

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 745**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/08</b>	(2009.01)
<b>C07K 14/68</b>	(2006.01)
<b>C07K 14/685</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/34</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2018 PCT/IB2018/050629**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018 WO18142318**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2018 E 18748798 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3573645**

54 Título: **Análogos de alfa-MSH utilizados en el tratamiento de Xeroderma Pigmentosum**

30 Prioridad:

**01.02.2017 EP 17154272**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2024**

73 Titular/es:

**VALLAURIX MC S.A.R.L. (100.0%)  
Le Grand Large 42 quai Jean-Charles Rey  
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

**WOLGEN, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 985 745 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

Análogos de alfa-MSH utilizados en el tratamiento de Xeroderma Pigmentosum

Campo técnico

5 La presente invención está dirigida a compuestos para uso en el tratamiento de un sujeto humano que padece una indicación médica particular.

Antecedentes de la invención

El Xeroderma Pigmentosum (XP) es un trastorno genético autosómico recesivo en el que la reparación del ADN (ácido desoxirribonucleico) es deficiente. Existe una necesidad clínica de mejorar el tratamiento de XP y de reducir sus síntomas y mejorar la calidad de vida de los sujetos con XP.

10 Resumen de la invención

Se han encontrado beneficios clínicos sorprendentes de los compuestos análogos de alfa-MSH en el tratamiento del Xeroderma Pigmentosum (XP). De acuerdo con ello, la presente invención se refiere a un compuesto análogo de alfa-MSH para su uso para mejorar la reparación del ADN en un sujeto que padece Xeroderma Pigmentosum (XP). De manera más general, la invención se refiere a un compuesto análogo de alfa-MSH para uso en el tratamiento de un sujeto humano que padece Xeroderma Pigmentosum (XP), en donde el compuesto tiene actividad agonista para el receptor del receptor de melanocortina-1 (MC1R). Específicamente, la presente invención está dirigida a su uso para mejorar la reparación del ADN inducida por la luz, en particular la reparación del ADN inducida por rayos ultravioleta (UV).

20 En una realización de la invención, el compuesto análogo de alfa-MSH tiene una estructura de fórmula: Ac - Nle - Glu - His- D-Phe - X - Trp - NH<sub>2</sub>, en donde X es homoArg o norArg, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la invención, el compuesto análogo de alfa-MSH tiene una estructura de fórmula: R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - Nle - Glu - His- D-Phe - X - Trp - NH<sub>2</sub> en donde:

25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son seleccionados independientemente entre metilo, etilo y propilo;  
n es de 1-4; y  
X es seleccionado entre Arg, norArg y homoArg,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la invención, el compuesto análogo de alfa-MSH es [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-alfa-MSH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Preferiblemente, el trastorno XP se selecciona del grupo A de complementación (XP-A), grupo B de complementación (XP-B), grupo C de complementación (XP-C), y grupo E de complementación (XPE) y F (XP-F) y variante tipo V (XPV). Generalmente, el trastorno XP se selecciona del grupo A de complementación (XP-A), grupo B de complementación (XP-B), grupo C de complementación (XP-C), grupo D de complementación (XP-D), grupo E de complementación (XP-E), grupo F de complementación (XP-F), grupo G de complementación (XP-G) y tipo de variante (XP-V).

35 Preferiblemente, el compuesto análogo de alfa-MSH es administrado en una composición que proporciona niveles en plasma del compuesto inferiores a 10 ng/ml durante al menos 1 día. Preferiblemente, el compuesto análogo de alfa-MSH es administrado en forma de una composición de liberación prolongada, preferiblemente un implante subcutáneo. Preferiblemente, la composición comprende de 4 a 20 mg del compuesto. Preferiblemente, la composición es administrada con una frecuencia de dosificación de entre 5 y 15 días. Preferiblemente, la composición es administrada al menos 3 veces consecutivas al sujeto.

45 El análogo de alfa-MSH de la invención se usa típicamente en un método para mejorar la reparación del ADN en un sujeto que padece Xeroderma Pigmentosum (XP) administrando a un sujeto el análogo de alfa-MSH con actividad agonista para el receptor MC1R. Generalmente, el análogo de alfa-MSH de la invención se usa en un método para tratar el Xeroderma Pigmentosum (XP) administrando a un sujeto un compuesto análogo de alfa-MSH con actividad agonista para el receptor MC1R.

Preferiblemente, el compuesto análogo de alfa-MSH es administrado a un sujeto humano con un intervalo entre administraciones posteriores del compuesto de entre 5 y 15 días. Además, el análogo de alfa-MSH de la invención es usado en la fabricación de un medicamento para mejorar la reparación del ADN en un sujeto que padece Xeroderma Pigmentosum (XP).

50 Se ha descubierto sorprendentemente que la invención proporciona un tratamiento eficaz pero seguro y conveniente de XP usando análogos de alfa-MSH, preferiblemente reduciendo al menos parcialmente uno o más de los síntomas

asociados con XP y, específicamente, la invención está dirigida a mejorar la radiación reparación del ADN inducida por UV.

Descripción detallada de la invención.

5 Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía de esta descripción deben ser interpretada como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

Para el propósito de esta invención, el tratamiento se define como el que abarca la prevención de un trastorno. Además, se define que el tratamiento abarca la reducción de los síntomas asociados con la enfermedad.

10 Para el propósito de esta invención, se utilizan las siguientes abreviaturas de ácidos nucleicos: Ala = alanina, Arg = arginina, Dab - ácido 2,4-diaminobutírico, Dpr = ácido 2,3-diaminopropiónico, Glu = ácido glutámico, Gly = glicina, His = histidina, HomoArg - homoarginina (una unidad -CH<sub>2</sub>- más en la cadena alquilo que Arg), norArg - norarginina (una unidad -CH<sub>2</sub> menos en la cadena alquilo que Arg), Lys = lisina, Met = metionina, Nle = norleucina, Orn = ornitina, Phe = fenilalanina, (pNO<sub>2</sub>) Phe = paranitrofenilalanina, Plg = fenilglicina, Pro = prolina, Ser = serina, Trp = triptófano, TrpFor = N1 formil-triptófano, Tyr = tirosina, Val = valina.

15 Para el propósito de esta invención, todos los péptidos están escritos con el extremo acilo terminal a la izquierda y el extremo amino terminal a la derecha; el prefijo "D" antes de un aminoácido designa la configuración del isómero D y, a menos que se indique específicamente de otro modo, todos los aminoácidos están en la configuración del isómero L. Todos los péptidos y derivados peptídicos son escritos con el extremo amino terminal acilado a la izquierda y el terminal carboxilo amidado a la derecha. Como se entenderá, el extremo amino terminal acilado puede ser sustituido por otro grupo de acuerdo con la invención pero la orientación de los péptidos y derivados peptídicos permanece igual. Siguiendo una convención común, el primer aminoácido de la izquierda está ubicado en la posición 1, por ejemplo, Nle (1) indica que Nle está ubicado en el extremo terminal en N (a la izquierda). HomoArg y norArg pueden ser denominados aminoácidos, aunque sean estrictamente derivados de aminoácidos. De la misma manera, los compuestos que comprenden grupos amonio cuaternario, homoArg, norArg y/u otros derivados de aminoácidos pueden ser denominados péptidos, incluso aunque sean estrictamente derivados peptídicos. Por consiguiente, el experto entenderá que la referencia en este documento a moléculas peptídicas (tales como hexapéptidos o análogos de alfa-MSH) incluye la referencia a derivados de las mismas.

20

25

Para el propósito de esta invención, sintético se define como no presente naturalmente en animales sino preparado por humanos. Por ejemplo, la hormona alfa-MSH queda fuera de la definición de sintética.

30 Para el propósito de esta invención, los análogos de alfa-MSH pueden ser usados como tales o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos preferidos de dichas sales son las sales de acetato, trifluoroacetato, sulfato y cloruro. La sal acetato es generalmente la más preferida.

35 Para el propósito de esta invención, se define la luz UV como luz con una longitud de onda de 10-400 nm. La invención está dirigida en particular al daño del ADN inducido por luz UV que comprende UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) y UV-C (100-280 nm).

40 De acuerdo con la invención, se ha descubierto sorprendentemente que los análogos de alfa-MSH son eficaces en el tratamiento de sujetos humanos que padecen Xeroderma Pigmentosum (XP). Para el propósito de esta invención, el término Xeroderma Pigmentosum se refiere a un trastorno genético autosómico recesivo de sujetos humanos, caracterizado por una sensibilidad extrema a los rayos UV. Los síntomas de XP generalmente ocurren en la infancia o la primera infancia e incluyen pecas en la piel expuesta al sol, piel seca y cambios en la pigmentación. Los sujetos que padecen XP son particularmente susceptibles a un mayor riesgo de sufrir diferentes tipos de cáncer y anomalías neurológicas. Sin desear estar atados a ninguna teoría, se cree que la capacidad de reparar daños en el ADN en sujetos con XP está comprometida y/o al menos parcialmente inhabilitada.

45 Se han identificado al menos ocho formas hereditarias de XP con base en los genes, incluido el grupo A de complementación (XP-A), el grupo B de complementación (XP-B), el grupo C de complementación (XP-C), el grupo D de complementación (XP-D), grupo E de complementación (XP-E), grupo F de complementación (XP-F), grupo G de complementación (XP-G) y tipo variante (XP-V).

50 De acuerdo con ello, la invención se refiere al tratamiento del grupo A de complementación (XP-A). La invención se refiere además al tratamiento del grupo B de complementación (XP-B). La invención se refiere además al tratamiento del grupo C de complementación (XP-C). La invención se refiere además al tratamiento del grupo D de complementación (XP-D). La invención se refiere además al tratamiento del grupo E de complementación (XP-E). La invención se refiere además al tratamiento del grupo F de complementación (XP-F). La invención se refiere además al tratamiento del grupo G de complementación (XP-G). Y la invención se refiere además al tratamiento del tipo variante (XP-V). En particular, la invención se dirige preferiblemente al tratamiento del grupo A de complementación (XP-A), el grupo B de complementación (XP-B), el grupo C de complementación (XP-C) y el grupo F de complementación (XP-F).

55

La presente invención se refiere al uso de compuestos análogos de alfa-MSH, en donde el compuesto tiene preferiblemente actividad agonista para el receptor MC1R. En la técnica se han descrito diferentes compuestos análogos de alfa-MSH y han sido propuestos para diversos fines. Por ejemplo, el documento WO2016/066700 discute el uso de bajos niveles en plasma de análogos de alfa-MSH. El documento WO2012/107592 describe análogos de alfa-MSH para la fotoprotección de la piel y mejorar la reparación del daño del ADN en mamíferos normales. El documento WO2009/118191 discute el uso de análogos de alfa-MSH en el vitiligo. El documento WO2008/025074 se refiere al uso de análogos de alfa-MSH en sujetos inmunocomprometidos. El documento WO2008/025094 describe el uso de análogos de alfa-MSH en pacientes que padecen fotodermatitis y no hace referencia a la reparación del ADN. El documento WO2005/048967 está dirigido al uso de análogos de alfa-MSH en sujetos con variantes de MC1R. El documento WO2012/131090 sólo propone teóricamente (y no practica ni ejemplifica) el bronceado de pacientes con XP con agonistas de MC1R en combinación con luz. A pesar del uso de protector solar, dicha luz expone a los pacientes con XP a rayos UV adicionales, lo que en realidad aumenta el daño al ADN. Los documentos WO2007/123699, WO2011/063366, y WO2011/063367 divulgan únicamente los efectos de pigmentación de los análogos de alfa-MSH. El documento US2011/0275657 se refiere a la pigmentación a través de los receptores mC1R en los melanocitos. El documento WO2010/052253 sólo se refiere a la síntesis de melanina en los melanocitos. El documento WO2013/001030 se refiere a trastornos de pigmentación. El artículo de Liang Dong y otros sobre "Melanocyte-stimulating hormone directly enhances UV-induced DNA repair in keratinocytes by a xeroderma pigmentosum group A-dependent mechanism" (ver Cancer research, AACR, Filadelfia, EE. UU., PA, vol. 70, N.º 9, mayo de 2010 (2010-05), páginas 3547-3556) discute el efecto de alfa-MSH en la reparación del ADN en sujetos sanos. La discusión menciona que [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-alfa MSH es una molécula inductora de pigmentos que tiene capacidades de bronceado sin sol y de reducción del daño solar.

El artículo de Zalfa A., Abdel-Malek et al sobre "alpha-MSH tripeptide analogs activate the melanocortin 1 receptor and reduce UV-induced DNA damage" (Pigment & melanoma research, vol 22, No 5, 1 de octubre de 1999, páginas 635-644) analiza en general el efecto de los tripéptidos sobre el daño del ADN inducido por los rayos UV. El documento EP308818 divulga hexapéptidos análogos de homo y nor-Arg alfa-MSH para uso en trastornos de la piel.

De acuerdo con la presente invención se prefiere administrar sistémicamente el compuesto análogo de alfa-MSH de la invención. Preferiblemente, el compuesto análogo de alfa-MSH es administrado mediante administración transdérmica o cutánea, y más preferiblemente mediante administración subcutánea. La administración sistémica preferida del análogo de alfa-MSH de la invención ocurre mediante una inyección, más preferiblemente mediante un implante inyectado por vía subcutánea. La administración sistémica preferida ocurre mediante una composición de liberación controlada, como se define a continuación.

De acuerdo con la invención, el sujeto que padece XP es expuesto preferiblemente al análogo de alfa-MSH a un nivel en plasma sanguíneo de al menos 0,01 ng/ml, más preferiblemente al menos 0,1 ng/ml, lo más preferiblemente al menos 1 ng/ml y preferiblemente a como máximo 20 ng/ml, más preferiblemente como máximo 15 ng/ml, lo más preferiblemente como máximo 10 ng/ml. Preferiblemente, la exposición del sujeto con XP al análogo de alfa-MSH de la composición de la invención ocurre durante al menos 1 día, más preferiblemente al menos 2 días, más preferiblemente al menos 5 días. Preferiblemente, el sujeto con XP es expuesto posteriormente de manera continua al análogo de alfa-MSH, más preferiblemente hasta 1 año, o hasta 6 meses. Preferiblemente, los niveles en plasma se mantienen durante al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 días. En una realización, el sujeto con XP está expuesto preferiblemente durante como máximo 60 días, más preferiblemente como máximo 40 días, lo más preferiblemente como máximo 20 días y particularmente preferido durante como máximo 10 días, por ejemplo hasta 7 días o hasta 10 días. Preferiblemente, estos niveles en plasma sanguíneo del análogo de alfa-MSH son alcanzados después de, preferiblemente dentro de 1 día de la administración del análogo de alfa-MSH. De acuerdo con un tratamiento preferido de la invención, el análogo de alfa-MSH es administrado al menos 2 veces al sujeto, más preferiblemente al menos 3 veces, lo más preferiblemente al menos 5 veces y por ejemplo hasta 20 veces, en donde cada composición suministra la exposición mencionada anteriormente. Preferiblemente, la dosificación es consecutiva. En una realización preferida, se administra un implante subcutáneo de afamelanotida cada 5 días para mantener niveles en plasma que no superen los 10 ng/ml en el sujeto. Un implante preferido tiene una fuerza de 16 mg. Como entenderá un experto en la técnica, después de la liberación inicial del análogo de alfa-MSH de la composición del fármaco y la absorción por parte del sujeto en el plasma sanguíneo, el análogo de alfa-MSH estará presente en el plasma sanguíneo del sujeto en el nivel y el periodo de tiempo indicado. Posteriormente se administra la siguiente dosis. Los niveles de dosis, los niveles plasmáticos y las frecuencias de dosis pueden variar y cada uno de ellos está preferiblemente -independientemente- dentro de los intervalos de exposición indicados anteriormente. Por lo tanto, el análogo de alfa-MSH es administrado en una composición y en una cantidad que da como resultado los niveles en plasma sanguíneo con el tiempo, como se indica. De acuerdo con ello, el sujeto humano es sometido a los niveles en plasma sanguíneo indicados. Se entenderá que para el propósito de la invención, los intervalos son separados y subsiguientes, y no se superponen.

De acuerdo con un aspecto, la invención se dirige a compuestos análogos de alfa-MSH. El término "análogo de alfa-MSH", como se usa en el presente documento, se define como un derivado de alfa-MSH que exhibe actividad agonista para el receptor de melanocortina-1 (MC1R), el receptor al que se une alfa-MSH para iniciar la producción de melanina dentro de un melanocito. Preferiblemente, el compuesto análogo de alfa-MSH de la invención es una molécula sintética. Dichos análogos de alfa-MSH incluyen derivados en los que (i) uno o más residuos de aminoácidos son eliminados de la molécula de alfa-MSH nativa en el extremo terminal en N, el extremo terminal en C o ambos; y/o (ii) uno o más residuos de aminoácidos de la molécula de alfa-MSH nativa son reemplazados por otro residuo de

aminoácido natural, no natural o sintético; y/o (iii) se forma una interacción intramolecular como un derivado cíclico. Se han sintetizado varios derivados de alfa-MSH. En un aspecto de la presente invención, se pueden utilizar aquí los análogos de alfa-MSH descritos en los documentos de patente estadounidenses N° 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 N° 597630 y 618733.

5 En un aspecto de la invención, el análogo de alfa-MSH es seleccionado del grupo que consiste en:

(a) compuestos de la fórmula:

Ac-Ser-Tyr-Ser-M-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>

en donde M es Met, Nle o Lys; y

(b) compuestos de la fórmula:

10 R<sub>1</sub>-WXYZR<sub>2</sub>

en donde

R<sub>1</sub> está ausente, n-pentadecanoilo, Ac, 4-fenilbutirilo, Ac-Gly-, Ac-Met-Glu, Ac-Nle-Glu- o Ac-Tyr-Glu-;

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

15 X es -Phe-, -D-Phe-, -Tyr-, -D-Tyr- o -(pNO<sub>2</sub>)D- Phe<sup>7</sup>-;

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

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

R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>, -Gly-NH<sub>2</sub>; o-Gly-Lys-NH<sub>2</sub>, como se divulga en la patente australiana N° 597630.

En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH puede ser un análogo lineal como se divulga en el documento de EE. UU. 5674,839, y ser seleccionado del grupo formado por:

20 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH<sub>2</sub>,

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH<sub>2</sub>,

25 Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH<sub>2</sub>,

30 Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH<sub>2</sub>,

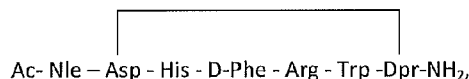
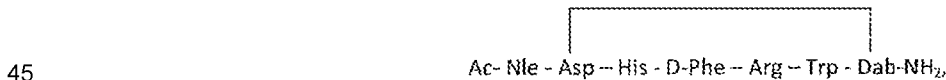
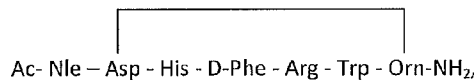
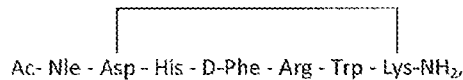
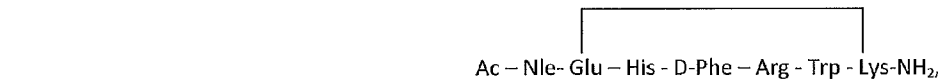
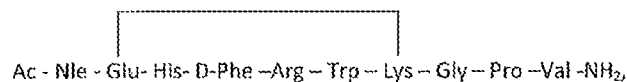
Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH<sub>2</sub>,

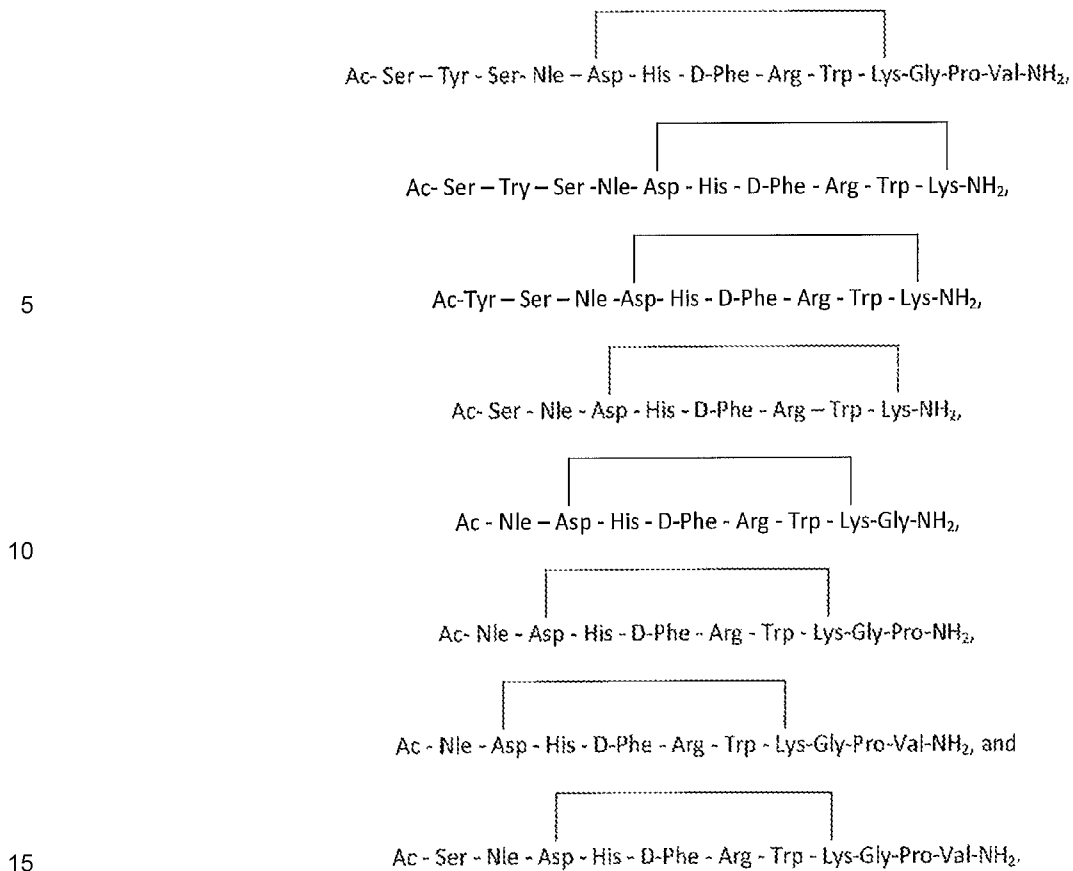
Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH<sub>2</sub>,

Ac-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH<sub>2</sub>, y

Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH<sub>2</sub>.

35 En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH también puede ser un análogo cíclico como se describe en el documento de EE. UU. N° 5,674,839, seleccionado del grupo que consiste en por:

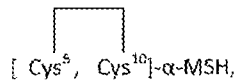
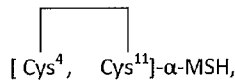




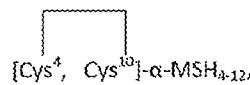
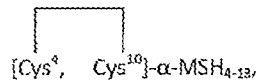
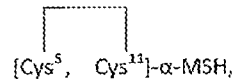
En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en:

- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- [D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Ser<sup>1</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Tyr<sup>2</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Ser<sup>3</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Met<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Glu<sup>5</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-His<sup>6</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Phe<sup>7</sup>, D-Arg<sup>8</sup>]-α-MSH,
  - [D-Phe<sup>7</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH,
  - [D-Phe<sup>7</sup>, D-Lys<sup>11</sup>]-α-MSH,
  - [D-Phe<sup>7</sup>, D-Pro<sup>12</sup>]-α-MSH,
  - [D-Phe<sup>7</sup>, D-Val<sup>13</sup>]-α-MSH,
  - [D-Ser<sup>1</sup>, Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Tyr<sup>2</sup>, Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [D-Ser<sup>3</sup>, Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Glu<sup>5</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-His<sup>6</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>, D-Arg<sup>8</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>, D-Lys<sup>11</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>, D-Pro<sup>12</sup>]-α-MSH,
  - [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>, D-Val<sup>13</sup>]-α-MSH,





5

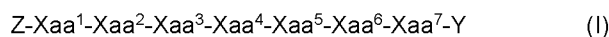


- 10 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-10</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>5-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup> Nle<sup>4</sup>, D-Tyr<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [(pNO<sub>2</sub>)D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 15 [Tyr<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-10</sub>,  
 [Tyr<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, (pNO<sub>2</sub>)D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D-His<sup>6</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 20 [Nle<sup>4</sup>, D- His<sup>6</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D-Arg<sup>9</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-9</sub>, y  
 25 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH<sub>4-9</sub>.

Los análogos preferidos de alfa-MSH de ellos son seleccionados de entre el grupo que consiste en:

- [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-10</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>,  
 [Nle<sup>4</sup>, D- Phe<sup>7</sup>, D-Trp<sup>9</sup>]-α-MSH<sub>4-11</sub>, y  
 30 [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH<sub>4-9</sub>.

En otro aspecto, el análogo de alfa-MSH es un péptido cíclico de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 35 Z es H o un grupo terminal en N en donde el grupo terminal en N es preferiblemente un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>17</sub>, en donde el C<sub>4</sub> a C<sub>17</sub> comprende un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, aril o alquilarilo, una cadena alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>17</sub> lineal o ramificada, arilo, heteroarilo, alqueno, alquenido, o aralquilo o una cadena alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>17</sub> lineal o ramificada, arilo, heteroarilo, alqueno, alquenido, o aralquilo acilada en N y más preferiblemente es un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>;

- 40 Xaa<sup>1</sup> está presente opcionalmente, y si está presente es de uno a tres residuos de aminoácidos de isómero L o D, y preferiblemente un amino con una cadena lateral que incluye un alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, aril o heteroarilo, y más preferiblemente es un isómero L o D de Nle;

- Xaa<sup>2</sup> y Xaa<sup>6</sup> son aminoácidos con isómero L o D en donde las cadenas laterales de los mismos comprenden un puente cíclico, y, preferiblemente, uno de Xaa<sup>2</sup> y Xaa<sup>6</sup> es un isómero L o D de Asp, hGlu o Glu y el otro de Xaa<sup>2</sup> y Xaa<sup>6</sup> es un isómero L o D de Lys, Orn, Dab o Dap o, en un aspecto alternativo preferido, Xaa<sup>2</sup> y Xaa<sup>6</sup> son cada uno Cys, D-Cys, Pen o D-Pen;

- Xaa<sup>3</sup> es Pro-L o -D, sustituido opcionalmente con hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo, -O-alquilo, arilo, alquil-arilo, alquil-O-arilo, alquil-O-alquil-arilo, o -O-arilo, o Xaa<sup>3</sup> es un isómero L o D de un aminoácido con una cadena lateral que incluye por lo menos una amina primaria, amina secundaria, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, éter, sulfuro, carboxilo y preferiblemente es un isómero L o D de His;

50

5 Xaa<sup>4</sup> es un isómero L o D de aminoácido con una cadena lateral que incluye fenilo, naftilo o piridilo, opcionalmente en donde el anillo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)tio, arilo, ariloxi, nitro, nitrilo, sulfonamida, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxilo, carboxi, y alcoxi-carbonilo, y es preferiblemente D-Phe, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)tio, arilo, ariloxi, nitro, nitrilo, sulfonamida, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxilo, carboxi, and alcoxi-carbonilo;

10 Xaa<sup>5</sup> es Pro-L o -D o un isómero L o D de aminoácido con una cadena lateral que incluye por lo menos una amina primaria, amina secundaria, guanidina, urea, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, o éter y preferiblemente es un isómero L o D de Arg, Lys, Orn, Dab o Dap;

15 Xaa<sup>7</sup> está presente opcionalmente, y si está presente es de uno a tres residuos de isómero L o D de aminoácido, y preferiblemente es un aminoácido con una cadena lateral que incluye por lo menos un arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de anillo, cuando está presente uno o más sustituyentes, son los mismos o diferente si son independientemente hidroxilo, halógeno, sulfonamida, alquilo, -O-alquilo, arilo, o -O-arilo, y más preferiblemente es un isómero L o D de Trp, Nal 1 o Nal 2; y

Y es un grupo terminal en C y en otro aspecto preferiblemente es un hidroxilo, una amina, o una amida sustituido con una o dos cadenas alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>17</sub> lineales, ramificadas, cicloalquilo, arilo, alquil cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, alqueno, alqueno, o aralquilo.

20 Son análogos de alfa-MSH cíclicos preferidos Ac-Nle-ciclo(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub> y Ac-Nle-ciclo(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>.

25 De acuerdo con este aspecto y además de los aminoácidos definidos anteriormente, los aminoácidos se definen en el documento US2013/0296256 páginas 5 y 6. Además, los términos "aminoácido α,α-disustituido", "aminoácido sustituido en N", "alcano", "alqueno", "alqueno", "alquilo", "alquino", "arilo", "aralquilo", "alifático", "acilo", "acilado", "cadena omega amino alifática", "heteroarilo", "amida", "imida", "amina", "nitrilo" y "halógeno" se definen en las páginas 6 y 7 del mismo.

30 En un aspecto adicional de la invención, el compuesto análogo de alfa-MSH es un derivado de alfa-MSH que exhibe actividad agonista para el receptor de melanocortina-1 (MC1R), el receptor al que se une alfa-MSH para iniciar la producción de melanina dentro de un melanocito, en donde el análogo de alfa-MSH comprende un grupo amonio cuaternario en el armazón. El grupo amonio cuaternario (que está unido al análogo de alfa-MSH) tiene preferiblemente tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, etilo y propilo. Preferiblemente, el grupo amonio cargado positivamente está unido al armazón del análogo de alfa-MSH con un grupo intermedio -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO- en donde n = 1-4, preferiblemente 1-3 y más preferiblemente 1 o 3. Para el propósito de la invención, el grupo intermedio -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO- forma parte del grupo amonio cuaternario. Preferiblemente, el análogo de alfa-MSH (que está unido al grupo amonio cuaternario) es un hexapéptido. Preferiblemente, el hexapéptido comprende las siguientes 6 unidades: 35 Nle-Glu-His-D-Phe-X-Trp-NH<sub>2</sub> en donde X se selecciona de Arg, HomoArg y/o NorArg, preferiblemente Arg u homoArg, proporcionando al compuesto beneficios adicionales que incluyen mayor eficacia y preparación eficiente, con alto rendimiento y/o alta pureza. La selección de homoArg proporciona otros beneficios preferidos, que incluyen menos susceptibilidad a la degradación, mayor eficacia, más estabilidad y un método de preparación de alto rendimiento.

40 El compuesto análogo de alfa-MSH tiene preferiblemente la estructura de fórmula: R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - Nle - Glu - His - D-Phe - X - Trp - NH<sub>2</sub> en donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son seleccionados independientemente de entre metilo, etilo y propilo;

n es de 1-4; y

X es seleccionado de entre Arg, norArg y homoArg,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Un compuesto preferido es (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N-CH<sub>2</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto preferido es (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto preferido es (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N-CH<sub>2</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-homoArg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto preferido es (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-homoArg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto preferido es (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N-CH<sub>2</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-norArg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto preferido es (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-norArg-Trp-NH<sub>2</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un aspecto adicional del aspecto, el compuesto análogo de alfa-MSH tiene la estructura de fórmula Ac - Nle - Glu - His - D-Phe - X - Trp - NH<sub>2</sub>, en donde X Es homoArg o norArg, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 De acuerdo con la presente invención, el análogo de alfa-MSH más preferido es [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-alfa-MSH. Este compuesto preferido es denominado a veces como NDP-MSH. También es conocido genéricamente como afamelanotida, que está disponible como composición para implantes con la marca comercial SCENESSE.<sup>®</sup>

Preferiblemente, el análogo de alfa-MSH se administra en una composición. Preferiblemente, la composición es una composición de liberación controlada, lo que da como resultado una exposición más prolongada y/o más controlada del cuerpo al fármaco. Lo más preferiblemente, la composición es un implante. En una realización preferida, el análogo de alfa-MSH es administrado en una composición de liberación prolongada tal como se describe en el documento US2008305152 (equivalente al documento WO2006/012667).

La composición comprende preferiblemente al menos 1 mg del análogo de alfa-MSH, más preferiblemente al menos 4 mg, lo más preferiblemente al menos 5 mg, particularmente preferido al menos 10 mg y preferiblemente como máximo 30 mg, más preferiblemente como máximo 25 mg del análogo de alfa-MSH. Las cantidades particularmente preferidas son 20 mg o 16 mg del análogo de alfa-MSH, de los cuales se prefiere al máximo 16 mg del análogo de alfa-MSH.

Preferiblemente, la composición comprende una composición de liberación controlada. En un aspecto de acuerdo con la presente invención, el implante (o barra) comprende un polímero biodegradable, en donde el análogo de alfa-MSH está incrustado dentro del implante. En un aspecto, el análogo de alfa-MSH está encapsulado en un implante compuesto de poli-(lactida-co-glicolida), poli-(lactida), poli-(glicolida) o una mezcla de los mismos. Los polímeros de lactida/glicolida para composiciones de administración de fármacos son elaborados normalmente mediante polimerización en estado fundido a través de la apertura del anillo de monómeros de lactida y glicolida. Algunos polímeros están disponibles con o sin grupos terminales de ácido carboxílico. Cuando el grupo terminal de la poli-(lactida-co-glicolida), poli-(lactida) o poli-(glicolida) no es un ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, entonces el polímero resultante es denominado en el presente documento como bloqueado o protegido. A la inversa, el polímero no bloqueado tiene un grupo carboxílico terminal. En un aspecto, se usan polímeros lineales de lactida/glicolida; sin embargo, también se pueden utilizar polímeros estrella. En ciertos aspectos, se pueden usar polímeros de alto peso molecular para dispositivos médicos, por ejemplo, para cumplir requisitos de resistencia. La porción lactida del polímero tiene un carbono asimétrico. Están disponibles comercialmente polímeros DL racémicos, L y D. Los polímeros L son más cristalinos y se reabsorben más lentamente que los polímeros DL. Además de los copolímeros que comprenden glicolida y DL-lactida o L-lactida, están disponibles copolímeros de L-lactida y DL-lactida. Además, están disponibles homopolímeros de lactida o glicolida. En el caso de que el polímero biodegradable sea poli-(lactida-co-glicolida), poli-(lactida) o poli-(glicolida), la cantidad de lactida y glicolida en el polímero puede variar. En un aspecto, el polímero biodegradable contiene de 0 a 100 % en moles, de 40 a 100 % en moles, de 50 a 100 % en moles, de 60 a 100 % en moles, de 70 a 100 % en moles o de 80 a 100 % en moles de 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 glicolida, en donde la cantidad de lactida y glicolida es 100 % en moles. En un aspecto, el polímero biodegradable puede ser poli-(lactida), poli-(lactida-co-glicolida) 85:15, poli-(lactida-co-glicolida) 75:25 o poli-(lactida-co-glicolida) 65:35, donde las proporciones son proporciones molares. En un aspecto, cuando el polímero biodegradable es poli-(lactida-co-glicolida), poli-(lactida) o poli-(glicolida), 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 medido en cloroformo a una concentración de 0.5 g/dl a 30 °C.

El implante comprende preferiblemente un análogo de alfa-MSH en una cantidad de 5 % a 60 %, más preferiblemente de 10 % a 50 %, lo más preferiblemente de 15 % a 40 %, y de manera particularmente preferida de 15% a 30% en peso del implante. Los implantes preferidos son descritos en el documento US2008/0305152. Un implante preferido que comprende afamelanotida está disponible en los mercados italiano y suizo con el nombre de SCENESSE®.

Se pueden encapsular o incorporar otros componentes farmacéuticamente aceptables en la composición o en el implante, en combinación con el análogo de alfa-MSH. Por ejemplo, el componente farmacéuticamente aceptable puede incluir un ácido graso, un azúcar, una sal, un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol, una proteína, polisacárido o carboximetilcelulosa, un tensioactivo, un plastificante, un agente porosígeno de alto o bajo peso molecular, tal como un polímero o una sal o azúcar, o un compuesto hidrófobo de bajo peso molecular tal como colesterol o una cera.

#### Ejemplo

XP es una enfermedad que se puede clasificar en ocho grupos XP-A a XP-G de complementación, así como en la variante XP (XP-V). La causa de XP es una mutación en la codificación genética, que conduce a la síntesis de proteínas XP diferentes y disfuncionales de estructura diferente. Si bien no se comprenden completamente los detalles del funcionamiento de estas diferentes proteínas XP en sujetos que padecen XP, las diferencias tienen un efecto clínico dramático en la capacidad de reparación del ADN, lo que provoca un alto daño en el ADN, cáncer de piel y muerte a una edad temprana.

A pesar del alto nivel de daño en el ADN que ocurre en los pacientes con XP, se notó que los pacientes con XP tienen una capacidad de reparación del ADN restante baja o muy baja. Además, se notó que dicha actividad residual, sin embargo, significa que los complejos y vías en los pacientes con XP están al menos parcialmente intactos. Con base en estos conocimientos y, a pesar de que la proteína XP en pacientes con XP tiene una estructura diferente con disfuncionalidad asociada, se notó no sólo que estas diferentes proteínas XP todavía están siendo reclutadas para complejos utilizados en las vías de reparación del ADN, sino también, y de modo importante, que la administración de los agonistas de MC1R de acuerdo con la invención en pacientes con XP mejora aún más dicho reclutamiento de factores - incluidas las diferentes proteínas XP - para estos complejos. Además, nos dimos cuenta de que los análogos

5 de alfa-MSH de la invención, como agonistas de MC1R, a menudo se asocian mejor con diversas variantes alélicas del receptor MC1R asociadas con la reparación del ADN en comparación con los niveles naturales de alfa-MSH, lo que hace que el reclutamiento posterior del factor y la reparación del ADN sean más eficaces en pacientes con XP. También se notó que la exposición del paciente con XP a compuestos análogos de alfa-MSH durante períodos más prolongados mejora aún más el reclutamiento de factores y la posterior reparación del ADN. Se concluyó que el uso de compuestos análogos de alfa-MSH de la invención en pacientes con XP conduce a una capacidad mejorada de reparación del ADN, lo que reduce el riesgo de cáncer en pacientes con XP, particularmente en comparación con alfa-MSH en niveles naturales.

10 Lo anterior muestra que los compuestos análogos de alfa-MSH son adecuados y pueden usarse con éxito para la reparación del ADN en pacientes con XP, lo cual confirma el siguiente ensayo clínico: Los sujetos diagnosticados con XP de acuerdo con los síntomas clínicos y el genotipo son asignados a uno de los 8 subgrupos de XP, que incluyen al menos XP-A, XP-B, XP-C, XP-E, XP-F y XP-V. A los sujetos se les administran implantes de afamelanotida (SCENESSE®) que se mantiene en niveles en plasma superiores a cero, pero no superiores a 10 ng/ml. Los implantes son administrados regularmente cada 5 días para mantener niveles en plasma que no excedan los 10 ng/ml durante períodos de al menos 10, 20, 30, 40, 50 y 60 días. Las biopsias de piel son tomadas de acuerdo con el método preferido descrito en la referencia (referencia bibliográfica 1): Dreze M, Calkins AS, Ga'licza J, Echelman DJ, Schnorenberg MR, et al. (2014) "Monitoring Repair of UV-induced 6-4-Photoproducts with a Purified DDB2 Protein Complex". PLoS ONE 9(1): e85896. doi:10.1371/journal.pone.0085896. Las biopsias son tomadas antes (comparación), durante y después de los períodos de exposición a afamelanotida. Las biopsias son utilizadas para determinar la concentración de fotoproductos y dímeros, como 6,4 CPD y 8-oxoguanina. En la referencia (referencia bibliográfica 2). McCready S. (2014), "An Immunoassay for Measuring Repair of UV Photoproducts". En: Keohavong P., Grant S. (eds) Molecular Toxicology Protocols. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol 1105. Humana Press, Totowa, NJ se describe un método preferido.

25 Los métodos son útiles para medir la reparación del ADN genómico total y se cree que son lo suficientemente sensibles para medir la reparación del daño inducido por la luz y la radiación ultravioleta. La reparación del material genómico se confirmará después de la administración de afamelanotida (en comparación con antes de la administración) y mostrará los efectos beneficiosos positivos e inesperados de la afamelanotida en la reparación del ADN en sujetos que padecen XP.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto análogo de alfa-MSH con actividad agonista para el receptor MC1R para su uso en la mejora de la reparación del ADN en un sujeto que padece Xeroderma Pigmentosum (XP).
- 5 2. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con la reivindicación 1, para mejorar la capacidad de reparación del daño del ADN inducido por rayos UV en un sujeto que padece XP, un trastorno genético autosómico recesivo en el que la reparación del ADN es deficiente.
3. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para reducir al menos parcialmente uno o más de los síntomas de XP.
- 10 4. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula:  
Ac - Nle - Glu - His - D-Phe - X - Trp - NH<sub>2</sub>, en donde X es homoArg o norArg, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 5. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula:  
R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-Nle-Glu-His-D-Phe-X-Trp-NH<sub>2</sub> en donde:  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, y propilo;  
n es de 1-4; y  
X se selecciona entre Arg, norArg y homoArg,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 6. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto es [Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]-alfa-MSH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 7. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el sujeto padece XP seleccionado del grupo A de complementación (XP-A), grupo B de complementación (XP-B), grupo C de complementación (XP-C), grupo E de complementación (XP-E) y grupo F de complementación (XP-F) y variante tipo V (XPV).
8. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto es administrado en una composición que proporciona niveles del compuesto en plasma inferiores a 10 ng/ml durante al menos 1 día.
- 30 9. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el compuesto se administra en una composición de liberación prolongada.
10. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la composición comprende de 4 a 20 mg del análogo de alfa-MSH.
11. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde la composición es administrada con una frecuencia de dosificación de entre 5 y 15 días.
- 35 12. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde la composición es administrada al sujeto al menos 3 veces consecutivas.
13. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el sujeto es un sujeto humano.
- 40 14. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el sujeto padece XP-C.
15. Compuesto análogo de alfa-MSH para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el sujeto padece XP-V.