

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 049**

51 Int. Cl.:

A61K 38/34 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2007 E 14173509 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2865422**

54 Título: **Derivados de alfa-MSH para el tratamiento de fotodermatosis**

30 Prioridad:

31.08.2006 AU 2006904745 P
21.02.2007 AU 2007900862 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.12.2017

73 Titular/es:

CLINUVEL PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
Level 6 / 15 Queen Street
Melbourne, VIC 3000 , AU

72 Inventor/es:

WOLGEN, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 646 049 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

Derivados de alfa-MSH para el tratamiento de fotodermatosis

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere ampliamente a las fotodermatosis tratadas de forma profiláctica o terapéutica que están asociados con la fotosensibilidad de la piel a la radiación ultravioleta (UVR).

Antecedentes

- 10 La hormona estimuladora de melanocitos alfa (alfa-MSH) se libera de queratinocitos expuestos a UVR en la piel humana después de la exposición a la radiación ultravioleta. Se entiende que actúa sobre los receptores 1 de melanocortina (MC1R) para, exclusivamente en melanocitos, inducir la síntesis del pigmento de melanina negro-parduzco. Los MC1R se expresan en queratinocitos así como también en un número de otras células que incluyen, pero no exclusivamente, las células inmunológicas tales como las células dendríticas/Langerhans, los neutrófilos, la microglía y los monocitos así como también los astrocitos, y las células endoteliales.

- 15 El documento WO 2006/012667 divulga análogos de alfa-MSH en formulaciones de liberación sostenida y se refiere a la inducción de melanogénesis por los melanocitos en tejido dérmico de sujetos así como también a la inducción del bronceado, la protección a los peligros de la radiación solar, los tumores de la piel no asociados a melanoma y melanoma cutáneo, y el daño de la piel inducido por radiación UV

El documento WO 03/072072 divulga análogos de alfa-MSH para usar en la estimulación de la producción de melanina y en la inducción del bronceado de la piel así como también el carcinoma como un área posible de aplicación

- 20 Barnetson Ross, STC y otros (Journal of investigative dermatology, grupo de publicación de Nature, GB, Vol. 126, núm. 8., agosto 1, 2006, páginas 1869-1878) discute un ensayo clínico que estudia un análogo de alfa-MSH en sujetos normales y se refiere al cáncer de la piel, la prevención de quemaduras en luz solar normal y el daño de la piel.

- 25 Dorr R.T. y otros (Evaluation of melanotan II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase I clinical study; Life Sciences, Pergamon Press, Oxford, GB, Vol 58, no. 20; enero 1, 1996, páginas 1777-1784) divulga un análogo cíclico de alfa-MSH

Abdel-Malek ZA y otros (Melanoma prevention strategy based on using tetrapeptide alfa-MSH analogs that protect human melanocytes, for UV induced DNA damage and cytotoxicity; Faseb Journal, Fed of American Soc for Experimental Biology, US, Vol. 20, julio 1, 2006, páginas E888-E896) describe un análogo tetrapéptido de alfa-MSH.

- 30 El documento WO 2008/025074 divulga el uso de análogos de alfa-MSH para la protección contra el cáncer de la piel y las afecciones relacionadas en sujetos inmuno comprometidos tal como pacientes con trasplante de órganos

- 35 Se ha divulgado anteriormente que un derivado de alfa-MSH súper potente, el Nle⁴-D-Phe⁷-α-MSH, puede inducir la síntesis de melanina en voluntarios humanos. El Nle⁴-D-Phe⁷-α-MSH contiene dos sustituciones de aminoácidos y es aproximadamente 10 a 1,000 veces más potente que la hormona nativa en la inducción de la pigmentación en sistemas experimentales tales como el bioensayo en la piel de rana o en queratinocitos humanos cultivados.

- 40 Existe una necesidad de medios para el tratamiento o la prevención de las fotodermatosis las que incluyen las reacciones de la piel a UVR, que incluyen como ejemplo, fototoxicidad, fotoalergia que incluye dermatitis actínica y urticaria solar, reacciones idiopáticas que incluyen prurigo actínico y erupción ligera polimorfa, reacciones metabólicas y nutricionales que incluyen protoporfiria eritropoyética, fotodermatosis deficiente de ADN que incluye xeroderma pigmentoso, epidermalisis bullosa, dermatosis fotoexacerbada y fotodaño crónico.

La presente invención proporciona un análogo de alfa-MSH para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la fotodermatosis por administración.

Los detalles bibliográficos de las publicaciones referidas en esta especificación por número de referencia se recogen al final de la especificación.

- 45 La referencia en esta especificación a cualquier publicación anterior (o información derivada de esta), o a cualquier materia que se conoce, no es, y no debe tomarse como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que esa publicación anterior (o información derivada de esta) o materia conocida forme parte del conocimiento general común en el campo del empeño con el que se relaciona esta especificación.

Resumen de la invención

- 50 En un aspecto, la presente invención proporciona un análogo de alfa-MSH que es un derivado de alfa-MSH el que exhibe actividad agonista para el receptor 1 de melanocortina (MC1R) para usar en el tratamiento profiláctico o

terapéutico de las fotodermatosis que son causadas o exacerbadas por o asociadas con la exposición a UVR en un sujeto, particularmente un sujeto humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un análogo de alfa-MSH que es un derivado de alfa-MSH el que exhibe actividad agonista para el receptor 1 de melanocortina (MC1R) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las fotodermatosis que son causadas o exacerbadas por o asociadas con la exposición a UVR en un sujeto, particularmente un sujeto humano.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los tiempos de respuesta a la fotoprovocación de pacientes con EPP luego de la administración subcutánea de un implante que contiene Nle⁴, D-Phe⁷-alfa-MSH (CUV1647) en un excipiente de polímero estéril. El tiempo de respuesta se escogió limitado a 15 minutos como máximo.

Descripción detallada de la invención

Antes que los presentes usos se divulguen y describan, se debe entender que los aspectos descritos más abajo no se limitan a usos específicos ya que estos pueden, por supuesto, variar. Se debe también entender que la terminología usada en la presente descripción es para propósitos de describir los aspectos particulares solamente y no pretende ser limitativa.

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

A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra forma, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa indicada o grupo de números enteros o etapas indicadas pero no a la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Debe señalarse que, tal como se usa en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más portadores, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito subsiguientemente podría no ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde el evento o circunstancia ocurre y los casos en los que no lo hace.

Los intervalos pueden expresarse en este documento como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, 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 puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos en relación al otro punto final, e independientemente del otro punto final.

Las referencias en la especificación y las reivindicaciones finales a partes en peso, de un elemento o componente en 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 que se expresa una parte en peso. Así, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 parte en peso del componente Y, X y Y están presente en una relación de peso de 2:5, y están presentes en esta relación independientemente de si otros componentes adicionales están contenidos en el compuesto.

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

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

Los términos "tratamiento profiláctico", "prevención" o "prevenir" significan la administración de un compuesto o composición activa a un sujeto en riesgo de una afección no deseada. La afección puede incluir una enfermedad, trastorno o reacción, o una predisposición a una enfermedad, trastorno o reacción. El tratamiento profiláctico puede variar desde una reducción en el riesgo para la afección o de la severidad de la afección hasta la prevención completa de la afección.

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

- 5 Por "cantidad y tiempo eficaces" se entiende una cantidad y tiempo terapéutico necesarios para lograr el resultado o los resultados deseados, por ejemplo, prevenir o tratar la fotosensibilidad asociada con la exposición a UVR en un sujeto.

Por "inducir" se entiende iniciar una respuesta o resultado deseado que no se presentó antes de la etapa de inducción. El término "inducir" incluye además el término "potenciar".

- 10 Por "intermitente" se entiende la administración de un compuesto o composición activa en una serie de dosis discretas por un período determinado, por ejemplo, un período de liberación sostenida que comprende más que 24 horas de un análogo de alfa-MSH cada dos meses.

El término "potenciar" significa que mantiene una respuesta deseada al mismo nivel antes de la etapa de potenciación o que incrementa la respuesta deseada por un período de tiempo.

- 15 El término "melanogénesis" como se refiere en la presente descripción se define como la capacidad de un sujeto para producir melaninas por las células productoras de melanina, o melanocitos.

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

- 20 Se divulgan compuestos, composiciones y componentes que pueden usarse para, pueden usarse en combinación con, pueden usarse en la preparación para, o son los productos de los métodos y composiciones divulgadas. Estos y otros materiales se divulgan en la presente, y se entiende que cuando las combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etcétera de estos materiales se divulgan que aunque la referencia específica de cada una de varias combinaciones y variantes individuales y colectivas de estos compuestos pueden no divulgarse explícitamente, cada una se contempla específicamente y se describe en la presente. Este concepto aplica para todos los aspectos de esta divulgación que incluyen, pero sin limitarse a, las etapas en los métodos de preparar y usar las composiciones divulgadas. Por lo tanto, si existe una variedad de etapas adicionales que pueden realizarse se entiende que cada una de estas etapas adicionales pueden realizarse con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada combinación se contempla específicamente y debe considerarse divulgada.

- 25 En la presente se describen métodos para el tratamiento de forma profiláctica o terapéutica de la fotodermatosis asociada con fotosensibilidad de la piel a la exposición a UVR.

En un aspecto, la invención proporciona un análogo de alfa-MSH para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la fotodermatosis que son causados o exacerbados por o asociados con la exposición a la radiación UV en un sujeto, particularmente un sujeto humano, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad de un análogo alfa-MSH eficaz para reducir la fotosensibilidad de la piel del sujeto.

- 30 Preferiblemente, el análogo de alfa-MSH se administra a un nivel no superior a 100 ng/ml en el plasma del sujeto durante un periodo de al menos 24 horas. Preferiblemente también, la administración del análogo de alfa-MSH al sujeto es la administración sistémica, incluso más preferiblemente la administración sistémica intermitente.

Preferiblemente, el sujeto es un sujeto humano.

- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un análogo de alfa-MSH en, o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las fotodermatosis que son causadas o exacerbadas por o asociadas con la exposición a UVR en un sujeto, particularmente un sujeto humano

- 40 Las fotodermatosis son enfermedades o afecciones de la piel que se asocian con fotosensibilidad de la piel a UVR. Esta fotosensibilidad puede surgir debido a algún defecto genético en un sujeto como en el caso de la protoporfiria eritropoyética (EPP) y la porfiria eritropoyética congénita (CEP) en las que las porfirinas causan fotosensibilidad aguda (véase por ejemplo Murphy, 2003; Lecha, 2003; Schneider-Yin y otros, 2000; Thunell, 2000). Sin embargo, otros trastornos asociados con la fotosensibilidad de la piel también se han reconocido, incluyendo, por ejemplo, urticaria solar (SU), (véase por ejemplo, Roelands, 2003; Dice, 2004; Ferguson, 2003; Rose y otros, 2005). La erupción ligera polimorfa (PLE) es un trastorno común de la piel inducido por el sol el que consiste de un sarpullido que pica intensamente con ampollas rojas, protuberancias y parches en las áreas de la piel expuestas al sol.

- 45 La presente invención se extiende al tratamiento de todas estas fotodermatosis, si la fotosensibilidad asociada con la condición surge de un defecto genético o no.

El término "análogo de alfa-MSH" referido en la presente se define como un derivado de alfa-MSH el que exhibe actividad agonista para el receptor 1 de melanocortina (MC1R), el receptor al que se une la alfa-MSH para iniciar la producción de melanina dentro de un melanocito. Los derivados incluyen los derivados en los que (i) uno o más

residuos de aminoácidos se suprimen de la molécula nativa de alfa-MSH en el extremo N-terminal, el extremo C-terminal, o ambos; y/o (ii) unos o más residuos de aminoácidos de la molécula nativa de alfa-MSH se reemplazan por otro residuo de aminoácido natural, no natural o sintético; y/o (iii) una interacción intramolecular se forma como un derivado cíclico.

- 5 En los métodos descritos en la presente se contempla el uso de cualquier análogo de alfa-MSH. Varios derivados de α -MSH se han sintetizado. En un aspecto, los análogos de alfa-MSH descritos en las patentes de Estados Unidos núms. 4,457,864, 4,485,039, 4,866,038, 4,918,055, 5,049,547, 5,674,839 y 5,714,576 y las patentes de Australia Núms. 597630 y 618733, por sus enseñanzas con respecto a los análogos de alfa-MSH y la síntesis de los mismos, se puede utilizar en la presente descripción.

- 10 En un aspecto, el análogo de alfa-MSH puede ser un compuesto como se divulga en la patente de Australia núm. 597630, seleccionado de:

(a) compuestos de la fórmula:

Ac-Ser-Tyr-Ser-M-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

en donde M es Met, Nle o Lys; y

- 15 (b) compuestos de la fórmula:

R₁-W-X-Y-Z-R₂ (SEQ ID NO: 2)

en donde

R₁ es Ac-Gly-, Ac-Met-Glu, Ac-Nle-Glu-, o Ac-Tyr-Glu-;

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

- 20 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.

- 25 En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH se puede seleccionar entre análogos cíclicos que se divulgan en la patente de Australia núm. 618733 donde una interacción intramolecular (tal como un enlace disulfuro u otro enlace covalente) existe (1) entre el residuo de aminoácido en la posición 4 y un residuo de aminoácido en la posición 10 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.

El análogo de alfa-MSH puede ser un análogo lineal como se divulga en la patente de Estados Unidos núm. 5,674,839 seleccionados del grupo que consiste en:

- 30 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 3)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO:4)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO:5)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO:6)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂ (SEQ ID NO:7)

- 35 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:8)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:9)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO:10)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO:11)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO:12)

- 40 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO:13)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH₂ (SEQ ID NO:14)

Ac-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:15)

Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 16)

El análogo de alfa-MSH puede ser además un análogo cíclico como se divulga en la patente de Estados Unidos núm. 5,674,839, seleccionado del grupo que consiste en:

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 17)

5 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 18)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 19)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO: 20)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO: 21)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

10 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 24)

Ac-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 25)

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 26)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 27)

15 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-NH₂ (SEQ ID NO: 28)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-NH₂ (SEQ ID NO: 29)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 30)

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 31)

20 Cuando se hace referencia en el presente documento, Ala = alanina, Arg = arginina, Dab = ácido 2,4-diaminobutírico, Dpr = ácido 2,3-diaminopropionico, 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 = triptófano, TrpFor = N¹-formilo-triptófano, Tyr = tirosina, Val = valina. Todos los péptidos se escriben con el extremo acil-terminal a la izquierda y el extremo amino terminal a la derecha; el prefijo "D" antes de un aminoácido designa la configuración de D-isómero, y a menos que se designe específicamente de cualquier otra forma, todos los aminoácidos están en la configuración L-isómero. En un aspecto, 25 el análogo de alfa-MSH puede ser

[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,
 5 [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,
 10 [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,
 15 [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,
 20 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Pro¹²]-alfa-MSH,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Val¹³]-alfa-MSH,

┌───┐
 [Cys⁴, Cys¹⁰]-alfa-MSH

┌──────────┐
 [Cys⁴, D-Phe⁷, Cys¹⁰]-alfa-MSH

┌───┐
 [Cys⁴, Cys¹¹]-alfa-MSH

┌───┐
 [Cys⁵, Cys¹⁰]-alfa-MSH

┌───┐
 [Cys⁵, Cys¹¹]-alfa-MSH

┌───┐
 [Cys⁴, Cys¹⁰]-alfa-MSH₄₋₁₃

┌───┐
 [Cys⁴, Cys¹⁰]-alfa-MSH₄₋₁₂

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₀,

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₁,
 [D-Phe⁷]-alfa-MSH₅₋₁₁,
 [Nle⁴, D-Tyr⁷]-alfa-MSH₄₋₁₁,
 [(pNO₂)D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₁,

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

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

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₀,
 [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₁,
 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH₄₋₁₁, o

- 20 [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₉.

En un aspecto particularmente preferido, el análogo de alfa-MSH es [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH.

En otro aspecto, como se describió anteriormente el análogo de alfa-MSH puede ser un derivado truncado de alfa-MSH, que incluyen un derivado truncado en el que uno o más residuos de aminoácidos de la molécula alfa-MSH nativa truncada se reemplaza por otro residuo de aminoácido natural, no natural o sintético. Así, el análogo de alfa-MSH puede ser un derivado truncado tal como los análogos tetrapéptidos de alfa-MSH de la fórmula:

- 25 R₃-His-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEQ ID NO:32)

en donde R₃ es Ac, n-pentadecanoil, o 4-fenilbutiril;

como se divulga por Abdel-Malek y *otros*, (2006).

- 30 El análogo de alfa-MSH se pueden administrar en un sistema de suministro de liberación sostenida como se divulga en la solicitud de patente internacional núm. PCT/AU2005/000181 (documento WO 2006/012667), o en forma tópica usando un sistema de suministro transdérmico como se divulga en la solicitud de patente internacional núm. PCT/AU2005/001552 (documento WO 2006/037188).

- 35 Se apreciará que las cantidades reales preferidas del análogo de alfa-MSH en un caso específico puede variar de acuerdo con los compuestos específicos que se utilizan, las composiciones en particular formuladas, el modo de aplicación, y el sitio y el sujeto en particular que se trata. Las dosificaciones para un huésped dado pueden determinarse mediante el uso de consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante la comparación tradicional de las actividades diferenciales de los compuestos del tema y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional adecuado. Los médicos y formuladores, experimentados en la materia de determinar las dosis de los compuestos farmacéuticos, no tendrán problemas en determinar las dosis para el
 40 tratamiento de forma profiláctica y terapéutica de las fotodermatosis mediante la administración de una cantidad de un análogo de alfa-MSH mediante los métodos descritos en la presente. En un aspecto, el análogo de alfa-MSH se administra en una cantidad que es eficaz para el tratamiento de forma profiláctica y terapéutica de las fotodermatosis.

Cualquiera de los análogos de alfa-MSH útiles en la presente pueden administrarse a un sujeto mediante el uso de una variedad de técnicas de administración o suministro conocidas en la materia. Se prefiere mantener concentraciones bajas del análogo de alfa-MSH en el plasma del sujeto para inducir el tratamiento de forma profiláctica y terapéutica de las fotodermatosis en el sujeto. Por ello, el modo de administración dependerá del sujeto a tratar y del análogo de alfa-MSH seleccionado. En varios aspectos, los análogos de alfa-MSH pueden administrarse oralmente o parenteralmente. El término "oral" se usa en la presente descripción para abarcar la administración de los compuestos a través del tracto digestivo. El término "parenteral" se usa en la presente descripción para abarcar cualquier ruta de administración, distinta a la administración oral, por el que el análogo de alfa-MSH se introduce en la circulación sistémica que incluye, pero no se limita a, administración intravenosa, intramuscular, subcutáneo, intraperitoneal, intradérmica, ocular, inhalable, rectal, vaginal, transdérmica, tópica, bucal, sublingual, o mucosa. El término "mucosa" como se usa en la presente descripción abarca la administración de los compuestos por métodos que emplean la mucosa (membranas mucosas) del cuerpo humano tal como, pero sin limitarse a, tejido bucal, intranasal, gingival, vaginal, sublingual, pulmonar, o rectal. El término "transdérmico" como se usa en la presente descripción abarca la administración de los compuestos que entran en la piel a través utilizando formulaciones tales como, pero sin limitarse a, formulaciones transdérmicas, parches bucales, parches de la piel, o parches transdérmicos. El término "topical" como se usa en la presente descripción abarca la administración mediante la aplicación de preparaciones tópicas convencionales tales como cremas, geles, o soluciones para la entrega percutánea localizada y/o solución para la administración sistémica y/o localizada a las áreas tales como, pero no limitado a los ojos, la piel, el recto y la vagina.

En un aspecto, pueden fabricarse los sistemas de suministro compuestos de dispositivos o composiciones que contienen un análogo de alfa-MSH que permite la liberación controlada, la liberación prolongada, la liberación modificada, la liberación sostenida, la liberación pulsátil, o el suministro programado de liberación del análogo de alfa-MSH con el fin de mantener la concentración del análogo de alfa-MSH en el plasma del sujeto. En dependencia del sistema de suministro o la composición de una formulación o vía de administración escogida, los fármacos o los ingredientes farmacéuticos activos pueden suministrarse por horas, semanas, o meses después de una administración única. Los dispositivos de suministro de fármacos incluyen, pero sin limitarse a bombas, inyectores libres de agujas, inhaladores de dosis medidas, y similares. Composiciones transdérmicas con o sin potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a parches transdérmicos, microagujas, y formulaciones transdérmicas que logran la administración de fármacos usando inotoforesis, sonoforesis, electroporación, termoporación, perfusión, adsorción y absorción. Otro sistema de suministros incluye, pero sin limitarse a, varillas biodegradables o no biodegradables u otros implantes conformados, fibras, micropartículas, microesferas, microcápsulas, nanoesferas, nanocápsulas, nanopartículas de silicio poroso, formulaciones gelificantes *in situ*, composiciones formadoras de bolo *in situ*, tabletas de disolución rápida y similares, parches bucales, películas, tabletas, cápsulas, formulaciones impulsadas por presión osmótica, cápsulas rellenas de líquido, liposomas y otras composiciones a base de lípidos y similares, pegalation y similares, formulaciones de hidrogel, emulsiones, microemulsiones y suspensiones.

En un aspecto, los sistemas de entrega poliméricos pueden ser micropartículas que incluye, pero no limitado a, microesferas, microcápsulas, nanoesferas y nanopartículas que comprenden excipientes poliméricos biodegradables, excipientes poliméricos no biodegradables, o mezclas de excipientes poliméricos del mismo, o los sistemas de entrega poliméricos pueden ser, pero no limitado a varillas u otros diversos implantes conformados, obleas, fibras, películas, *in situ* formación de bolos y similares que comprende excipientes poliméricos biodegradables, excipientes poliméricos no biodegradables, o mezclas de los mismos. Estos sistemas pueden prepararse a partir de un único excipiente polimérico o una mezcla o combinación de dos o más excipientes poliméricos.

Un excipiente polimérico 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(metacrilato de metilo), un poli(hidroxietilo metacrilato), y similares; un poli(éter vinílico); un poli(alcohol vinílico); una poli(vinilo cetona); un poli(vinil haluro) tal como poli(cloruro de vinilo) y similares; un poli(vinil nitrilo), un poli(vinil éster) tal como poli(acetato de vinilo) y similares; un poli(vinil piridina) tal como poli(2-vinil piridina), poli(5-metilo-2-vinil piridina) y similares; un poli(estireno); un poli(carbonato); un poli(éster); un poli(ortoéster) que incluyen un copolímero; una poli(esteramida); un poli(anhídrido); un poli(uretano); una poli(amida); y un éter celulosa tal como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares; un éster de celulosa tal como acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, y similares; un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, goma, una resina, y similares. Estos materiales pueden usarse solos, como mezclas físicas (mezclas), o como co-polímeros. Los derivados de cualquiera de los polímeros enumerados anteriormente también se contemplan.

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

En otro aspecto, el excipiente polimérico incluye un polímero biocompatible, biodegradable tal como, por ejemplo, un poli(lactida); un poli(glicólido); un poli(lactida-co-glicólido); un poli(ácido láctico); un poli(ácido glicólico); un poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); un poli(caprolactona); un poli(ortoéster); un poli(fosfaceno); un poli(hidroxibutirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato); un poli(lactida-co-caprolactona); un policarbonato; un poliesteramida; un polianhídrido; un poli(dioxanono); un poli(alquileo alquilado); un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster; un poliuretano biodegradable; un poli(aminoácido); un poliéteréster; un poliacetato; un policianoacrilato; un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), o una mezcla o copolímero de estos.

En un aspecto, el sistema de suministro comprende un implante o varilla, en donde el implante o varilla comprende un polímero biodegradable, en donde el análogo de alfa-MSH es incorporado dentro del implante o varilla. En un aspecto, el análogo de alfa-MSH se encapsula en un implante o varilla compuesta de poli(lactida-co-glicólido), poli(lactida), poli(glicólido), o una mezcla de ellos. Los polímeros de lactida/glicólido para las formulaciones de suministro de fármacos se hacen típicamente mediante la polimerización fundida a través de la abertura del anillo de los monómeros de lactida y de glicólido. Algunos polímeros son variables con o sin los grupos de ácido carboxílico de los extremos. Si el grupo del extremo del poli(lactida-co-glicólido), poli(lactida), o poli(glicólido) no es un ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, entonces el polímero resultante se refiere en la presente como bloqueado o rematado. El polímero sin bloquear, por el contrario, tiene un grupo carboxílico terminal. En un aspecto, los polímeros lineales de lactida/glicólido se usan; sin embargo los polímeros de estrella también pueden usarse. En ciertos aspectos, los polímeros de alto peso molecular pueden usarse para dispositivos médicos, por ejemplo, para cumplir con los requerimientos de resistencia. En otros aspectos, los polímeros de peso molecular bajo pueden usarse para productos de suministro de fármacos y el suministro de vacunas en donde el tiempo de resorción y no la resistencia de los materiales es importante. La porción lactida del polímero tiene un carbón asimétrico. Se encuentran disponibles los polímeros DL, L, y D racémicos comerciales. Los polímeros L son más cristalino y reabsorben más lentamente que los polímeros DL. Además de los copolímeros que comprenden glicólido y DL-lactida o L-lactida, están disponibles los copolímeros de L-lactida y DL-lactida. Además, se encuentran disponibles los homopolímeros de lactida o glicólido.

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

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

La cantidad de análogo de alfa-MSH que se encapsula o se incorpora en el polímero biodegradable variará en dependencia de la selección del polímero biodegradable, la técnica de encapsulación o incorporación, y la cantidad de alfa-MSH a suministrar al sujeto. En un aspecto, la cantidad de análogo de alfa-MSH encapsulado en la microcápsula, implante, o varilla puede ser hasta 50 % en peso del sistema de suministro. En otros aspectos, la cantidad de análogo de alfa-MSH encapsulado en la microcápsula, implante, o varilla 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 el análogo de alfa-MSH se suministra por otro sistema de suministro tal como una formulación transdérmica, la cantidad de análogo de 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 incorporado en el sistema de suministro en combinación con el análogo de alfa-MSH. Por ejemplo, el componente farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, un ácido graso, un 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 y bajo peso molecular tal como polímero o una sal o azúcar, o un compuesto de bajo peso molecular hidrófobo tal como el colesterol o una cera. En otro aspecto, el sistema de suministro comprende un implante o varilla, en donde el análogo de alfa-MSH es [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH en la cantidad de 15 % a 45 % en peso del implante o varilla, en donde la varilla o implante comprende poli(lactida) o poli(lactida-co-glicólido) tal como, por ejemplo, 85:15 poli(lactida-co-glicólido).

Cualquiera de los sistemas de suministros descritos en la presente descripción puede administrarse usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto, el sistema de suministro puede ser administrado por vía subcutánea al sujeto. En este aspecto, la duración de la administración puede variar dependiendo de la cantidad de análogo de alfa-MSH que es encapsulado y se selecciona el polímero biodegradable. En un aspecto, el sistema de suministro se administra por vía subcutánea al sujeto y libera el análogo de alfa-MSH por un periodo de al menos 2, 4, 6, 8, 10 o 12 días. En un aspecto, el sistema de suministro libera el análogo de alfa-MSH en el sujeto por hasta tres meses. En

varios otros aspectos, el sistema de suministro libera el análogo de alfa-MSH en el sujeto por 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, o 30 días.

En un aspecto, cualquiera de los análogos de alfa-MSH puede combinarse con al menos un portador farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto, la composición se prepara al mezclar el análogo de alfa-MSH con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "mezclar", se define como la mezcla de los dos componentes entre sí de modo que no hay reacción química o interacción física. El término "mezclar" incluye además la reacción química o interacción física entre el análogo de alfa-MSH y el portador farmacéuticamente aceptable.

Los portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la técnica. La mayoría de estos típicamente deben ser portadores estándares para la administración a humanos, que incluyen soluciones tales como agua estéril, solución salina, y soluciones amortiguadas a pH fisiológico.

Las moléculas destinadas para el suministro farmacéutico pueden formularse en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir portadores, espesantes, diluyentes, amortiguadores, conservantes, agentes activos de la superficie y similares en adición a la molécula de elección. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además uno o más ingredientes activos tales como los agentes antimicrobianos, los agentes antiinflamatorios, los anestésicos, y similares.

Las preparaciones para la administración incluyen emulsiones, suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas estériles. Los ejemplos de portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, que incluyen medios salinos y tampones. Los vehículos parenterales, si se necesitan para el uso colateral de las composiciones y métodos divulgados, incluyen la solución de cloruro sódico, la dextrosa de Ringer, la dextrosa y el cloruro sódico, los aceites lactados de Ringer, o fijados. Los vehículos intravenosos, si se necesitan para el uso colateral de las composiciones y métodos divulgados, incluyen los reponedores de fluido y nutriente, los reponedores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer), y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes quelantes, y gases inertes y similares.

Las formulaciones para la administración tópica pueden incluir ungüentos lociones, cremas, geles, gotas, ungüentos supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, en bases acuosas, en polvo o aceitosas, los espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. El análogo de alfa-MSH puede mezclarse bajo condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquiera de los conservantes, amortiguadores, propelentes, o mejoradores de la absorción pueden requerirse o desearse. La referencia se hace a los documentos citados en la presente, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 5,990,091, documento WO 98/00166, y documento WO 99/60164, para la preparación de las composiciones para aplicaciones tópicas, por ejemplo, las composiciones viscosas que pueden ser cremas o ungüentos, así como también las composiciones para la administración nasal y mucosal.

En el caso cuando la composición se administra a través de la mucosa, ocularmente, intranasal, o por inhalación, la formulación puede estar en forma de una gota, un atomizador, un aerosol, o un formato de liberación sostenida. El atomizador y el aerosol pueden lograrse a través del uso del dispensador adecuado. El formato de liberación sostenida puede ser un inserto ocular, micropartículas erodibles, partículas mucoadhesivas de hinchamiento, micropartículas sensibles al pH, sistemas de nanopartículas/látex, resinas de intercambio iónico y otros geles e implantes poliméricos (Ocuser, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping y K. J. Himmelstein, solicitud de patente documento WO 91/19481). Estos sistemas mantienen prolongado el contacto del fármaco con la superficie de absorción que previene el deslave y la pérdida no productiva del fármaco.

La invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes que ilustran diversas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

Los pacientes que padecen de fotodermatitis y de enfermedades en la piel han demostrado reaccionar a la exposición a UV como se expresa por varias reacciones dérmicas inmediatas o retrasadas. Los factores tales como una historia familiar de fotodermatitis, la varianza en pacientes, la intensidad de la luz UV que varía por horas del día, y la influencia estacional son factores importantes en la aparición de la enfermedad. La primera etapa en la evaluación de un paciente fotosensible se basa en una historia personal y familiar directa. La morfología de la erupción, las fotopruebas, y en algunos pacientes, las pruebas de fotoparche son esenciales en el enfoque del diagnóstico. Las biopsias de la piel y las investigaciones de laboratorio, tales como los paneles de anticuerpos antinucleares (ANA) y los perfiles de porfirina, pueden requerirse para confirmar adicionalmente el diagnóstico.

Las fotodermatitis pueden clasificarse en 5 categorías generales:

- fotodermatitis idiopática, que incluyen la erupción ligera polimórfica (PLE o PMLE), el prurigo actínico, la hyroa vacciniforme, la dermatitis actínica crónica, y la urticaria solar;

- fotodermatitis que son secundarias a agentes exógenos, que incluyen reacciones fototóxicas y fotoalérgicas;
- fotodermatitis secundarias a agentes endógenos, principalmente las porfirias;
- dermatosis fotoexacerbada, que incluyen las enfermedades autoinmunes, las afecciones infecciosas, y las deficiencias nutricionales; y
- genodermatitis.

Las porfirias, específicamente la Porfiria Cutánea Tarda, más específicamente la forma Variegata de la Porfiria y más específicamente la Protoporfiria Eritropoyética (EPP), son un trastorno genético en el que la ruta de la ferroquelatasa afectada resulta en la acumulación del producto metabólico final protoporfirina (PpIX). La acumulación de protoporfirina en la piel es responsable de la fotosensibilidad cutánea que conduce a (i) dolor, (ii) hinchamiento, (iii) cicatrización discreta y (iv) formación de úlceras o lesiones. En la presencia de luz a 410 nm y superiores, la protoporfirina genera especies reactivas del oxígeno que resultan en las reacciones fototóxicas típicas. La protoporfirina se elimina exclusivamente por el hígado, y cuando se supera la capacidad de la ruta de excreción biliar, el exceso de protoporfirina puede resultar en la formación de cálculo biliar o daño colestático del hígado.

En la EPP, las fotodermatitis son más severas y causan dolor y padecimiento insoportables e insostenibles a los pacientes después de la exposición a UV. Dos manifestaciones clínicas principales de niveles elevados de protoporfirina se observan en estos pacientes: fotosensibilidad cutánea y enfermedad hepatobiliar. La fotosensibilidad es la más común y usualmente se presenta primero en la niñez temprana como intolerancia a la exposición al sol. Los pacientes experimentan dolor por quemaduras severas de la piel más frecuentemente en la cara y los laterales dorsales de las manos. Los síntomas pueden durar varios días y pueden acompañarse por hinchamiento y enrojecimiento (eritema) en áreas expuestas al sol o a UV.

Están limitadas las realizaciones de tratamiento y los agentes terapéuticos disponibles para pacientes con EPP. La capacidad de evitar la luz solar fuerte, ya sea de la exposición directa o a través de ventanas de vidrio, y el uso de la vestimenta protectora es esencial para prevenir reacciones fototóxicas. El [beta]-caroteno sistémico ha demostrado ser de algún beneficio en el tratamiento de EPP aunque faltan los datos de buena eficacia. Los beneficios clínicos de otros tratamientos tales como PUVA, UVB, cisteína oral, colestiramina y las combinaciones de estos permanecen en prueba. Las mediciones más eficaces son el uso de filtros solares reflectantes que contienen dióxido de titanio.

La terapia con un análogo de alfa-MSH tal como CUV1647 (afamelanotida), como se proporciona por la presente invención reduce la incidencia o el índice de desarrollo de EPP y otras dermatosis asociadas.

Un estudio de etiqueta abierta se llevó a cabo en pacientes con EPP con una historia severa de fotodermatitis exacerbada en las superficies de sus cuerpos, con un objetivo primario de determinar si los implantes de CUV1647 pueden reducir la susceptibilidad de los pacientes con EPP a la provocación con una fuente de luz estandarizada (tiempo de aparición de los síntomas provocados). El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones, las directrices ICH para las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) que gobiernan la realización de los estudios, y todas las regulaciones locales aplicables.

Procedimiento del estudio

Los sujetos se reclutaron de una base de datos de pacientes con EPP. De acuerdo con el criterio principal para entrar en este estudio los sujetos idóneos fueron pacientes varones o hembras adultos (18-70 años de edad) con un diagnóstico de EPP (confirmados mediante la protoporfirina libre elevada en eritrocitos periféricos y/o la mutación de la ferroquelatasa) con la suficiente severidad para que ellos pidieran tratamiento para aliviar los síntomas. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada paciente antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio.

Para determinar la idoneidad para entrar en el estudio, los pacientes pasaron una evaluación de tamizaje antes de la primera dosis del fármaco en estudio. Cinco pacientes idóneos se inscribieron (3 varones, 2 hembras) y recibieron CUV1647 (20 mg/implante contenido en un núcleo de implante poli(D,L-lactida), que da una liberación sostenida del fármaco en estudio por 10 días en los días 0 y 60. Luego de la administración de CUV1647, los pacientes se contactaron el próximo día para la evaluación de los eventos adversos y para probar la seguridad. Los pacientes se contactaron de nuevo una semana luego de la implantación para chequear la tolerancia de la sustancia.

El objetivo primario del estudio fue determinar si la administración de CUV1647 puede reducir la susceptibilidad de los pacientes con EPP a la provocación de la luz estandarizada. Los puntos finales secundarios fueron determinar el efecto de CUV1647 en la densidad de melanina en sitios específicos del cuerpo, evaluar el número y la severidad de las reacciones fototóxicas, y la seguridad al medir los eventos emergentes del tratamiento.

Resultados

La fotoprovocación se realizó con una Lámpara de Arco Xenon de 300 W en una carcasa de la Lámpara LSH201 (LOT Oriel Gruppe, Darmstadt Alemania) equipada con un filtro 385FG03-50(N256) (Andover corporation) que suprime la luz más abajo de 385 nm y un filtro de agua (LSZ130 LOT) que absorbe la radiación infrarroja (Luz blanca). Para la exposición falsa se usó un filtro (Filtro de Interferencia VIS-NIR modelo 59415, GlobalSpec, Troy, NY), que restringe la irradiación a la longitud de onda de 630 ± 10 nm (luz roja). La distancia de la piel se fijó a 3.5 cm, aunque se irradió un área de superficie circular de 3.8 cm^2 mediante un haz focal de luz que sirve como fuente de provocación. La energía de irradiación en la superficie de la piel se determinó antes y luego de la fotoprovocación mediante un Radiómetro/Fotómetro trazable NIST Modelo IL1400A, equipado con un detector SCS2820 (International Light, Newbury, MA). La energía registrada con la luz blanca estuvo en el intervalo de $132 \pm 13 \text{ mW/cm}^2$.

La fotoprovocación se realizó antes de la administración (día 0) y de nuevo en el día 30, 60, 90 y 120. El aumento en los tiempos de fotoprovocación - definido como el tiempo para el primer dolor intolerable experimentado después de la irradiación - varió en los 5 pacientes de 173 % a 2124 %. Los resultados se resumen en la Figura 1. La dosis de radiación tolerada aumentó de la misma manera en todos los pacientes, el intervalo que está entre 218 y 2511 por ciento comparado con los valores de la línea base. La diferencia en los tiempos tolerados para el primer dolor, en el día 30, 60, 90 y 120 probó ser estadísticamente significativa ($p=0.0070$; prueba de Friedman). La diferencia en la dosis de irradiación tolerada de la misma manera fue estadísticamente significativa ($p=0.0151$; Prueba de Friedman).

Densidad de melanina: La densidad de melanina (MD) se registró mediante espectrofotometría (Minolta Chromameter 2500d). La MD aumentó durante los primeros 30 días luego de la administración en todos los sitios probados con una excepción en un paciente. El cambio en la MD según se midió en los días 0, 30, 60, 90 y 120 (medido en los 6 sitios anatómicos) fue estadísticamente significativo ($p=0.0043$). Una unidad de MD arbitraria corresponde con aproximadamente un nivel en la clasificación de Fitzpatrick de los tipos de piel. El aumento en la pigmentación indujo el oscurecimiento de la dermis con apariencia natural que fue bien apreciada por los pacientes.

Reacciones fototóxicas: Las reacciones fototóxicas y los tiempos de exposición al sol se registraron a partir de los diarios de los pacientes. Tres pacientes reportaron reacciones fototóxicas dentro de los primeros 4 días luego de la aplicación de la primera dosis de CUV1647. Después de eso, solo se registraron reacciones fototóxicas esporádicas, de bajo grado. Sin embargo, los tiempos máximos de exposición al sol registrados diariamente de los pacientes correspondieron a 1800, 1200, 300 y 75 % de sus tolerancias a la luz del sol según reportaron los respectivos pacientes antes del tratamiento. Los tiempos totales de exposición al sol fueron por encima de 4000 min durante 4 meses en 3 pacientes.

Conclusiones:

El punto final primario destinado de este estudio se encontró, ya que los 5 pacientes con EEP aumentaron su tolerancia a la provocación con luz artificial luego del tratamiento con CUV1647, un hallazgo que fue altamente significativo. La relevancia clínica de este efecto positivo de CUV1647 en el síntoma principal de EPP se destacó por una pérdida casi total de la fototoxicidad experimentada por los pacientes en sus vidas diarias según se registró en las notas diarias y en la información anecdótica. Como se esperaba, CUV1647 aumentó significativamente la pigmentación con melanina en la piel de los pacientes. Como un resultado adicional del estudio, se mostró que CUV1647 fue bien tolerado por los pacientes, y no se registró un evento serio relacionado con el fármaco.

Ejemplo 2

La Erupción de Luz Polimórfica (PLE) o envenenamiento por el sol es un trastorno de la piel severo debilitante con una incidencia del 10-20 % en la población general. Se caracteriza por brotes frecuentes y severos de sensaciones de quemaduras, ampollas y vesículas en individuos expuestos a la luz del sol. Los pacientes con PLE frecuentemente aprenden a vivir con la enfermedad, y solo los pacientes severos (aproximadamente el 10 % de los enfermos) presentan la enfermedad a los dermatólogos. Actualmente, no existe terapia eficaz para la PLE. Estos individuos padecen de síntomas recurrentes desde la primavera hasta el verano, rechazan el aire libre y llevan una vida aislada.

Un estudio en Fase II doble a ciegas, aleatorizado, controlado con placebo se llevó a cabo para evaluar la seguridad y le eficacia de un implante subcutáneo único de CUV1647 en sujetos que padecen de PLE recurrente.

Procedimiento del estudio.

Los sujetos varones y hembras de edad entre 18 y 70 años diagnosticados con síntomas similares a PLE se inscribieron en el estudio, y 26 sujetos se dividieron en dos grupos (13 administrados con CUV1647 y 13 administrados con un placebo).

Una administración subcutánea única de un implante que contiene 20 mg (± 5 %) de CUV1647 en un excipiente de polímero estéril (DL-lactida) se dio a cada sujeto en estudio en el brazo con tratamiento activo. El implante se diseñó para liberar la dosis completa del medicamento en estudio en los primeros 10 días y se biodegradó después de eso. Los implantes se suministraron por vía subcutánea al abdomen mediante el uso de un obturador de cánula de trocar por una incisión pequeña. Luego de la implantación, la incisión se suturó si fue requerido.

Una administración subcutánea única de un implante que contiene el placebo correspondiente en un excipiente de polímero estéril (DL-lactida) fue dado a cada sujeto en estudio en el brazo de control con placebo. Los implantes se suministraron por vía subcutánea al abdomen mediante el uso de un obturador de cánula de trocar por una incisión pequeña. Luego de la implantación, la incisión se suturó si fue requerido.

5 Eficacia

Severidad de PLE

Las puntuaciones de severidad para los síntomas de PLE a partir de los diarios de los sujetos se calcularon como la suma de la severidad (1 = suave, 2 = moderada y 3 = severa) registrada para cada sitio del cuerpo (cara, brazos, piernas, etcétera) y los síntomas morfológicos (urticaria, ampollas, quemaduras, etcétera). Esto resultó en una puntuación de severidad global para el sujeto para ese día. Las puntuaciones de severidad diarias se totalizaron para cada período de 30 días para obtener una puntuación de severidad mensual la que da un indicio de la severidad de la enfermedad experimentada durante ese mes.

Episodios de PLE

El número de episodios de PLE por cada sujeto se calculó como el número total de veces que la puntuación de severidad diaria global superó a 7 por al menos dos días consecutivos.

Calidad de vida

Los cambios en la calidad de vida se evaluaron mediante el uso del Índice de Calidad de Vida Dermatológica.

Mediciones de la Reflectancia de la Piel

El cambio en el oscurecimiento de la piel se determinó mediante la densidad de melanina (MD), la luminiscencia de la piel (L^*) y por el tono de color azul/amarillo (valor B^*) de las mediciones de la reflectancia de la piel (respuesta estándar del observador de CIELAB).

Seguridad:

La seguridad se evaluó por:

- Tipo e incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento.
- Cambios del examen físico.
- Cambios en el peso, la temperatura, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.
- Cambios en los parámetros de química clínica, hematología y análisis de la orina.

Resultados de eficacia

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con tratamiento en las puntuaciones de severidad mensuales en cualquier punto de tiempo. Las puntuaciones de severidad mensual medias fueron inferiores en el grupo con CUV1647 comparado con el grupo con placebo en el día 30 (4.5 contra 9.0), pero superiores en otros puntos de tiempo. Las puntuaciones de severidad mensual medias por el mes calendario fueron inferiores en el grupo con CUV1647 comparado con el grupo con placebo durante los meses de verano de Diciembre y Enero. El número de episodios de PLE hasta el día 90 no fue diferente estadísticamente de forma significativa en el grupo con CUV1647 comparado con el grupo con placebo.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el uso de corticosteroides sistémicos entre los grupos con tratamiento con un (7.7 %) sujeto en el grupo con CUV1647 y ocho (61.5 %) sujetos en el grupo con placebo que usa esta forma de tratamiento con esteroide (valor de $p = 0.0112$ Prueba Exacta de Fisher).

No hubo una diferencia significativa en el uso de corticosteroides tópicos (preparaciones dermatológicas) entre los grupos con tratamiento (valor de $p = 1.000$ prueba Exacta de Fisher) con cuatro (30.8 %) que usan esteroides tópicos en el grupo con CUV1647 y tres (23.1 %) en el grupo con placebo.

Discusión

Los requerimientos aumentados para la medicación de rescate de esteroides en el grupo con placebo destacan la mayor severidad de los síntomas de PLE en los receptores con placebo comparados con el grupo activo. El uso de esteroides se asocia con una variedad de efectos secundarios indeseables causados por la alteración de acción corta del sistema endocrino natural (hormonal). El requerimiento reducido para los esteroides como medicación de mantenimiento en los pacientes con PLE es un resultado importante para este ensayo.

Los receptores de CUV1647 experimentaron además menos episodios de PLE que aquellos con placebo (media de 0.38 contra 0.85 por paciente).

La seguridad y la tolerancia del CUV1647 administrado sistémicamente probaron ser buenas y no se identificaron preocupaciones mayores de seguridad.

5 Ejemplo 3

La Urticaria Solar (SU) es una enfermedad severamente debilitante e invalidante después de la exposición al sol o a la luz UV. Los pacientes con una historia conocida de SU tienen exacerbaciones dérmicas agudas o retrasadas. Existe una varianza conocida en pacientes; la intensidad de la luz UV que varía por hora del día, y la influencia estacional son factores importantes en el comienzo de la enfermedad (véase por ejemplo Meola y *otros.*, 1993; Roelandts, 2000; Monfrecola y *otros*, 2000; Uetsu y *otros*; Watanabe y *otros*, 1999).

La urticaria solar es un trastorno poco común caracterizado por prurito, eritema y habones que inician dentro de los minutos de exposición a la luz ultravioleta (UV) y visible, y generalmente se resuelve en unas pocas horas. El intervalo entre la exposición al sol y el desarrollo de las lesiones en la piel, así como también la duración de las lesiones individuales, puede ser de ayuda en el diagnóstico. Por ejemplo, las lesiones de la urticaria solar usualmente ocurren dentro de los minutos de exposición al sol y dura por menos que 24 horas.

Existen varios indicios para la fotoprueba, en primer lugar para establecer la presencia de un trastorno de fotosensibilidad, y en segundo lugar para proporcionar información que tiene en cuenta el espectro de acción de las dermatosis. La prueba de luz provocadora permite la reproducción de la erupción de la enfermedad, frecuentemente en un área localizada de la piel y en forma más leve. La fotoprueba involucra la evaluación de la respuesta dérmica y el tiempo de reacción para UVA, UVB, y luz visible. Específicamente, las pruebas se realizan para evaluar la MED para UVA, UVB, y una respuesta urticarial a la luz visible junto a las longitudes de onda relevantes.

Un estudio controlado con placebo se lleva a cabo mediante el uso de CUV1647 en pacientes con SU confirmada. Un objetivo primario del estudio es determinar si los implantes de CUV1647 pueden reducir la susceptibilidad de los pacientes con SU a la provocación con una fuente de luz estandarizada (tiempo de aparición de los síntomas provocados). El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones, las directrices ICH para las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) que gobiernan la realización de los estudios, y todas las regulaciones locales aplicables.

Los sujetos se reclutan de una base de datos de pacientes con SU. De acuerdo con el criterio principal para entrar en este estudio los sujetos idóneos son pacientes varones o hembras adultos (18-70 años de edad) con un Tipo de Piel I-IV según Fitzpatrick y un diagnóstico de SU (confirmado mediante la fotoprueba) con la suficiente severidad para que ellos pidieran tratamiento para aliviar los síntomas. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada paciente antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio.

Para determinar la idoneidad para entrar en el estudio, los pacientes pasan una evaluación de tamizaje a los 14 días antes de la primera dosis del fármaco en estudio. Una visita de tamizaje adicional a los 7 días ocurre si los resultados de las pruebas de provocación en el día 14 son inconclusos. Los pacientes idóneos recibieron una dosis de CUV1647 (20 mg/implante contenido en un núcleo de implante poli(D,L-lactida), que da una liberación sostenida del fármaco en estudio por 10 días a 15 días) por vía subcutánea en el día 0. Los implantes de placebo contienen el excipiente de polímero poli (D,L-lactida) pero no el fármaco activo.

En la visita de tamizaje (día 14 y posiblemente día 7) y de nuevo en los días 7, 30, 60, 90 y 120, los pacientes se fotoprobaron y un "tiempo tomado para desarrollar los síntomas provocados" determinado en una pequeña parte de la espalda media del paciente. La densidad de melanina (medida espectrofotométricamente) se determina en todas las visitas clínicas mientras el número y la severidad de las reacciones fototóxicas y el uso de la medicación de rescate se registra en los diarios del paciente. La calidad de vida se mide en el tamizaje y de nuevo en el día 90. Los participantes visitaron la clínica en los días 7, 30, 60, 90 y 120 para las evaluaciones de los eventos adversos y para las sangres de seguridad. En adición, en el día 1 (aproximadamente 24 horas luego de la administración del implante) una muestra de sangre se toma para las mediciones del nivel de fármaco y el análisis de la orina.

El criterio para la evaluación del estudio son los análisis de eficacia y los análisis de seguridad:

Análisis de eficacia:

El punto final de la eficacia primaria de este estudio es el tiempo tomado para el desarrollo de los síntomas provocados durante la fotoprueba. El análisis de la eficacia primaria comparará el "tiempo para la aparición de los síntomas provocados" antes (día 14 y posiblemente día 7) y luego del tratamiento con CUV1647 (días 7, 30, 60, 90 y 120) en cada paciente mediante un método estadístico adecuado. H₀: no existe diferencia en el "tiempo tomado para el desarrollo de los síntomas provocados" antes y luego del tratamiento

Los puntos finales de la eficacia secundaria incluyen:

- el número y la severidad de las reacciones fototóxicas (para compararse con los datos históricos documentados) y el uso de la medicación de rescate,
- el nivel de densidad de melanina en la piel según se midió mediante un espectrofotómetro (el análisis comparará los cambios en la densidad de melanina desde la línea base hasta las evaluaciones posteriores al tratamiento en los días 7, 30, 60, 90 y 120),

Análisis de Seguridad:

El número de participantes con eventos adversos emergentes del tratamiento se resumirán por los términos preferidos por MedDRA y el sistema corporal para cada grupo de tratamiento. Los eventos emergentes del tratamiento se resumirán adicionalmente por la intensidad, seriedad, resultado y relación al fármaco en estudio. Los participantes que terminaron prematuramente el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con el medicamento en estudio se resumirán. Los datos del laboratorio clínico se resumirán para cada grupo de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Dice, J.P., Physical urticaria. *Immunol. Allerg. Clin. N. Am.*, (2004), 24:225-246.
2. Ferguson, J. Diagnosis and treatment of the common idiopathic fotodermatosis. *Aust. J. Dermatol.* (2003), 44:90-96.
3. Lecha, M. Erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* (2003), 16:57-64.
4. Meola, T., Lim, H.W., Soter, N.A.. Evaluation of the photosensitive patient. In: Lim HW, Solter NA, eds. *Clinical photomedicine*. Nueva York: Marcel Dekker, (1993).
5. Monfrecola, G., Masturzo E., Riccardo A.M., Balato, F., Ayala, F., Di Costanzo, M.P. Solar urticaria: A report on 57 cases. *Am J Contact Dermatitis* (2000), 11:89-94.
6. Murphy, G. M. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatologic Therapy* (2003), 16:57-64.
7. Roelandts, R. The diagnosis of fotosensibilidad. *Arch. Dermatol.* (2000), 136:1152-1157.
8. Roelandts, R Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatologic Therapy*. (2003), 16:52-56.
9. Rose, R-F., Bhushan, M., King, C.M., Rhodes, L.E., Solar angioedema: an uncommonly recognized condition? *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. (2005), 21:226-228.
10. Schneider-Yin, X., Gouya, L., Meier-Weinand, A., Deybach, J.-C., Minder, E.I. New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. *Eur. J. Pediatr.* (2000), 159:719-725.
11. Thunnell, S., Harper, P., Brun, A. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias, IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria - diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (2000), 60:581-604.
12. Uetsu, N., Miyauchi-Hashimoto, H., Okamoto, H., Horio, T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. *Br. J. Derm.* 14:32-38.
13. Watanabe, M., Matsunaga, Y., Katayama, I. Solar urticaria: a consideration of the mechanism of inhibition spectra. *Dermatology* (1999), 198.
14. Abdel-Malek, S, Kadekavo, AC, Kavanagh, RJ y otros, Melanoma prevention strategy based on using tetrapeptide α -MSH analogs that protect human melanocytes from UV-induced DNA damage and cytotoxicity. *Faseb J.* (2006); 20: E888-E896.

Listado de secuencias

<110> Clinuvel Pharmaceuticals Limited

<120> MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE FOTODERMATOSIS

<130> 30320234/JMS

<140>

<141>

<150> AU 2006904745
 <151> 2006-08-31
 <160> 32
 <170> PatentIn version 3.2
 5 <210> 1
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es Met, Nle o Lys
 15 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 1
 Ser Tyr Ser Xaa Gln His Xaa Arg Trp Gly Lys Pro Val
 20 1 5 10
 <210> 2
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1) .. (1)
 30 <223> Xaa es Gly, Met-Glu, Nle-Glu o Tyr-Glu
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2) .. (2)

- <223> Xaa es His o D-His
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (3) .. (3)
- 5 <223> Xaa es Phe, D-Phe, Tyr; D-Tyr o paranitrofenilalanina
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa es Arg o D-Arg
- 10 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (5) .. (5)
- <223> Xaa es Trp o D-Trp
- <220>
- 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (6) .. (6)
- <223> Xaa es blanco, Gly o Guy-Lys
- <400> 2
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- 20 1 5
- <210> 3
- <211> 13
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 25 <220>
- <223> Secuencia Artificial
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (4) .. (4)
- 30 <223> Xaa es Nle
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (7) .. (7)
- <223> Xaa es D-Phe

<400> 3

Ser Tyr Ser Xaa Glu His Xaa Arg Trp Lys Gly Pro Val
 1 5 10

<210> 4

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

15 <222> (7) .. (7)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 4

Ser Tyr Ser Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Gly Pro Val
 1 5 10

<210> 5

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<220>

30 <221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 5

	Xaa	Glu	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Gly	Pro	Val
	1				5					10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

10 <222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

15 <223> Xaa es D-Phe

<400> 6

	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Gly	Pro	Val
	1				5					10

<210> 7

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

30 <222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 7

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Gly
1 5
 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 15 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 8
Xaa Glu His Xaa Arg Trp Lys
1 5
 <210> 9
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> característica_misc
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 9

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
 1 5
 <210> 10
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 15 <223> Xaa es D-Phe
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es Orn
 20 <400> 10
 Xaa Glu His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc

<222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <220>
 <221> característica_misc

5 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es Orn
 <400> 11
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 12

10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial

15 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>

20 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <220>
 <221> característica_misc

25 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es Dbu
 <400> 12
 Xaa Glu His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 13

30 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

5 <223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

10 <220>

<221> característica_misc

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa es Dbu

<400> 13

15 **Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa**

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

25 <223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

30 <220>

<221> característica_misc

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa es Dpr

<400> 14

Xaa Glu His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

<210> 15

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<400> 15

Xaa Glu His Phe Arg Trp Lys
1 5

15 <210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

25 <400> 16

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys
1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle

5 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (2) .. (7)
 <223> péptido cíclico
 <220>

10 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 17

Xaa	Glu	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Gly	Pro	Val
1				5					10

15 <210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

20 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle

25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (2) .. (7)
 <223> péptido cíclico
 <220>

30 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 18

Xaa Glu His Xaa Arg Trp Lys
1 5
 <210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (2) .. (7)
 15 <223> péptido cíclico
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 20 <400> 19
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
1 5
 <210> 20
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>
 <221> característica_misc

- <222> (2) .. (7)
- <223> péptido cíclico
- <220>
- <221> característica_misc
- 5 <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa es D-Phe
- <220>
- <221> característica_misc
- <222> (7) .. (7)
- 10 <223> Xaa es Orn
- <400> 20
- Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa**
1 5
- <210> 21
- <211> 7
- 15 <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Secuencia Artificial
- <220>
- 20 <221> característica_misc
- <222> (1) .. (1)
- <223> Xaa es Nle
- <220>
- <221> característica_misc
- 25 <222> (2) .. (7)
- <223> péptido cíclico
- <220>
- <221> característica_misc
- <222> (4) .. (4)
- 30 <223> Xaa es D-Phe
- <220>
- <221> característica_misc
- <222> (7) .. (7)

<223> Xaa es Dpr

<400> 21

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

<210> 22

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<220>

15 <221> característica_misc

<222> (2) .. (7)

<223> péptido cíclico

<220>

<221> característica_misc

20 <222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

<220>

<221> característica_misc

<222> (7) .. (7)

25 <223> Xaa es Dpr

<400> 22

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa
1 5

<210> 23

<211> 13

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es Nle

5 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (5) .. (10)
 <223> péptido cíclico
 <220>

10 <221> característica_misc
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 23

Ser	Tyr	Ser	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Gly	Pro	Val
1				5					10			

15 <210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

20 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es Nle

25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (5) .. (10)
 <223> péptido cíclico
 <220>

30 <221> característica_misc
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 24

	Ser	Tyr	Ser	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys
	1				5					10

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

10 <222> (3) .. (3)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (9)

15 <223> péptido cíclico

<220>

<221> característica_misc

<222> (6) .. (6)

<223> Xaa es D-Phe

20 <400> 25

	Tyr	Ser	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys
	1				5				

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

30 <222> (2) .. (2)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (3) .. (8)
 <223> péptido cíclico
 <220>
 <221> característica_misc

5 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 26

Ser Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
 1 5

<210> 27

10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial

15 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) .. (1)
 <223> Xaa es Nle
 <220>

20 <221> característica_misc
 <222> (2) .. (7)
 <223> péptido cíclico
 <220>
 <221> característica_misc

25 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es D-Phe
 <400> 27

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
 1 5

<210> 28

30 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

5 <223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (2) .. (7)

<223> péptido cíclico

10 <220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 28

15 **Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Gly**

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

25 <223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (2) .. (7)

<223> péptido cíclico

30 <220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 29

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Gly Pro
1 5

<210> 30

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Arifical

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> característica_misc

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

15 <222> (2) .. (7)

<223> péptido cíclico

<220>

<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)

20 <223> Xaa es D-Phe

<400> 30

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys Gly Pro Val
1 5 10

<210> 31

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> característica_misc

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa es Nle

<220>

<221> característica_misc

<222> (3) .. (8)

<223> péptido cíclico

<220>

5 <221> característica_misc

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 31

Ser	Xaa	Asp	His	Xaa	Arg	Trp	Lys	Gly	Pro	Val
1				5					10	

10 <210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <221> característica_misc

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa es D-Phe

<400> 32

His Xaa Arg Trp

20

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de alfa-MSH que es un derivado de alfa-MSH que exhibe actividad agonista para el receptor 1 de melanocortina (MC1R) para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico de las fotodermatosis que son causadas o exacerbadas por o asociadas con la exposición a UVR en un sujeto.
- 5 2. Uso de un análogo de alfa-MSH que es un derivado de alfa-MSH que exhibe actividad agonista para el receptor 1 de melanocortina (MC1R) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las fotodermatosis que son causadas o exacerbadas por o asociadas con la exposición a UVR en un sujeto.
- 3 El análogo de alfa-MSH para usar de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde el sujeto es un sujeto humano.
- 10 4. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es seleccionado de:
 - (a) compuestos de la fórmula: Ac-Ser-Tyr-Ser-M-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO:1) en donde M es Met, Nle o Lys; y
 - (b) compuestos de la fórmula:
- 15 R₁-W-X-Y-Z-R₂ (SEQ ID NO: 2) 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-;

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

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

R₂ es -NH₂; -Gly-NH₂; o -Gly-Lys-NH₂.
5. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es un análogo cíclico en donde existe una interacción intramolecular (1) entre el residuo de aminoácido en la posición 4 y un residuo de aminoácido en la posición 10 u 11, y/o (2) entre el residuo de aminoácido en la posición 5 y el residuo de aminoácido en la posición 10 u 11.
6. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de la reivindicación 5, en donde la interacción intramolecular es un enlace disulfuro u otro enlace covalente.
7. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es seleccionado del grupo que consiste en:

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂(SEQ ID NO: 3)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂(SEQ ID NO: 4)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 5)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro- Val-NH₂ (SEQ ID NO: 6)

- 35 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 9)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO: 11)

- 40 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO: 12)

Ac-Nle- Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO: 13)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH₂ (SEQ ID NO: 14)

Ac-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 15)

Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 16)

- 5 8. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es seleccionado del grupo que consiste en:

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 17)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 18)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 19)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH₂ (SEQ ID NO: 20)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH₂ (SEQ ID NO: 21)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 24)

Ac-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 25)

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 26)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 27)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-NH₂ (SEQ ID NO: 28)

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-NH₂ (SEQ ID NO: 29)

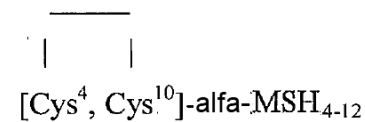
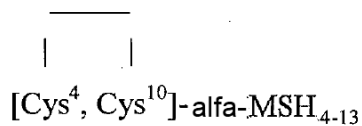
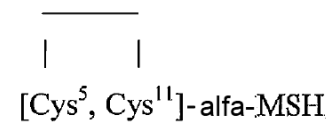
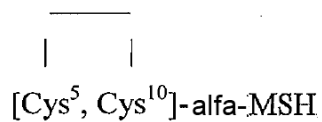
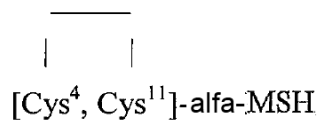
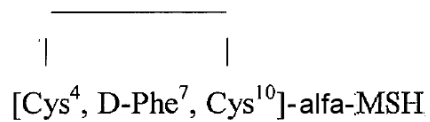
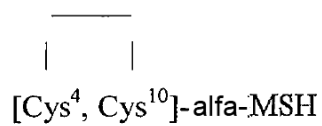
Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 30)

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH₂ (SEQ ID NO: 31)

9. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es

[D-Phe⁷]-alfa-MSH,

- 5 [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,
- 10 [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,
- 15 [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,
- 20 [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,
- 25 [Nle⁴, D-Phe⁷, D-Pro¹²]-alfa-MSH,
[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Val¹³]-alfa-MSH,



[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₀,

[Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,

[D-Phe⁷]-α-MSH₅₋₁₁

5 [Nle⁴, D-Tyr⁷]-α-MSH₄₋₁₁

[(pNO₂)D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁

[Tyr⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₀,

[Tyr⁴, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴]-α-MSH₄₋₁₁,

10 [Nle⁴, (pNO₂)D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁

[Nle⁴, D-His⁶]-α-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-His⁶, D-Phe⁷]-α-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-Arg⁸]-α-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-Trp⁹]-α-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₉, o

[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH₄₋₉.

10. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es

5 [Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₀,

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₁₁,

[Nle⁴, D-Phe⁷, D-Trp⁹]-alfa-MSH₄₋₁₁, o

[Nle⁴, D-Phe⁷]-alfa-MSH₄₋₉.

10 11. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es [Nle⁴, D-Phe⁷]-α-MSH.

12. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el análogo de alfa-MSH es un compuesto de la fórmula:

R₃-His-D-Phe-Arg-Trp-NH₂ (SEQ ID NO: 32)

en donde R₃ es Ac, n-pentadecanoilo o 4-enilbutirilo.

15 13. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-12, en donde el análogo de alfa-MSH se administra en un sistema de suministro de liberación sostenida y en donde el análogo de alfa-MSH se encapsula en una microcápsula, implante o varilla en una cantidad de 5 a 60 % en peso del sistema de suministro.

14. el análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-13, en donde el análogo de alfa-MSH se administra a un nivel que no supera los 100 ng/ml en el plasma del sujeto durante un período de al menos 24 horas.

20 15. El análogo de alfa-MSH para usar o el uso de las reivindicaciones 1-14, en donde la administración de alfa-MSH al sujeto es administración sistémica intermitente.

Figura 1

