalmente con una composición de medicina para uso como una medicación de pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde la composición se administra subcutáneamente y en donde la composición administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

La presente invención se relaciona adicionalmente con una composición de medicina para uso en evitar terapéuticamente daño de piel inducido por radiación UV en un sujeto humano, en donde la composición se administra subcutáneamente y en donde la composición administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

El término "análogo alfa-MSH" se refiere aquí que se define como un derivado de alfa-MSH que exhibe actividad agonista para el receptor melanocortin-1 (MC1R), el receptor al que se une alfa-MSH para iniciar la producción de melanina dentro de un melanocito. Dichos derivados incluyen derivados en los que (i) uno o más residuos de aminoácido se eliminan de la molécula alfa-MSH natural en el extremo de terminal N, el extremo de terminal C, o ambos; y/o (ii) uno o más residuos de aminoácido de la molécula alfa-MSH natural se reemplazan por otro residuo de aminoácidos natural, no natural o sintético; y/o (iii) una interacción intramolecular se forma como un derivado cíclico.

Se han sintetizado diversos derivados de α -MSH.¹⁹ Los análogos alfa-MSH se describen en las Patentes Estadounidenses 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,

Otros análogos alfa-MSH son el compuesto descrito en la Patente Australiana No. 597630, seleccionada de:

(a) los compuestos de la fórmula:
Ac-Ser-Tyr-Ser-M-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂
en donde M es Met, Nle o Lys; y

(b) los compuestos de la fórmula:
R₁-W-X-Y-Z-R₂

en donde

R₁ es 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 -(pNO₂)D-Phe⁷-;

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

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

R₂ es -NH₂; -Gly-NH₂; o -Gly-Lys-NH₂.

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

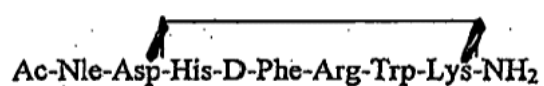
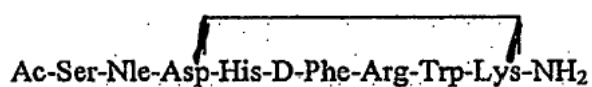
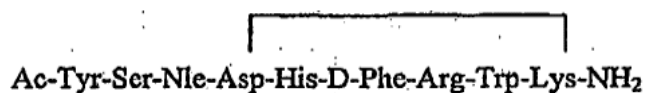
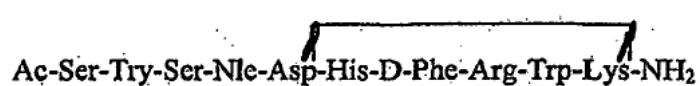
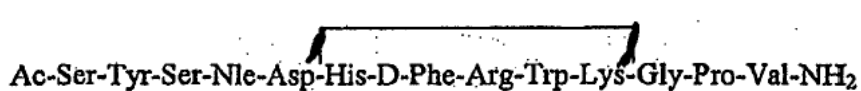
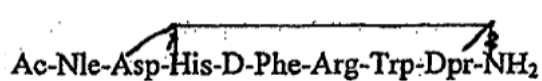
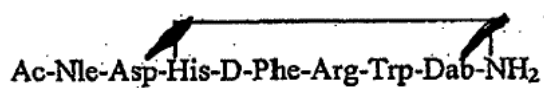
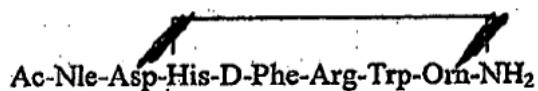
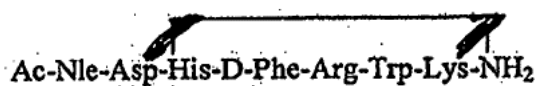
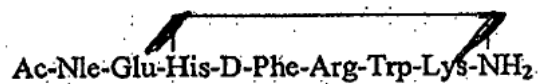
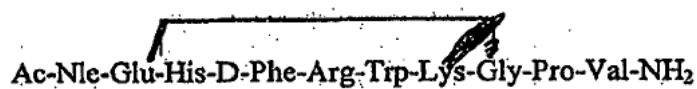
5

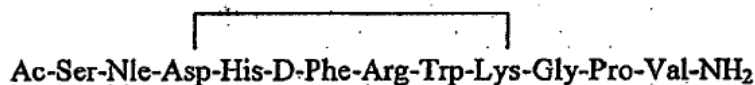
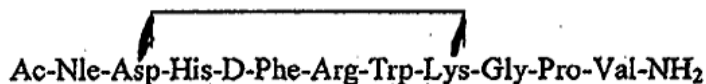
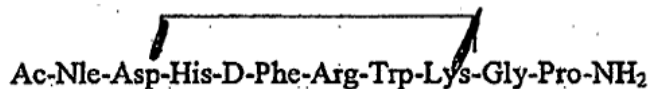
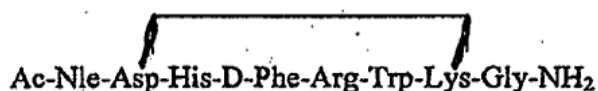
Otros análogos alfa-MSH son análogos lineales como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,674,839, seleccionada del grupo que consiste de:

- 10 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂
 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂
 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂
 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂
 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂
 15 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂
 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂
 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂
 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂
 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂
 20 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH₂
 Ac-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂
 Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂

Otros análogos alfa-MSH son análogos cíclicos como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,674,839, seleccionada del grupo que consiste de:

25

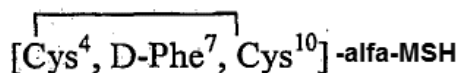
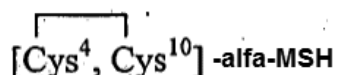


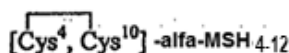
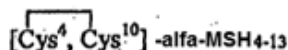
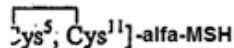
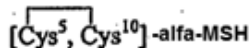
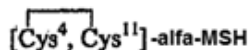


Cuando se menciona aquí, Ala = alanina, Arg = arginina, Dab = ácido 2,4-diaminobutírico, Dpr = ácido 2,3-diaminopropiónico, Glu = ácido glutámico, Gly = glicina, His = histidina, Lys = lisina, Met = metionina, Nle = norleucina, Orn = ornitina, Phe = fenilalanina, (pNO₂)Phe = paranitrofenilalanina. Plg = fenilglicina, Pro = prolina, Ser = serina, Trp = triptofan, TrpFor=N¹-formil-triptofan, Tyr= tirosina, Val = valina. Todos los péptidos se escriben con el extremo de terminal acilo a la izquierda y el extremo de terminal amino a la derecha; el prefijo "D" antes que un aminoácido designa la configuración del isómero D, y a menos que se designa específicamente de otra forma, todos los aminoácidos están en la configuración del isómero L.

Otros los análogos alfa-MSH son:

[D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Ser¹, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Tyr², D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Ser³, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Met⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Glu⁵, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-His⁶, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Phe⁷, D-Arg⁸]-alfa-MSH,
 [D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH,
 [D-Phe⁷, D-Lys¹¹]-alfa-MSH,
 [D-Phe⁷, D-Pro¹²]-alfa-MSH,
 [D-Phe⁷, D-Val¹³]-alfa-MSH,
 [D-Ser¹, Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Tyr², Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [D-Ser³, Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Glu⁵, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-His⁶, D-Phe⁷]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Arg⁸]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Lys¹¹]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Pro¹²]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Val¹³]-alfa-MSH,





- 5 [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₀,
[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
[D-Phe⁷]-α-MSH₅₋₁₁,
[Nle⁴, D-Tyr⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
[(pNO₂)D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
10 [Tyr⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₀,
[Tyr⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, (pNO₂)D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, D-His⁶]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, D-His⁶, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
15 [Nle⁴, D-Arg⁸]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, D-Trp⁹]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-α-MSH₄₋₁₁,
[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₉, o
[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-α-MSH₄₋₉.

20 Otros análogos α-MSH son

- [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₀,
[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,
25 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-α-MSH₄₋₁₁, o
[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₉.

De acuerdo con la invención, el análogo α-MSH es [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH.

30 Se apreciará que las cantidades preferidas reales del análogo α-MSH en un caso específico variará de acuerdo con los compuestos específicos que se utilizan, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, y el sitio particular y el sujeto que se va a tratar. Las dosificaciones para un anfitrión dado se pueden determinar utilizando consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante comparación habitual de las actividades diferenciales de los compuestos objeto y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado. Los médicos y formuladores, los expertos en la técnica en determinación de dosis de los compuestos farmacéuticos, no tendrán problemas en determinar las dosis para inducir melanogénesis mediante los métodos descritos aquí. El análogo α-MSH se administra en una cantidad para inducir melanogénesis sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, en otras palabras, el análogo α-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas. En diversos otros aspectos, el análogo α-MSH se administra a un nivel que no excede 9 ng/ml, 8 ng/ml, 7 ng/ml, 6 ng/ml, 5 ng/ml, 4 ng/ml, 40 3 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 0.2 ng/ml o 0.1 ng/ml, o menor, en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

El análogo α-MSH [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH útil aquí se administra a un sujeto mediante administración subcutánea.

45 En un aspecto, los sistemas de suministro compuestos de dispositivos o composiciones del dispositivo que contiene [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH se pueden fabricar permitiendo el suministro de liberación controlada, liberación extendida, liberación modificada, liberación sostenida, liberación pulsada, o liberación programada de dicho análogo α-MSH con el propósito de mantener bajas concentraciones de dicho análogo α-MSH en el plasma del sujeto. Dependiendo del sistema de

suministro o composición de una formulación o ruta de administración seleccionada, los fármacos o ingredientes farmacéuticos activos se pueden suministrar durante horas, semanas, o meses siguiendo una única administración. Los dispositivos de suministro de fármaco incluyen, pero no se limitan a bombas, inyectores libres de aguja, y similares. Otros sistemas de suministro incluyen, pero no se limitan a, barras biodegradables o no biodegradables u otros implantes formados, fibras, micropartículas, microesferas, microcápsulas, nanoesferas, nanocápsulas, nanopartículas de sílica porosa, *formulaciones de gelificación in situ*, composiciones de formación de bolo *in situ*, comprimidos de disolución rápida y similares, películas, comprimidos, cápsulas, formulaciones de accionamiento de presión osmótica, cápsulas de relleno líquido, liposomas y otras composiciones con base en lípidos y similares, pegilación y similares, formulaciones de hidrogel, emulsiones, microemulsiones, y suspensiones.

En un aspecto, los sistemas de suministro poliméricos pueden ser micropartículas que incluyen, pero no se limitan a microesferas, microcápsulas, nanoesferas y nanopartículas que comprenden excipientes de polímeros biodegradables, excipientes poliméricos no biodegradables, o mezclas de excipientes poliméricos de los mismos, o sistemas de suministro poliméricos pueden ser, pero no se limitan a barras u otros diversos implantes formados, obleas, fibras, películas, bolos formados *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 único excipiente polimérico o una mezcla o mezcla 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) tal como polietileno, polipropileno, y similares; un poli(acrílico) tal como poli(ácido acrílico) y similares; un poli(metacrílico) tal como poli(metil metacrilato), a poli(hidroxietil metacrilato), 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) tal como poli(vinil acetato) y similares; una poli(vinil piridina) tal como poli(2-vinil 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; una poli(ésteramida); un poli(anhídrido); un poli(uretano); una poli(amida); un éter celulosa tal como metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y similares; un éster celulosa tal como acetato de celulosa, acetato de celulosa eftalato, acetato de celulosa butirato, y similares; un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, goma, una resina, y similares. Estos materiales se pueden utilizar solos, como mezclas físicas (mezclas), o como copolímeros. También se contemplan los derivados de cualquiera de los polímeros enumerados anteriormente.

En un aspecto, el excipiente polimérico del sistema de suministro incluye un polímero no biodegradable biocompatible tal como, por ejemplo, una sílica, un poli(acrilato); un polímero de etileno-vinil acetato; un acetato de celulosa acilo sustituido; un poliuretano no degradable; un poliestireno; un cloruro polivinilo; un fluoruro polivinilo; un poli(vinil imidazol); una poliolefina clorosulfonato; un óxido de polietileno; o una mezcla o copolímeros de los mismos.

En otro aspecto, el excipiente polimérico incluye un polímero biodegradable biocompatible tal como, por ejemplo, un poli(lacturo); un poli(glucoluro); un poli(lacturo-co-glucoluro); un poli(ácido láctico); un poli(ácido glicólico); un poli(ácido láctico-ácido coglicólico); una poli(caprolactona); un poli(ortoéster); un poli(fosfazeno); un poli(hidroxibutirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato); un poli(lacturo-cocaprolactona); un policarbonato; una poliésteramida; un polianhídrido; una poli(dioxanona); un poli(alquileo alquilato); un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster; un poliuretano biodegradable; un poli(aminoácido); un poliésteréster; un poliactal; un policianoacrilato; un copolímero poli(oxietileno)/ poli(oxipropileno), o una mezcla o copolímero de los mismos.

En un aspecto, el sistema de suministro comprende un implante o barra, en donde el implante o barra comprende un polímero biodegradable, en donde el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se incorpora dentro del implante o barra. En un aspecto, el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se encapsula en un implante o barra compuesto de poli(lacturo-co-glucoluro), poli(lacturo), poli(glucoluro), o una mezcla de los mismos. Los polímeros lacturo/glucoluro para formulaciones de suministro de fármaco se hacen normalmente mediante polimerización por fusión a través de la abertura de anillo de monómeros de lacturo y glucoluro. Algunos polímeros están disponibles con o sin grupos de extremo de ácido carboxílico. Cuando el grupo de extremo del poli(lacturo-coglucoluro), poli(lacturo), o poli(glucoluro) no es un ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, entonces el polímero resultante se denomina aquí como bloqueado o taponado. El polímero no bloqueado, por el contrario, tiene un grupo carboxílico terminal. En un aspecto, se utilizan polímeros lacturo/glucoluro lineales; sin embargo también se pueden utilizar polímeros estrella. En determinados aspectos, se pueden utilizar polímeros de alto peso molecular para dispositivos médicos, por ejemplo, para cumplir con los requerimientos de resistencia. En otros aspectos, se pueden utilizar polímeros de bajo peso molecular para suministro de fármaco y productos de suministro de vacuna en donde es importante el tiempo de reabsorción y no la resistencia del material. La parte de lacturo del polímero tiene un carbono asimétrico. Están disponibles los polímeros DL-, L-, y D comercialmente racémicos. Los polímeros L son más cristalinos y se reabsorben más lento que los polímeros DL-. Además los copolímeros comprenden glucoluro y DL-lacturo o L-lacturo, están disponibles copolímeros de L-lacturo y DL-lacturo. Adicionalmente, están disponibles homopolímeros de lacturo o glucoluro.

En el caso cuando el polímero biodegradable es poli(lacturo-co-glucoluro), poli(lacturo), o poli(glucoluro), puede variar la cantidad de lacturo y glucoluro en el polímero. En un aspecto, el polímero biodegradable contiene 0 a 100 mol %, 40 a 100 mol %, 50 a 100 mol %, 60 a 100 mol %, 70 a 100 mol %, o 80 a 100 mol % de lacturo y de 0 a 100 mol %, 0 a 60 mol %, 10 a 40 mol %, 20 a 40 mol %, o 30 a 40 mol % de glucoluro, en donde la cantidad de lacturo y glucoluro es 100

mol %. En un aspecto, el polímero biodegradable puede ser poli(lacturo), 85:15 poli(lacturo-co-glucoluro), 75:25 poli(lacturo-co-glucoluro), o 65:35 poli(lacturo-coglucoluro) en donde las relaciones son relaciones en mol.

En un aspecto, cuando el polímero biodegradable es poli(lacturo-co-glucoluro), poli(lacturo), o poli(glucoluro), 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 según se mide en cloroformo en una concentración de 0.5 g/dL a 30 °C.

La cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH que se encapsula o incorpora en el polímero biodegradable variará dependiendo de la selección del polímero biodegradable, la técnica de encapsulación o incorporación, y la cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH que se va a suministrar al sujeto. En un aspecto, la cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH encapsulado en la microcápsula, implante, o barra puede ser hasta 50% en peso del sistema de suministro. En otros aspectos, la cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH encapsulado 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, cuando se suministra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH mediante otro sistema de suministro tal como una formulación transdérmica, la cantidad de análogo alfa-MSH en la formulación puede ser de 0.001 a 10%, o 0.05 a 5% en peso de la formulación.

Otros componentes farmacéuticamente aceptables se pueden encapsular o incorporar en el sistema de suministro en combinación con el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH. Por ejemplo, el componente farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, un ácido graso, una azúcar, una sal, un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol, una proteína, polisacárido, o carboximetil celulosa, un surfactante, un plastificante, un porosígeno de alto o bajo peso molecular tal como 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 alfa-MSH es [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la cantidad de 15% a 45% en peso de la implante o barra, en donde la barra o implante comprende poli(lacturo) o poli(lacturo-coglucoluro) tal como, por ejemplo, poli(lacturo-coglucoluro) 85:15.

El sistema de suministro se administra subcutáneamente al sujeto. En este aspecto, la duración de la administración puede variar dependiendo de la cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH que se encapsula y el polímero biodegradable seleccionado. En un aspecto, el sistema de suministro se administra subcutáneamente al sujeto y libera el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH durante un periodo de por lo menos 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 días. En un aspecto, el sistema de suministro libera el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el sujeto durante hasta tres meses. En diversos otros aspectos, el sistema de suministro libera el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el sujeto durante 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, o 30 días.

El [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se puede combinar con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar utilizando técnicas conocidas en el arte. En un aspecto, la composición se prepara al mezclar el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "mezclar" se define como mezclar los dos componentes de tal manera que no existe reacción química o interacción física. El término "mezclar" también incluye la reacción química o interacción física entre el [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH y el portador farmacéuticamente aceptable.

Aquellos expertos en la técnica conocen los portadores farmacéuticamente aceptables. Estos más normalmente serían portadores estándar para administración a humanos, que incluyen soluciones tales como agua estéril, solución salina, y soluciones reguladas a pH fisiológica.

Las moléculas pretenden que el suministro farmacéutico se puede formular en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir portadores, espesantes, diluyentes, reguladores, conservantes, agentes activos 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 solución acuosas o no acuosas estériles, suspensiones, y emulsiones. Ejemplos de portadores no acuosos incluyen agua, solución alcohólica/solución acuosas, emulsiones o suspensiones, que incluyen solución salina y medio regulador. Los vehículos parenterales, si se necesitan para uso colateral de las composiciones descritas y los métodos, incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactado, o aceites fijos. Los vehículos intravenosos, si se necesitan para uso colateral de las composiciones y los métodos descritos, incluyen agentes de reposición de fluidos y nutrientes, agentes de reposición de electrolitos (tal como aquellos con base en dextrosa de Ringer), y similares. Los conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes tal como, por ejemplo, antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes de quelación, y gases inertes y similares.

El [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH induce melanogénesis en un sujeto (es decir, aumento de la producción de melanina de células que producen melanina). El [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH puede aumentar la producción de melanina sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto. Al mantener bajas concentraciones de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el plasma del sujeto, es posible aumentar la producción de melanina sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, lo que puede evitar la ocurrencia de daño de la piel en un sujeto debido a exposición a radiación UV. En un aspecto, se describe aquí [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una

medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto un análogo alfa-MSH, en donde el análogo alfa-MSH se administra a un nivel para inducir melanogénesis en el sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, a saber en donde [Nle⁴, DPhe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

En todavía otro aspecto, descrito aquí son composiciones de medicina para uso en evitar el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde la composición se administra subcutáneamente y en donde la composición administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto a saber cuándo se administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH a un nivel que no excede 10ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

Se puede poner en contacto la célula epidérmica con el análogo alfa-MSH con el propósito de evitar el daño de la piel inducido por radiación UV. En estos aspectos, la célula epidérmica se puede poner en contacto con el análogo alfa-MSH, *in vitro*, o *ex vivo*.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan con el propósito de proporcionarle a aquellos expertos comunes en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo los compuestos, composiciones, y los métodos descritos y reivindicados aquí se hacen y evalúan, y pretenden ser únicamente de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar con exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente, y la presión es a o cerca de atmosférica. Se presentan numerosas variaciones y combinaciones de las condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, mezclas de componentes, solventes deseados, mezclas de solventes, temperaturas, presiones y otros rangos de reacción y condiciones que se pueden utilizar para optimizar la pureza del producto y rendimiento obtenido del proceso descrito. Solo se requerirá experimentación razonable y de rutina para optimizar dichas condiciones de proceso.

I. Preparación de las formulaciones

Ejemplo 1- Fabricación de implantes que contienen 20 mg de Melanotán

El [Nle⁴-D-Phe⁷]-α-MSH, (Melanotán; MT-1), es la medicación implicada en los estudios descritos adelante. La sustitución de aminoácidos en las posiciones 4 y 7 hace este análogo 10-1000 veces más activo que α-MSH en uno o más bioensayos.⁷ Se hace una formulación de implante para el Estudio 3 con Melanotán y poli(DL-lacturo). El poli(DL-lacturo) tiene una viscosidad inherente de 0.37 dL/g. La viscosidad inherente se mide a 30 °C con 0.5 gm/dL de concentración de polímero en cloroformo.

El contenido de Melonotan deseado en el implante es 35 % en peso de péptido Melanotán. Por lo tanto, se mezclan secos Melanotán (36 g, cuando el 78% es péptido Melanotán) y el poli(DL-lacturo) (44 g) utilizando un mortero y pistilo para formar un polvo mezclado.

Luego un plastómero de fusión Tinius Olsen (MP 600) se utiliza para fundir extrudido el polvo mezclado. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de aproximadamente 80 mm en diámetro y aproximadamente 160 mm de alto/largo con un núcleo hueco de aproximadamente 13 mm en diámetro. La descarga del núcleo tiene un resalto que permite se utilicen "boquillas" de diferentes tamaños con base en el diámetro deseado de la barra extrudida. Para esta serie, se utiliza una boquilla de 3.9-mm, lo que significa que el núcleo de la boquilla es 3.9 mm en diámetro. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas de calefacción encerradas por un aislamiento y una cubierta que permite que el Tinius Olsen se caliente a una temperatura deseada. Se utiliza una termocupla para medir la temperatura del bloque. El sistema de control entonces utiliza los valores de la termocupla ya sea para encender o apagar las bandas de calefacción. A través del proceso de extrusión, las bandas de calefacción se encenderán y apagarán para mantener la temperatura deseada. Una vez se carga la mezcla en el Tinius Olsen, se pone una barra de carga en el núcleo o el Tinius Olsen para comprimir la mezcla. Los pesos se ponen en el extremo de la barra de carga según sea apropiado. Más específicamente, el Tinius Olsen se equilibra a 90 °C. La carga de compresión utilizada, mientras la mezcla se funde, es 3,700 gramos. El tiempo de equilibrio para que la mezcla se funda dura aproximadamente 15 minutos. El tapón se retira del área de descarga y se agrega la carga de extrusión de 12,360 gramos, que incluye la carga de compresión. Luego se hace una barra extrudida de aproximadamente 140-180 cm.

Se seleccionan diez (10) muestras (aproximadamente 55 mg cada una) para prueba de potencia (contenido de Melanotán). La prueba de potencia determina que la barra extrudida contiene 34.19 % en peso de Melanotán. Conociendo el contenido de Melanotán, las barras extrudidas luego se cortan en longitudes para proporcionar implantes con aproximadamente 20 mg de péptido Melanotán en cada implante.

Luego se ponen aproximadamente 30 mL de acetato de etilo en un beaker pequeño. Cada implante se fija a un dispositivo de mantenimiento del punto de aguja y se sumerge en acetato de etilo durante aproximadamente 5 segundos. Los implantes luego se "secan" a condiciones ambiente.

5 Las características de liberación *in vitro* de implantes similares a Melanotán hechos con poli(DL-lacturo) por el proceso de fabricación descrito anteriormente se muestran en la figura 1. El contenido de Melanotán es 36 % en peso. Los datos de liberación muestran que los implantes liberan Melanotán durante hasta 21 días.

Ejemplo 2- Preparación de implantes con diferentes polímeros de lacturo/glucoluro

10 Se hacen esencialmente diversos implantes de Melanotán mediante la extrusión del proceso se describe en el Ejemplo 1. Sin embargo, las propiedades de los implantes varían con respecto a:

- Relación de lacturo/glucoluro del polímero
- Grupo de extremo de polímero
- Viscosidad inherente de polímero
- Contenido de Melanotán

La Tabla 1 enumera ejemplos representativos de los diferentes implantes preparados.

Tabla 1

Serie No.	Lacturo/Glucoluro (relación de mol)	Viscosidad inherente (dL/gm)	Grupo de extremo de polímero	Contenido de Melanotán (% en peso)
1a	100:0	0.37	Taponado	36.0
2	100:0	0.67	Taponado	29.2
3	100:0	1.09	Taponado	26.9
4	85:15	0.36	COOH	20.8
5	85:15	0.36	COOH	17.4
6	85:15	0.36	COOH	17.3
7	75:25	0.44	Taponado	15.0
8	75:25	0.44	Taponado	16.9
9	65:35	0.42	Taponado	16.7
un Solvente tratado				

25 En resumen, los polímeros para los implantes anteriores varían de homopolímeros (poli(DL-lacturo)) a copolímeros de lacturo y glucoluro. Por lo tanto, se utilizan polímeros con 100 mol % de lacturo a 65 mol % de lacturo. Los grupos de extremo de estos polímeros se taponan (bloquean) o se sintetizan para que tengan grupos de extremo de ácido carboxílico. La viscosidad inherente de los polímeros varía de 0.36 a 1.09 dL/g. Se determinan las viscosidades inherentes con polímeros disueltos en cloroformo en una concentración de 0.5gm/dL. Se hacen mediciones de viscosidad a 30 °C. El contenido de Melanotán de los implantes varían de 15 a 45 % en peso. Las características de liberación *in vitro* típicas de los implantes de Melanotán hechos con poli(DL-lacturo-co-glucoluro) 85:15 en las series 4 y 5 se muestran en la figura 2.

Ejemplo 3- Fabricación de implantes que contienen 5 mg de Melanotán

35 Se hace una formulación de implante con Melanotán y 84:16 poli(DL-lacturo-coglucoluro) con grupos de extremo de ácido carboxílico. El poli(DL-lacturo-coglucoluro) tiene una viscosidad inherente de 0.29 dL/g. La viscosidad inherente se mide a 30 °C con 0.5 gm/dL de concentración de polímero en cloroformo.

40 El contenido de Melonotan deseado en el implante es 17.3 % en peso de péptido Melanotán. Por lo tanto, se mezclan secos Melanotán (3 g) y el poli(DL-lacturo) (12 g) utilizando un mortero y pistilo para formar un polvo mezclado. Los 3 gm de Melanotán comprenden aproximadamente 88% de péptido Melanotán.

45 Luego un plastómero de fusión Tinius Olsen (MP 600) se utiliza para fundir extrudido el polvo mezclado. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de aproximadamente 80 mm en diámetro y aproximadamente 160 mm de alto/largo con un núcleo hueco aproximadamente 13 mm en diámetro. La descarga del núcleo tiene un resalto que permite que se utilicen

“boquillas” de diferentes tamaños con base en el diámetro deseado de la barra extrudida. Para esta serie, se utiliza una boquilla de 1.5-mm, que significa que el núcleo de la boquilla tiene 1.5 mm en diámetro. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas de calefacción encerradas por un aislamiento y una cubierta que permite que el Tinius Olsen se caliente a una temperatura deseada. Se utiliza una termocupla para medir la temperatura del bloque. El sistema de control entonces utiliza los valores de termocupla ya sea para encender o apagar las bandas de calefacción. A través del proceso de extrusión las bandas de calefacción se encenderán y apagarán para mantener la temperatura deseada. Una vez se carga la mezcla en el Tinius Olsen, una barra de carga se pone en el núcleo o el Tinius Olsen para comprimir la mezcla. Los pesos se ponen en el extremo de la barra de carga según sea apropiado. Más específicamente, el Tinius Olsen se equilibra a 87 °C. La carga de compresión utilizada, mientras la mezcla se funde, es 3,700 gramos. El tiempo de equilibrio para que la mezcla se funda finalmente es durante aproximadamente 15 minutos. El tapón se retira del área de descarga y se agrega la carga de extrusión de 10,300 gramos (incluye la carga de compresión). Luego se hace una barra extrudida de aproximadamente 600-700 cm.

Se seleccionan diez (10) muestras (aproximadamente 30 mg cada una) para prueba de potencia (contenido de Melanotán). La prueba de potencia determina que la barra extrudida contiene 16.08 % en peso de Melanotán. Conociendo el contenido de Melanotán, las barras extrudidas luego se cortan en longitudes para proporcionar implantes con aproximadamente 5 mg de péptido Melanotán en cada implante. Las características de liberación *in vitro* de implantes similares de Melanotán hechos con poli(DL-lacturo-co-glucoluro 84:16)) mediante el proceso de fabricación descrito anteriormente se muestran en la figura 3. El contenido de Melanotán es 16 % en peso. Estos datos de liberación muestran que los implantes liberan Melanotán durante por lo menos 21 días.

II. Prueba in vivo

Ejemplo 4 – Ensayos Clínicos.

Se realizan cuatro ensayos clínicos utilizando diferentes medios de suministro de Melanotán (MT-1). En el primer ensayo clínico, se realiza un ensayo clínico controlado por placebo, aleatorio, doble ciego con 16 sujetos humanos, finalmente reducido a 15 sujetos. Se administra Melanotán (MT-1) en una dosis diaria subcutánea, fija durante 10 días consecutivos a 12 sujetos, y a los 4 sujetos restantes se les administra placebo (solución salina). Un sujeto (Melanotán) no completó el protocolo de ensayo. La densidad de melanina inicial promedio (MD) y cambio MD (%) se mide en todos los 11 que completaron el protocolo. En el segundo ensayo clínico, se realiza un ensayo clínico controlado por placebo, aleatorio, doble ciego con 81 sujetos humanos, finalmente reducido a 79 sujetos. Se administra Melanotán (MT-1) a una dosis diaria subcutánea fija durante 30 días durante un periodo de 70 días a 59 sujetos, y a los 20 sujetos restantes se les administra placebo (solución salina). Catorce sujetos no completaron el protocolo de ensayo (doce Melanotán y dos placebo). La densidad de melanina inicial promedio (MD) y cambio MD (%) se mide en todos los 47 que completaron el protocolo. En el tercer ensayo clínico, se realiza un estudio de escala de dosis de una formulación de liberación controlada de único depósito con 3 sujetos humanos. Se administra Melanotán (MT-1) como una única dosis, subcutánea de liberación controlada solo en el día 1. La densidad de melanina inicial promedio (MD) y cambio MD (%) se mide en estos tres sujetos. En el cuarto ensayo clínico, se realiza un estudio de escala de dosis de una formulación de liberación controlada de único depósito con 12 sujetos humanos. Se administra Melanotán (MT-1) como una única dosis, subcutánea de liberación controlada solo en el día 1. La densidad de melanina inicial promedio (MD) y cambio MD (%) se mide en estos doce sujetos.

Los resultados de estos ensayos muestran que el cambio MD (%) del sujetos de los Estudios 3 y 4 es dramáticamente mayor y más rápido que para los sujetos de los Estudios 1 y 2, no obstante el hecho que los sujetos de los Estudios 3 y 4 reciben una cantidad sustancialmente menor de Melanotán general cuando se compara con los sujetos de los Estudios 1 y 2.

a. Objetivo Principal

Estudio 1:

Uno de los objetivos principales de este estudio es determinar las farmacocinéticas de 0.16 mg/kg/día de Melanotán administrado mediante inyección subcutánea en 10 días consecutivos a sujetos adultos saludables.

Estudio 2:

Uno de los objetivos principales de este estudio es comparar la incidencia de células quemadas por el sol (definido como células apoptóticas) en todos los sujetos provocada 24 horas después de irradiación solar controlada (3x MED) a un área pequeña de la piel (2 x 2 cm) inicial y 90 días después del inicio de la dosificación con Melanotán o placebo.

Estudios 3 y 4:

Uno de los objetivos principales de este estudio es determinar las farmacocinéticas de aumentar la dosis de una inyección de único depósito de Melanotán administrado subcutáneamente a sujetos adultos saludables.

b. Objetivo Secundario

Para establecer la seguridad y tolerabilidad (definido como ausencia de cualesquiera toxicidades $\geq$ Grado 3 mediante WHO - CTC) de un curso de Melanotán (MT-1) dado como un curso de 10 inyecciones líquidas diarias consecutivas en una dosis subcutánea fija de 0.16mg/Kg/día en sujetos caucásicos (estudio 1), o 3 (10 día; 5 días a la semana x 2 semanas) cursos mensuales de Melanotán (MT-1) en una dosis subcutánea fija de 0.16mg/Kg/día en sujetos caucásicos (estudio 2), o como una única inyección de depósito de Melanotán (MT-1) en sujetos caucásicos (Estudios 3 y 4).

c. Objetivo de Eficacia Principal (para todos los cuatro estudios)

Grado de bronceado

Comparar el grado de bronceado en 8 sitios anatómicos (determinado por cambios de reflectancia en serie) en periodos establecidos después del inicio de dosificación con Melanotán y placebo en sujetos caucásicos.

A. Protocolo de Prueba

1. Selección de la Población de Estudio

La población objetivo es sujetos caucásicos hembra y macho. Los siguientes criterios de inclusión y exclusión tienen que ser cumplidos cada por cada sujeto antes de involucrarse en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión son similares para todos los tres estudios realizados.

Criterios de Inclusión

- Sujetos caucásicos macho y hembra (tipos de piel I a IV en la escala Fitzpatrick¹⁶)
- Edad 18 - 65 años
- Peso $\leq$ 85 Kg
- Libre de hallazgos anormales significativos según se determina mediante historia médica (que incluyen historia familiar), examen físico, hematología, bioquímica del plasma y signos vitales (presión sanguínea, frecuencia de pulso) determinado en detección
- Consentimiento informado por escrito antes de la realización de cualesquiera procedimientos específicos para el estudio

2. Medicación del Estudio

2.1 Descripción de la Medición del Estudio

Para los Estudios 1 y 2, se proporciona Melanotán en frascos de 6 mL de uso único cada uno contiene 16mg/mL de Melanotán disuelto en solución salina estéril de 1 mL para inyección. Los frascos con placebo son idénticos y contienen solución salina para inyección estéril de 1 mL. Para los Estudios 3 y 4, se proporciona Melanotán en barras biodegradables.

2.2 Dosificación y Administración de la Medicación de Estudio

Para el Estudio 1:

Activo: se proporciona Melanotán en frascos de 6 mL estériles, de uso único cada uno contiene 16 mg ($\pm 5\%$) de Melanotán en solución salina estéril de 1 mL. Se administra una dosis de 0.16 mg/kg/día mediante inyección subcutánea a cada sujeto que recibe el tratamiento de Melanotán, que es equivalente a un volumen de dosis de 0.01 mL/kg/día.

Placebo: Se proporciona placebo como frascos de 6 mL estériles, de uso único que contiene solución salina estéril de 1 mL. Un volumen de dosis de 0.01 mL/kg/día se inyecta subcutáneamente en cada administración.

Los tratamientos se inyectan subcutáneamente, utilizando una aguja calibre 25 (longitud 16 mm) y jeringa de 1 mL, en el abdomen cada día durante 10 días consecutivos. El peso corporal de cada sujeto se determina en revisión y el mismo peso se utiliza para todos los cálculos de dosis para tratamientos posteriores. Cada sujeto recibió, en total, 1.6 mg/kg de Melanotán, que equivale a 112 mg de Melanotán para una persona de 70 kg.

Para el Estudio 2:

Activo: Se proporciona Melanotán en frascos de 6 mL estériles, de uso único cada uno contiene 16 mg ($\pm 5\%$) de Melanotán en solución salina estéril de 1 mL. Se administra una dosis de 0.16 mg/kg/día mediante inyección subcutánea a cada sujeto que recibe el tratamiento de Melanotán, que es equivalente a un volumen de dosis de 0.01 mL/kg/día.

Placebo: Placebo se proporciona como frascos de 6 mL estériles, de uso único que contiene solución salina estéril de 1 mL. Se inyecta subcutáneamente un volumen de dosis de 0.01 mL/kg/día en cada administración.

Los tratamientos se inyectan subcutáneamente, utilizando una aguja calibre 25 (longitud 16 mm) y jeringa de 1 mL, al abdomen cada día durante 5 días a la semana x 2 semanas. El peso corporal de cada sujeto se determina en revisión y el mismo peso se utiliza para todos los cálculos de dosis durante los primeros 10 días de tratamiento. Este ciclo de tratamiento se repite en los Días 29 a 40 y Días 57 a 66. El sujeto se pesa al inicio de cada periodo de dosificación para el cálculo de la dosis. El fármaco se da tan cerca como sea posible al mismo tiempo cada día (+/- 4 horas). Cada sujeto recibió, en total, 4.8 mg/kg de Melanotán, que equivale a 336 mg de Melanotán para una persona de 70 kg.

Para el Estudio 3:

Activo: Se proporciona Melanotán en una barra biodegradable de poli(DL-lacturo) que contiene 20 mg ($\pm$ 10%) de Melanotán. Se administra una única dosis de 20 mg mediante implante subcutáneo a cada sujeto.

Los tratamientos se implantan subcutáneamente, utilizando un dispositivo de suministro trocar (5.2 mm ID x 70 mm de longitud), en el abdomen solo en el día 1. Cada sujeto recibió, en total, 0.29 mg/kg de Melanotán, que equivale a 20 mg de Melanotán para una persona de 70 kg.

Para el Estudio 4:

Activo: Se proporciona Melanotán en una barra biodegradable de poli(DL-lacturo-coglucoluro) que contiene 5 mg ($\pm$ 10%) de Melanotán. Se administran dosis de 10 y 20 mg mediante implante subcutáneo a cada sujeto.

Los tratamientos se implantan subcutáneamente, utilizando un catéter I.V. SURFLO® con una aguja 16G, en el parte superior interna del brazo solo en el día 1.

2.3 Uso de productos de protección solar:

A todos los sujetos se les aconsejó aplicar protector solar SPF 25+ a la piel expuesta siempre que se espere esté al sol durante periodos prolongados de tiempo. La actividad diaria normal no requiera precauciones extra.

3. Procedimientos de Estudio

3.1 Medición del Objetivo Principal

Para el Estudio 1:

Se realiza recolección de sangre a 0 hr (tiempo de tratamiento) y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 16 y 24 hr postratamiento en el día 1 y Día 10 del estudio para análisis farmacocinético después de administración de dosis. Las muestras de plasma del sujeto se analizan para Melanotán utilizando un método LC/MS/MS validado.

Para el Estudio 2:

En el día -7 a -2, los sujetos tienen su MED (dosis de eritema mínima) determinado, recibieron radiación UV controlada a 3.0 veces su MED, y se recolectan muestras de biopsia de ampollas de piel al siguiente día. En el día 89, los sujetos recibieron radiación UV controlada a 3.0 veces su MED, y se recolectan muestras de biopsia de ampolla de piel al siguiente día. Se calcula el cambio en el número de células quemadas por el sol (apoptóticas)/100 células, de epidermis que resulta de exposición 3 x MED desde el inicio hasta el final del periodo de estudio según se determina mediante microscopía de luz.

Para el Estudio 3:

Se realiza recolección de sangre en el Día 0 (tiempo de tratamiento) y Día 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21 y 25 postimplante para análisis farmacocinético después de administración de dosis. Las muestras de plasma del sujeto se analizan para Melanotán utilizando un método LC/MS/MS validado.

Para el Estudio 4:

Se realiza recolección de sangre en el Día 0 (tiempo de tratamiento) y Día 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 y 25 postimplante para análisis farmacocinético después de administración de dosis. Las muestras de plasma del sujeto se analizan para Melanotán utilizando un método LC/MS/MS validado.

3.2 Medición de Variables de Eficacia Primaria

Reflectancia de la Piel -Grado de bronceado y densidad de melanina (MD)

Para el Estudio 1:

Antes del tratamiento (Día 0), Día 9 y en el Día 30, los sujetos tienen su pigmentación de la piel medida por una lectura de cromaticidad de piel cuantitativa no invasiva (reflectancia). Se registra la reflectancia mediante la piel de las bandas de onda de luz medidas a intervalos de 20 nm en los rangos de longitud de onda 400- 700 nm utilizando un espectrómetro Minolta 508i en ocho sitios de la piel (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla). El espectrofotómetro se programa para tomar tres mediciones separadas en cada sitio en cada sesión para minimizar el error. Se proporciona un diagrama inicial para cada sujeto y se registran posiciones de mediciones para todos los ocho sitios iniciales de la piel en este diagrama. Se hacen mediciones de repetición posterior con referencia al diagrama inicial para asegurar que se tomen tan cerca como sea posible a la medición original en cada sitio de la piel.

En cada visita se obtiene y se registra la media de las 3 mediciones separadas tomadas en cada sitio para los valores de reflectancia a 400 y 420nm. Utilizando la medición de la reflectancia a 420nm menos de 400nm se obtiene una predicción razonable del contenido de melanina de la piel, como se describe por Dwyer et al.²⁸

La ecuación utilizada es $MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974(R_{420} - R_{400}))$ cuando MD es un estimado del porcentaje de la epidermis de la piel que contiene melanina, R_{400} y R_{420} denotan la reflectancia a 400nm y 420nm, respectivamente. Estas mediciones MD se calculan en la etapa de análisis.

Para el Estudio 2:

Antes del tratamiento (Día 0), Día 12, Día 30, Día 40, Día 60 y Día 90, los sujetos tienen su pigmentación de la piel medida por una lectura de cromaticidad de piel cuantitativa no invasiva (reflectancia). La reflectancia mediante la piel de las bandas de onda de luz medidas a intervalos de 20 nm en los rangos de longitud de onda 400- 700 nm se registra utilizando un espectrómetro Minolta 508i en ocho sitios de la piel (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla). El espectrofotómetro se programa para tomar tres mediciones separadas en cada sitio en cada sesión para minimizar el error. Se proporciona un diagrama para cada sujeto inicial y se registran las posiciones de mediciones para todos los ocho sitios iniciales de la piel en este diagrama. Se hacen mediciones de repetición posterior con referencia al diagrama inicial para asegurar que se tomen tan cerca como sea posible a la medición original en cada sitio de la piel.

En cada visita se obtiene y se registra la media de las 3 mediciones separadas tomadas en cada sitio para los valores de reflectancia a 400 y 420nm. Utilizando la medición de la reflectancia a 420nm menos de 400nm se obtiene una predicción razonable del contenido de melanina de la piel, como se describe por Dwyer et al.²⁸

La ecuación utilizada es $MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974(R_{420} - R_{400}))$ cuando MD es un estimado del porcentaje de la epidermis de la piel que contiene melanina, R_{400} y R_{420} denotan la reflectancia a 400nm y 420nm, respectivamente. Estas mediciones MD se calculan en la etapa de análisis.

Para el Estudio 3:

Antes del tratamiento (Día 0), Día 10, Día 21, Día 30 y Día 60, los sujetos tienen su pigmentación de la piel medida por una lectura de cromaticidad de piel cuantitativa no invasiva (reflectancia). La reflectancia mediante la piel de las bandas de onda de luz medidas a intervalos de 20 nm en los rangos de longitud de onda 400- 700 nm se registra utilizando un espectrómetro Minolta 508i en ocho sitios de la piel (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla). El espectrofotómetro se programa para tomar tres mediciones separadas en cada sitio en cada sesión para minimizar el error. Se proporciona un diagrama para cada sujeto inicial y se registran las posiciones de mediciones para todos los ocho sitios iniciales de la piel en este diagrama. Se hacen mediciones de repetición posterior con referencia al diagrama inicial para asegurar que se tomen tan cerca como sea posible a la medición original en cada sitio de la piel.

En cada visita se obtiene y se registra la media de las 3 mediciones separadas tomadas en cada sitio para los valores de reflectancia a 400 y 420nm. Utilizando la medición de la reflectancia a 420nm menos de 400nm se obtiene una predicción razonable del contenido de melanina de la piel, como se describe por Dwyer et al.²⁸

La ecuación utilizada es $MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974(R_{420} - R_{400}))$ cuando MD es un estimado del porcentaje de la epidermis de la piel que contiene melanina, R_{400} y R_{420} denotan la reflectancia a 400nm y 420nm, respectivamente. Estas mediciones MD se calculan en la etapa de análisis.

Para el Estudio 4:

Antes del tratamiento (Día 0), Día 4, Día 10, Día 20, Día 30 y Día 60, los sujetos tienen su pigmentación de la piel medida por una lectura de cromaticidad de piel cuantitativa no invasiva (reflectancia). La reflectancia mediante la piel de las bandas de onda de luz medidas a intervalos de 20 nm en los rangos de longitud de onda 400- 700 nm se registra utilizando un espectrómetro Minolta 508i en ocho sitios de la piel (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla). El espectrofotómetro se programa para tomar tres mediciones separadas en cada sitio

en cada sesión para minimizar el error. Se proporciona un diagrama para cada sujeto inicial y se registran las posiciones de mediciones para todos los ocho sitios iniciales de la piel en este diagrama. Se hacen mediciones de repetición posterior con referencia al diagrama inicial para asegurar que se tomen tan cerca como sea posible a la medición original en cada sitio de la piel.

En cada visita se obtiene y se registra la media de las 3 mediciones separadas tomadas en cada sitio para los valores de reflectancia a 400 y 420nm. Utilizando la medición de la reflectancia a 420nm menos de 400nm se obtiene una predicción razonable del contenido de melanina de la piel, como se describe por Dwyer *et al.*²⁸

La ecuación utilizada es $MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974(R_{420} - R_{400}))$ cuando MD es un estimado del porcentaje de la epidermis de la piel que contiene melanina, R_{400} y R_{420} denotan la reflectancia a 400nm y 420nm, respectivamente. Estas mediciones MD se calculan en la etapa de análisis.

4. Análisis de Datos

4.1 Evaluación de Eficacia

Objetivo de Eficacia Principal

Para el Estudio 1:

Se calcula el cambio en bronceado de inicio (Día 0) al día 30, a través de 8 sitios anatómicos (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla), según se determina mediante densidad de melanina (MD) de las mediciones de reflectancia de la piel [Dwyer *et al.*²⁸;

$$MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974 (R_{420} - R_{400})).$$

Para el Estudio 2:

Se calcula el cambio en de bronceado de inicio (Día 0) al día 90, a través de 8 sitios anatómicos (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla), según se determina mediante densidad de melanina (MD) de mediciones de reflectancia de la piel [Dwyer *et al.*²⁸;

$$MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974 (R_{420} - R_{400})).$$

Para los Estudios 3 y 4:

Se calcula el cambio en de bronceado de inicio (Día 0) al día 60, a través de 8 sitios anatómicos (frente, mejillas, cuello, omoplato, parte superior interna del brazo, antebrazo, abdomen y pantorrilla), según se determina mediante densidad de melanina (MD) de mediciones de reflectancia de la piel [Dwyer *et al.*²⁸;

$$MD = 100 \times (0.035307 + 0.009974 (R_{420} - R_{400})).$$

B. Resultados

Las siguientes Tablas 2, 3 y 4 enumeran las respuestas de los que completaron el protocolo en los Estudios 1, 3 y 4 respectivamente en términos de la concentración medida de Melanotán en su plasma.

Tabla 2 Concentraciones en Plasma de Melanotán (ng/mL) en el Día 1 y 10 para el Estudio 1.

	Tiempo (hr:min) postratamiento										
	0:00	0:30	1:00	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00	16:00	24:00
Día 1	0	105	41.4	9.64	2.07	0.76	0	0	0	0	0
Día 10	0	100	48.1	11.3	2.9	0.28	0	0	0	0	0
Media	0	103	44.8	10.5	2.5	0.52	0	0	0	0	0

Tabla 3 Concentraciones en Plasma de Melanotán (ng/mL) para el Estudio 3

Tiempo (Día) postratamiento										
0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	25
0	1.39	0.41	0.17	0.12	0.06	0.15	0.03	0	0.01	0

Tabla 4 Concentraciones en Plasma de Melanotán (ng/mL) para el Estudio 4

	Tiempo (Día) postratamiento										
Dosis (mg)	0	1	2	3	4	6	8	10	12	15	20
10	0	0.21	0.04	0.05	0.03	0.00	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
20	0	0.58	0.21	0.11	0.08	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04

Con base en los datos en las Tablas 2, 3 y 4, las Figuras 4, 5 y 6 revelan que los niveles pico de Melanotán en el plasma de sujetos que recibieron una inyección líquida es aproximadamente 100 veces mayor que los niveles de Melanotán en el plasma de sujetos que han recibido la dosis de liberación controlada de Melanotán.

Las siguientes Tablas 5, 6, 7 y 8 enumeran las respuestas de los sujetos para cada uno de los estudios siguiendo los diferentes regímenes de dosificación de Melanotán en términos del cambio en densidad de melanina (MD) medido en el parte superior interna del brazo después de 30, 90 y 60 días para los Estudios 1, 2, 3 y 4 respectivamente. El parte superior interna del brazo denota de manera general una melanina de la piel constitutiva de la persona debido a la exposición ambiente que parece ser menor en esta área.

Tabla 5 Cambio de Densidad de Melamina Inicial (Parte superior interna del brazo) para el Estudio 1

Día 9	Día 30
0.51 ± 0.55	0.48 ± 0.53

Tabla 6 Cambio de Densidad de Melamina Inicial (Parte superior interna del brazo) para el Estudio 2

Día 12	Día 30	Día 40	Día 60
0.28 ± 0.45	0.39 ± 0.49	0.61 ± 0.58	0.61 ± 0.66

Tabla 7 Cambio de Densidad de Melamina Inicial (Parte superior interna del brazo) para el Estudio 3

Día 10	Día 21	Día 30	Día 60
1.31 ± 0.86	1.54 ± 0.72	1.84 ± 0.74	2.18 ± 0.64

Tabla 8 Cambio de Densidad de Melamina Inicial (Parte superior interna del brazo) para el Estudio 4

	Día 4	Día 10	Día 21	Día 30	Día 60
10 mg	0.417	0.465	0.638	0.677	1.345
20 mg	0.300	0.791	0.946	1.384	2.114

Con base en los datos en las Tablas 5-8, la figura 7 muestra que el cambio de la densidad de melanina de los sujetos en los Estudios 3 y 4 es dramáticamente mayor y más rápido que para los Estudios 1 y 2. Este resultado inesperado se observa con el hecho que los sujetos en los Estudios 3 y 4 no recibieron más de un 1/15 de la dosis de Melanotán general, cuando se compara con los sujetos en el Estudio 2.

Referencias

1. Hadley ME. The melanotropic hormones. In: Brake D, Editor. Endocrinology. 4th Edition, Simon & Schuster; (1982), p.1533-76.
2. Thody AJ, et al. Pheomelanin as well as eumelanin are present in human epidermis. J. Invest. Dermatol. (1991), 97:340-44.
3. Valverde P, et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. Nature Genet. (1995), 11:328-30.
4. Box NF. et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. J. Invest. Derm. (2001), 116:224-29.

5. Palmer JS. et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am. J. Hum. Genet.* (2000), 66:176-86.
- 5 6. Levine N, et al. Induction of skin tanning by subcutaneous administration of a potent synthetic melanotropin. *JAMA* (1991), 266:2730-736.
7. Sawyer TK, et al. [Nle4-D-Phe7]- α -melanocyte stimulating hormones: a highly potent α -melanotropin with ultralong biological activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1980), 77:5754-8.
- 10 8. Dorr RT, et al. Increased eumelanin expression and tanning is induced by a superpotent melanotropin [Nle4-DPhe7]- α -MSH in humans. *Photochem. Photobiol.* (2000), 72:526-32.
- 15 9. Lipton JM, et al. Antiinflammatory effects of the neuropeptide alpha-MSH in acute, chronic and systemic inflammation. *Ann. NY. Acad. Sci.* (1994), 741:137-48.
10. Ceriani G, et al. The neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits experimental arthritis in rats. *Neuroimmunomodulation* (1994), 1:28-32.
- 20 11. Chiao HS, et al. α -melanocyte-stimulating hormone reduces endotoxin-induced liver inflammation. *J. Clin. Invest.* (1996), 97:2038-44.
12. Levine N, et al. Effects of a potent synthetic melanotropin, Nle4-D-Phe7- α -MSH (Melanotán-1) on tanning: a dose-ranging study. *J. Derm. Treat.* (1999), 19:127-32.
- 25 13. Bhardwaj, R, et al. In vitro characterisation and in vivo release profile of a poly(D,L-lactide-co-glycolide)-based implant delivery system for the α -MSH analog, Melanotán-1. *Int. J. Pharm.* (1998), 170:109-117.
14. Bhardwaj R, et al. Pharmacologic response of a controlled-release PLGA formulation for the alpha-melanocyte stimulating hormone analog, Melanotán-1. *Pharmaceutical Research* (2000), 17:583-9.
- 30 15. Bhardwaj, R, et al. Controlled-release delivery system for the α -MSH analog, Melanotán-1 using Polyoxamer 407. *J. Pharm. Sci.* (1996), 15:915-919.
- 35 16. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch. Dermatol.* (1988), 124: 869-871.
17. Graham JH. Precancerous lesions of the skin. *Primary Care* (1975), 2: 699 -766.
- 40 18. Stenback F. Life history and histopathology of ultraviolet light-induced skin tumours. *National Cancer Institute Monograph* (1978), 50: 57-70.
19. De L. Castrucci AM et al. Synthesis and studies of superpotent melanotropins resistant to enzyme degradation. *Comp. Biochem. Physiol.* (1984), 78B: 519-524.
- 45 20. Hadley ME et al. [Nle4-D-Phe7]- α -MSH: a superpotent melanotropin that "irreversibly" activates melanoma tyrosinase. *Endocr. Res.* (1985), 11:157-170.
21. Dawson BV et al. Administration of melanotropic peptides during gestation in the rodent. *Toxicol.* (1993), 77: 91-101.
- 50 22. Dorr RT et al. Toxicologic studies of a superpotent α - melanotropin, [Nle4-D-Phe7]- α -MSH. *Invest. New Drugs* (1988), 6: 251-258.
23. Dorr RT. and Dawson BV. Toxicology report: Results of a 30 day study of MELANOTÁN-I given subcutaneously to adult rats. University of Arizona internal report. (1988).
- 55 24. Dorr RT. Thirty day Toxicology study of Melanotán-I [Nle4-D-Phe7]- α -MSH in miniature Yucatan swine. University of Arizona, Laboratory Booklet -Chris Brooks (1993).
25. Levine N et al. Effects of a potent synthetic melanotropin, Nle4-D-Phe7- α -MSH (Melanotán-I) on tanning: Dose ranging study. *J. Dermatol. Treat.* (1999), 10 (2): 127-132.
- 60 26. Dorr RT et al. Increased eumelanin expression and tanning is induced by a superpotent melanotropin [Nle4-DPhe7]- α -MSH in humans. *Photochem & Photobiol.* (2000).
- 65

27. Evans A et al. A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess the Pharmacokinetics and Tanning Effect of Melanotán in Healthy Adult Subjects Study Report August (2000).

28. Dwyer T et al. The use of spectrophotometry to estimate melanin density in Caucasians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (1998), 7: 203-206.

29. Sanchez, et al. Role of G protein coupled receptor kinases in the homologous desensitization of the human and mouse melanocortin 1 receptors. *Pigment Cell Res* (2003), 16 (5): 593-4.

Reivindicaciones

- 5 1. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como medicina para pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 10 2. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso como una medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra subcutáneamente en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 15 3. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra en un sistema de suministro que libera [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en donde la concentración de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 10ng/ml en el plasma del sujeto y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se libera durante por lo menos un día.
- 20 4. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 1 a 3, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra en un sistema de suministro que permite la liberación extendida de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para mantener una baja concentración que no excede 10ng/ml de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el plasma del sujeto y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se libera durante por lo menos un día.
- 25 5. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 1 a 4, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 5 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 30 6. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 1 a 4, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 2 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 35 7. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 3 o 4, en donde el sistema de suministro comprende una fibra, una micropartícula, una microesfera, una microcápsula, una nanoesfera, una nanocápsula, una nanopartícula de silicona porosa, una formulación de gelificación in situ, una composición que forma bolo in situ, una formulación de activación osmótica, una liposoma, una formulación de hidrogel, una emulsión, una microemulsión, o una suspensión.
- 40 8. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 o 7, en donde el sistema de suministro comprende adicionalmente un componente farmacéuticamente aceptable encapsulado en el sistema de suministro.
- 45 9. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho componente farmacéuticamente aceptable comprende un ácido graso, un azúcar, una sal, un polímero soluble en agua, una proteína, polisacárido, una carboximetil celulosa, un surfactante, un plastificante, un porosígeno de alto o bajo peso molecular, o un compuesto hidrófobo de bajo peso molecular.
- 50 10. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 3, 4, 7, 8 o 9, en donde el sistema de suministro que comprende una barra o implante que comprende un polímero.
- 55 11. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el polímero comprendido en la barra o implante comprende una silicona, un poli(dieno), un poli(alqueno), un poli(acrílico), un poli(metacrílico), poli(vinil éter), un poli(vinil alcohol), una poli(vinil cetona), un poli(vinil haluro), un poli(vinil nitrilo), un poli(vinil éster), una poli(vinil piridina), poli(5- metil-2-vinil piridina), un poli(estireno), un poli(carbonato), un poli(éster), un poli(ortoéster), una poli(ésteramida), un poli(anhídrido), un poli(uretano), una poli(amida), un éter celulosa, un éster celulosa, un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, una goma, o una resina.
- 60 12. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 10-11, en donde el polímero comprendido en la barra o implante comprende un polímero biodegradable, un polímero no biodegradable, o una combinación de los mismos.
- 65 13. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el polímero no biodegradable comprende un poliacrilato, un polímero de un etileno-vinil acetato, un acetato de celulosa sustituido acilo, un poliuretano no degradable, un poliestireno, cloruro polivinilo, fluoruro polivinilo, poli(vinil imidazol), una poliolefina clorosulfonato, óxido de polietileno, una mezcla de los mismos, o copolímero de los mismos;
y/o
en donde el polímero biodegradable comprende una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfazeno), un poli(hidroxibutirato) o un copolímero que contiene poli(hidroxibutarato), una poli(lacturo-cocaprolactona), un policarbonato,

- un poliesteramida, un polianhídrido, un poli(dioxanona), un poli(alquileo alquilato), un copolímero de polietilenglicol y poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), un polieteréster, un poliactal, un policianoacrilato, copolímero poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), una mezcla de los mismos, o un copolímero de los mismos; o comprende un poli(lacturo), un poli(glucoluro), un poli(lacturo-coglucoluro), un poli(ácido láctico), un poli(ácido glicólico), un poli(ácido láctico- ácido coglicólico), o una mezcla de los mismos.
14. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en donde el polímero biodegradable se bloquea.
15. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 12-13, en donde el polímero biodegradable no se bloquea.
16. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 12-15, en donde el polímero biodegradable comprende un polímero formado de los componentes que comprende 40 a 100 mol % de lacturo y de 0 a 60 mol % de glucoluro.
17. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 12-16, en donde el polímero biodegradable comprende poli(lacturo-coglucoluro) 85:15 o comprende poli(lacturo-coglucoluro) 75:25.
18. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 12 a 17, en donde el polímero biodegradable tiene una viscosidad intrínseca de 0.15 a 1.5 dL/g o de 0.25 a 1.5 dL/g según se mide en cloroformo en una concentración de 0.5 g/dL a 30 °C.
19. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18, en donde la cantidad de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el sistema de suministro es hasta 50% en peso o de 5 a 60% en peso.
20. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19, en donde el sistema de suministro comprende un implante o barra, en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH está presente en una cantidad de 15% a 45% en peso del implante o barra, y en donde la barra o implante comprende poli(lacturo) o poli(lacturo-coglucoluro); y opcionalmente en donde, cuando el implante o barra comprende poli(lacturo- coglucoluro), el poli(lacturo-coglucoluro) comprende poli(lacturo-coglucoluro) 85:15.
21. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, en donde el sistema de suministro libera [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH durante un periodo de por lo menos 2 días.
22. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21, en donde el sistema de suministro libera [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH durante un periodo de por lo menos 10 días.
23. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22, en donde el sistema de suministro libera [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el sujeto durante por lo menos 20 días.
24. [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, en donde el sistema de suministro libera [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en el sujeto durante por lo menos 30 días.
25. Uso de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la fabricación de una composición de medicina para uso como medicina para pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde la composición administra subcutáneamente [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
26. Uso de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la fabricación de una composición de medicina para evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde la composición administra subcutáneamente [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
27. Uso de acuerdo con reivindicaciones 25-26, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 5 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.

28. Uso de acuerdo con reivindicaciones 25-26, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 2 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 5 29. Uso de acuerdo con reivindicaciones 25-28, en donde un sistema de suministro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24, comprende la composición.
- 10 30. Una composición de medicina para uso como una medicina para pigmentación de la piel en un sujeto humano, en donde la composición se administra subcutáneamente y en donde la composición administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 15 31. Una composición de medicina para uso en evitar terapéuticamente el daño de la piel inducida por radiación UV en un sujeto humano, en donde la composición se administra subcutáneamente y en donde la composición administra [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH al sujeto en una cantidad efectiva y tiempo para inducir melanogénesis mediante los melanocitos en el tejido epidérmico del sujeto sin inducir desensibilización homóloga de los receptores de melanocortina-1 del sujeto, y en donde [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH se administra a un nivel que no excede 10 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 20 32. Una composición de medicina para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 30 a 31, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 5 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 25 33. Una composición de medicina para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 30 a 31, en donde el nivel de [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH no excede 2 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de por lo menos 24 horas.
- 30 34. Una composición para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, comprende dicho [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH junto con uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
35. Una composición para uso como se define en una cualquiera de reivindicaciones 30 a 34, en donde un sistema de suministro como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 comprende la composición.

FIGURA 1

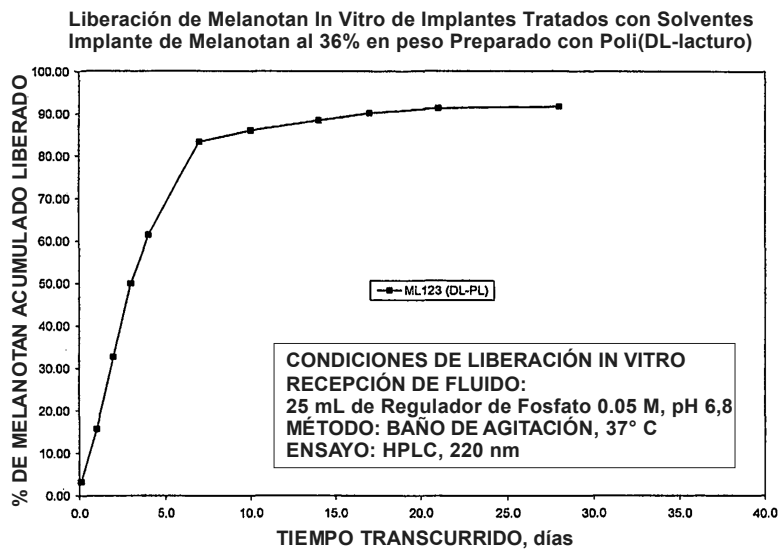


FIGURA 2

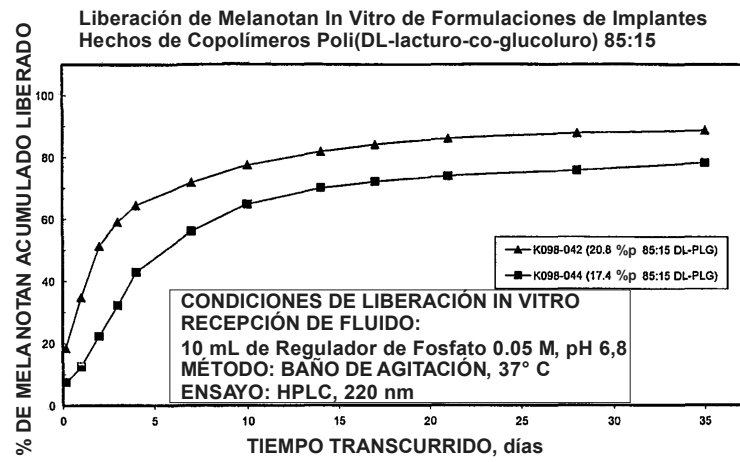


FIGURA 3

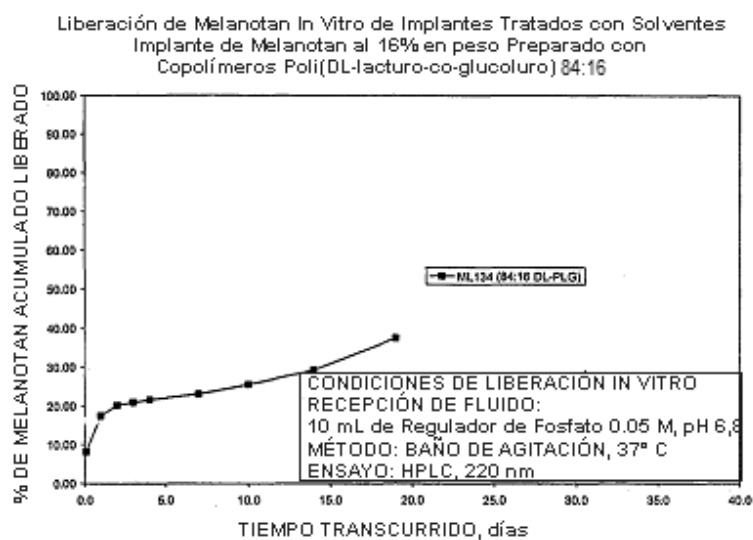


FIGURA 4

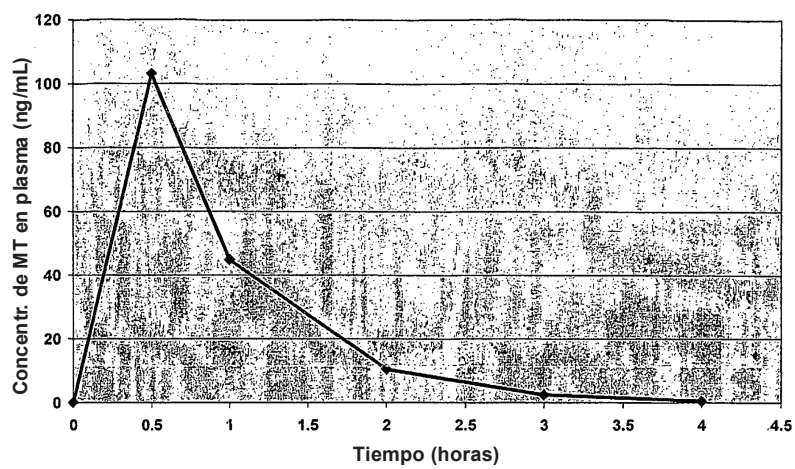


FIGURA 5

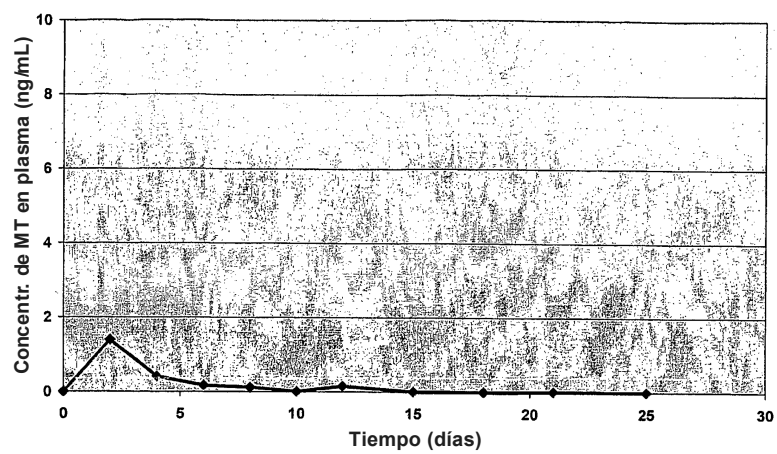


FIGURA 6

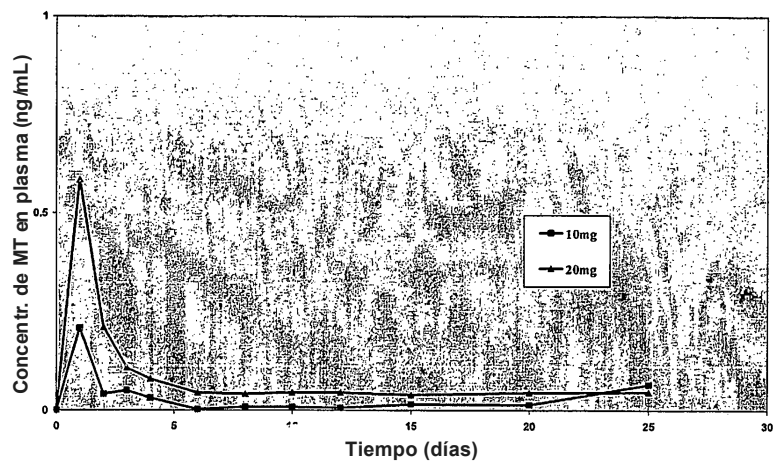


FIGURA 7

