



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 018**

(51) Int. Cl.:
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04714847 .3**
(96) Fecha de presentación : **26.02.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1596879**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

(54) Título: **Uso de compuestos de kahalalida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.**

(30) Prioridad: **26.02.2003 GB 0304367**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

(73) Titular/es: **PHARMA MAR, S.A.U.**
Polígono Industrial La Mina-Norte
Avda. de Los Reyes, 1
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

(72) Inventor/es: **Izquierdo Delso, Miguel Ángel**

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Uso de compuestos de kahalalida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Uso de compuestos de kahalalida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La psoriasis es un trastorno cutáneo escamoso e inflamatorio remitente-recidivante influenciado genéticamente crónico que afecta de 1 a 3% de la población mundial. Se caracteriza por pápulas eritematosas delimitadas claramente y placas redondeadas, cubiertas por escamas micáceas plateadas. Las lesiones cutáneas de la psoriasis son variablemente pruríticas. Hay varios tipos de psoriasis, incluyendo las variantes de placas, pustular, en gotas y artrítica. No hay actualmente cura para la psoriasis, sino solo terapia supresora (Greaves y Weinstein, 1995, Drug Therapy, 332: 581-588).

- 15 La enfermedad aparece en dos edades diferentes. La presentación patológica prematura (tipo 1), con un pico a entre 15 y 35 años de edad, es la más frecuente y está normalmente asociada a antecedentes familiares. La presentación patológica tardía (tipo 2) se presenta con un pico a edades entre 55 y 60 años.

- 20 No se conoce qué causa la psoriasis, aunque hay evidencia de una predisposición genética y una etiología autoinmunitaria. El inicio puede desencadenarse por infecciones sistémicas tales como amigdalitis estreptocócica, lesión cutánea, vacunaciones y ciertas medicaciones orales tales como esteroides.

Posteriormente, se cree que el sistema inmunitario induce la inflamación y reproducción excesiva de células cutáneas, que puede exacerbarse por factores adicionales tales como el estrés y la dieta.

- 25 El objetivo de los tratamientos actuales ha sido reducir la gravedad y extensión de la psoriasis hasta un punto en que ya no interfiera sustancialmente con la ocupación, bienestar o vida social del paciente. El tratamiento inicial para psoriasis en placas estable de cualquier gravedad es tópico. En pacientes en que está afectada más de un 20% de la piel, sin embargo, el tratamiento tópico solo puede ser impracticable y puede estar indicada también terapia sistémica al inicio.

- 30 El tratamiento tópico de la psoriasis en placas incorpora el uso de emolientes, agentes queratolíticos, alquitrán de hulla, antralina, corticosteroides de potencia media a alta y calpotrieno. Todos estos tratamientos tienen una eficacia variable, no consiguen prevenir las frecuentes recidivas de la enfermedad, exhiben efectos secundarios y plantean problemas cosméticos a su vez. El uso de esteroides puede conducir también a resistencia, volviendo ineficaz el posterior tratamiento con esteroides. Por ejemplo, el documento US 4.853.388 describe el uso de agentes citotóxicos y antimetabolitos, tales como 5-fluorouracilo, en el tratamiento de psoriasis mediante administración tópica.

- 35 El tratamiento sistémico se ha usado en pacientes con psoriasis física, social o económicamente incapacitante que no ha respondido al tratamiento tópico. Las elecciones hasta la fecha han sido fototerapia o terapia farmacológica sistémica. En general, el tratamiento sistémico ha empleado fototerapia con irradiación ultravioleta B, fotoquimioterapia que combina el fármaco fotosensibilizante metoxsaleno con fototerapia ultravioleta A (PUVA), metotrexato, etretinato, corticosteroides sistémicos y ciclosporina. Cada uno de estos tratamientos sistémicos tiene una eficacia variable y efectos secundarios indeseados, y algunos de ellos son muy tóxicos y presentan frecuentes recidivas de la enfermedad. Por ejemplo, el uso a largo plazo de fototerapias puede envejecer prematuramente la piel y aumentar la incidencia de cánceres de piel. El uso de metotrexato requiere una monitorización cuidadosa para evitar daño hepático. Véase, por ejemplo, Boffa y col., Clin. Exp. Dermatology, 1996, 21, p399-408, que proporcionan una revisión del uso de metotrexato como agente antipsoriásico. En particular, esta revisión debate el mecanismo de acción del metotrexato junto con los efectos secundarios asociados al uso de este compuesto en tratamiento. El uso de retinoides orales debe controlarse cuidadosamente en mujeres debido al potencial de defectos de nacimiento graves. Este riesgo se extiende durante años después de que el uso del fármaco haya terminado. La ciclosporina, un inmunosupresor, está reservada para pacientes en que han fallado otros tratamientos internos, o para los que los otros tratamientos internos están contraindicados. Se ha encontrado también que la rotación entre terapias y las combinaciones de medicaciones tópicas con fototerapias son regímenes útiles en el tratamiento de la psoriasis.

- 55 En consecuencia, existe actualmente la necesidad urgente de un tratamiento eficaz de la psoriasis que evite las desventajas asociadas a los tratamientos tópicos o sistémicos actualmente disponibles, con perfiles mejorados de eficacia, seguridad y efectos secundarios.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un tratamiento eficaz de la psoriasis que muestre beneficio clínico.

En particular, es un objeto de la invención proporcionar dosificaciones y programas de compuestos que puedan usarse para terapia de psoriasis en seres humanos, evitando toxicidades y manteniendo los efectos deseados.

Es aún otro objeto de la invención proporcionar nuevos productos para administración en el tratamiento de la psoriasis.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha desarrollado un procedimiento para tratar un mamífero que padece enfermedad cutánea con compuestos de kahalalida, en particular kahalalida F, evitando la toxicidad y conduciendo a una mejora clínica.

Los compuestos de kahalalida son péptidos aislados de una especie marina de molusco herbívoro de Hawai, *Elysia rufescens*. Las kahalalidas A-F se describen en el documento EP 610.078 y en Hamman y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 5825-5826.

Las kahalalidas A-G se describen en Hamann, M. y col., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 6594-6600: "Kahalalides: bioactive peptides from a marine mollusk *Elysia rufescens* and its algal diet *Bryopsis* sp.".

Las kahalalidas H y J se describen en Scheuer P.J. y col., *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 562-567: "Two acyclic kahalalides from the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens*".

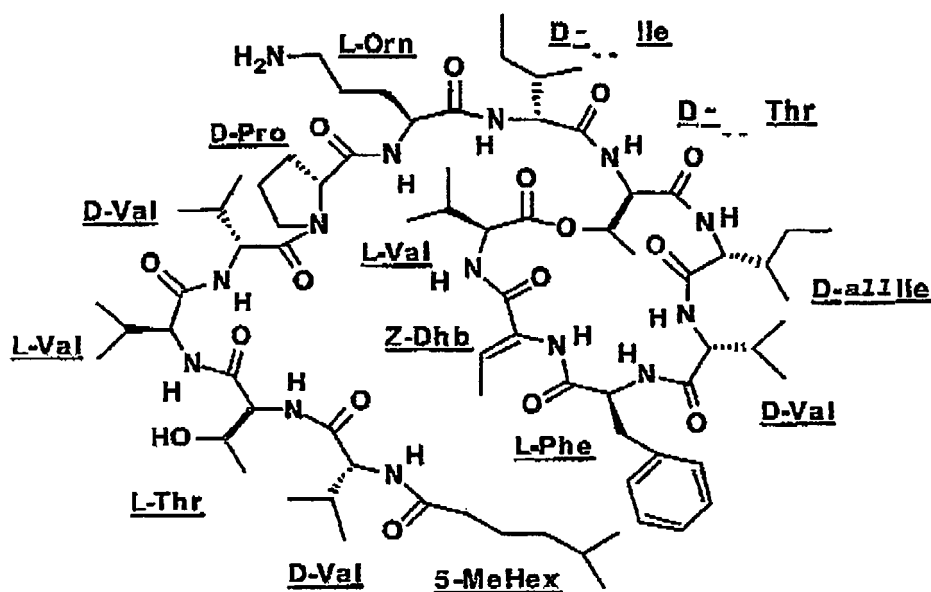
La kahalalida O se describe en Scheuer P.J. y col., *J. Nat. Prod.* 2000, 63(1) 152-4: "A new depsipeptide from the sacoglossan mollusk *Elysia ornata* and the green alga *Bryopsis* species".

Para la kahalalida K, véase Kan, Y. y col., *J. Nat. Prod.* 1999 62(8) 1169-72: "Kahalalide K: A new cyclic depsipeptide from the hawaiian green alga *bryopsis* species".

Para informes relacionados, véanse también Goetz y col., *Tetrahedron*, 1999, 55; 7739-7746: "The absolute stereochemistry of Kahalalide F"; Albericio, F. y col. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 9765-9769: "Kahalalide B. Synthesis of a natural cyclodepsipeptide"; Becerro y col. *J. Chem. Ecol.* 2001, 27(11), 2287-99: "Chemical defenses of the sarcoglossan mollusk *Elysia rufescens* and its host Alga *bryopsis* sp.".

La síntesis y actividades citotóxicas de los compuestos de kahalalida naturales y sintéticos se describen en el documento WO 01 58934.

De los compuestos de kahalalida, la kahalalida F es el más prometedor debido a su actividad antitumoral. Se ha notificado en el documento EP 610.078 que la kahalalida F tiene la estructura:



La kahalalida F es un tridecapéptido con un lado en forma de anillo y un lado lateral, que contiene un grupo ácido graso conectado con el segundo. Su actividad contra cultivos celulares *in vitro* de carcinoma de pulmón humano A-549 y carcinoma de colon humano HT-29 se han notificado en el

documento EP 610.078.

El documento WO 02 36145 describe composiciones farmacéuticas que contienen kahalalida F y nuevos usos de este compuesto en terapia del cáncer.

Véanse también Beijnen, J. H. y col., Drug Dev. Ind. Pharm. 2001, 27 (8) 767-80: "Development of a lyophilized parenteral pharmaceutical formulation of the investigational polypeptide marine anticancer agent kahalalide F", que describe formulaciones liofilizadas de kahalalida F y su uso como agente antitumoral; Beijnen, J. H. y col., Br. J. Clin. Pharmacol. 2002, 53 (5), 543: "Bioanalysis of the novel peptide anticancer drug kahalalide F in human plasma by h. p. l. c. under basic conditions coupled with positive turbo-ionspray tandem mass spectrometry"; Beijnen, J. H. y col., PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2001, 55 (4) 223-9: "In vitro hemolysis and buffer capacity studies with the novel marine anticancer agent Kahalalide F and its reconstitution vehicle cremophor EL/ethanol2; Sparidans R.W. y col., Anticancer Drugs 2001, 12(7) 575-82: "Chemical and enzymatic stability of a cyclic depsipeptide, the novel, marine-derived, anti-cancer agent kahalalide F".

Además, Faircloth y col. "Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual", 2003, 41, p600-601, describen el uso de kahalalida F en el tratamiento de tumores de próstata.

En estudios preclínicos, la kahalalida F ha mostrado una actividad significativa contra líneas celulares de tumores sólidos y selectividad, pero sin limitación, por células de tumor de próstata, neuroblastomas, algunas líneas de sarcoma primario y células tumorales que sobreexpresan en oncogén Her2/neu. Los estudios de exposición *in vitro* han demostrado que la kahalalida F no depende del programa. Su mecanismo de acción todavía no está esclarecido, estudios *in vitro* han mostrado que la actividad de la kahalalida F causa hinchamiento celular y por último muerte, véase, por ejemplo, García-Rocha M, Bonay P, Avila J., Cancer Lett. 1996 99(1) 43-50: "The antitumoral compound Kahalalide F acts on cell lysosomes".

Estudios *in vivo* preclínicos han determinado que la dosis máxima tolerada (DMT) de KF en ratones hembra después de una sola inyección iv en bolo era de 280 µg/kg. Mientras que dosis individuales justo por encima de la DMTiv eran extremadamente tóxicas, exhibiendo los animales signos de neurotoxicidad seguidos de muerte, pudo administrarse KF 280 µg/kg repetidamente, según un programa de cinco veces al día, sin evidencia aparente de toxicidad aguda. Véase Supko, F. y col., "Proceedings of the 1999 AACR NCI EORTC International Conference", resumen 315: "Preclinical pharmacology studies with the marine natural product Kahalalide F".

En la solicitud PCT/GB2002/004735, se dan guías para el tratamiento de seres humanos con compuestos de kahalalida, en particular kahalalida F, en instalaciones clínicas. Las dosificaciones y programas se describen allí, así como los procedimientos para limitar las toxicidades que pueden causar estos compuestos.

Inesperadamente, en el transcurso de un ensayo clínico para el tratamiento del cáncer, se ha encontrado que los compuestos de kahalalida, y en particular la kahalalida F, son eficaces en el tratamiento de la psoriasis.

Descripción detallada

La presente invención está por tanto dirigida al uso de un compuesto de kahalalida seleccionado del grupo que comprende kahalalida F, análogos de kahalalida F que difieren solo en la cadena lateral o mezclas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

La presente invención puede emplearse particularmente para el tratamiento de pacientes con psoriasis resistente que no responden favorablemente a otros tratamientos. En particular, las composiciones de esta invención pueden emplearse después de haber intentado otra terapia y no haber funcionado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un medicamento para tratar un paciente humano aquejado de psoriasis, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de kahalalida a una dosis inferior a 1200 µg/m²/día, preferiblemente inferior a 930 µg/m²/día y más preferiblemente inferior a 800 µg/m²/día. Adecuadamente, la dosis es de al menos 320 µg/m²/día. Preferiblemente, la dosis está en el intervalo de 400-900 µg/m²/día, preferiblemente de 500-800 µg/m²/día, más preferiblemente de 600-750 µg/m²/día. Se prefieren especialmente dosis de 650-700 µg/m²/día, en particular de 650 µg/m²/día. Las dosificaciones anteriores permiten una terapia eficaz de la psoriasis en seres humanos.

En un aspecto adicional, se administra un compuesto de kahalalida por vía intravenosa. Preferiblemente, en ciclos de 1-4 semanas. Lo más preferido es un ciclo semanal. El tiempo de infusión es preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. Se prefiere especialmente un tiempo de infusión de

aproximadamente 1 hora.

Se describe también en la presente memoria una composición farmacéutica que contiene una dosis recomendada de un compuesto de kahalalida para el tratamiento de psoriasis y un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica es para un tratamiento seleccionado de infusión intravenosa, infusión intradérmica o tópica. Preferiblemente, se usa una infusión intravenosa.

Se describe también en la presente memoria un kit médico para administrar un compuesto de kahalalida, que comprende instrucciones impresas para administrar el compuesto de kahalalida según las dosis y programas expuestos anteriormente, y un suministro de compuesto de kahalalida en unidades de dosificación durante al menos un ciclo, en el que cada unidad de dosificación contiene la cantidad apropiada de compuesto de kahalalida para los tratamientos como se definen anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

La expresión "compuesto de kahalalida" incluye compuestos naturales, sus mezclas y compuestos nuevos, por ejemplo, como se define en el documento WO 01 58934. Se prefiere especialmente el compuesto kahalalida F.

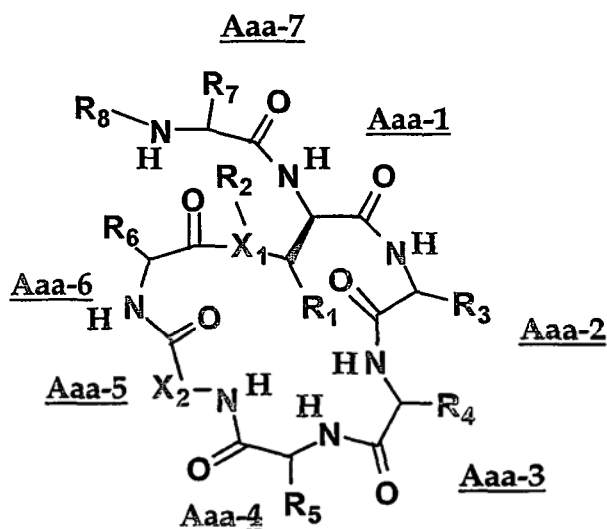
Por tanto, la presente invención emplea una kahalalida natural tal como kahalalida F o un mimético de una kahalalida natural. Los compuestos miméticos pueden diferir en uno o más aminoácidos y uno o más componentes de la cadena lateral acilo. Preferiblemente, difieren en uno o más componentes de la cadena lateral acilo. Los ejemplos de compuesto de kahalalida para uso en esta invención incluyen particularmente el compuesto identificado como kahalalida F con una cadena lateral de 5-metilhexilo, y compuestos que difieren solo en la cadena lateral tales como el análogo de 4-metilhexilo, especialmente el análogo de 4-(S)-metilhexilo, y mezclas de los mismos.

Más especialmente, la kahalalida puede ser kahalalida F preparada según las enseñanzas del documento EP 610.078, más especialmente kahalalida F que se ajusta a los datos dados en el documento EP 610.078; una kahalalida que tiene la estructura mostrada para kahalalida F en el documento EP 610.078 con la cadena lateral de 5-metilhexilo y preparada por medios sintéticos u otros; o una kahalalida que tiene la estructura mostrada en el documento EP 610.078 pero con una cadena lateral de 4-metilhexilo, especialmente una cadena lateral de 4(S)-metilhexilo.

Adecuadamente, los miméticos tienen al menos uno de los siguientes rasgos para diferenciar de una kahalalida de origen natural original: 1 a 7, especialmente 1 a 3, más especialmente 1 o 2, lo más especialmente 1 aminoácido que no es el mismo que el aminoácido del compuesto original; 1 a 10, especialmente 1 a 6, más especialmente 1 a 3, lo más especialmente 1 o 2, grupos metileno adicionales en el grupo acilo de cadena lateral del compuesto original; 1 a 10, especialmente 1 a 6, más especialmente 1 a 3, lo más especialmente 1 o 2, grupos metileno omitidos del grupo acilo de cadena lateral del compuesto original; 1 a 6, especialmente 1 a 3, más especialmente 1 o 3, sustituyentes añadidos a u omitidos del grupo acilo de cadena lateral del compuesto original.

Para kahalalidas cíclicas, la adición u omisión de aminoácidos puede ser en el anillo cíclico o en la cadena lateral.

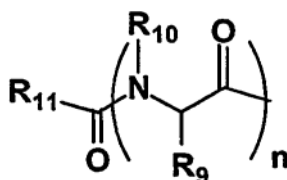
Son ejemplos de compuestos miméticos compuestos relacionados con la kahalalida F y que tienen la fórmula:



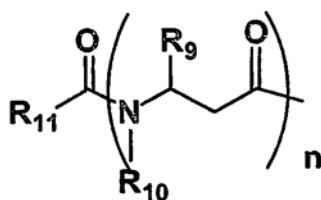
Fórmula II

en la que Aaa_1 , Aaa_2 , Aaa_3 , Aaa_4 , Aaa_6 y Aaa_7 son independientemente α -aminoácidos de configuración L o D, si se aplica:

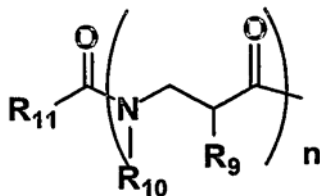
en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H o un grupo orgánico seleccionado del grupo constituido por un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo y sus derivados sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo amino, un grupo guanidino o un grupo halógeno; en la que X₁ es independientemente O, S o N; en la que R₂ es, si se aplica, independientemente H o un grupo orgánico seleccionado del grupo constituido por un grupo alquilo y un grupo aralquilo; en la que Aaa₅ es independientemente un aminoácido de configuración L o D, si se aplica; en la que X₂ es independientemente un grupo orgánico seleccionado del grupo constituido por un grupo alquenoilo, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo y sus derivados sustituidos con un grupo hidroxilo, un mercapto, independientemente H o un grupo orgánico seleccionado del grupo constituido por un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo y sus derivados sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo amino, un grupo guanidino o un grupo halógeno; en la que R₈ es independientemente de las siguientes fórmulas III, IV, o V:



Fórmula III



Fórmula IV

**Fórmula V**

en las que R_9 , R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente H o un grupo orgánico seleccionado del grupo constituido por un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo y sus derivados sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carboxilo, un grupo carboxamido o un grupo halógeno; R_9 y R_{10} pueden formar parte del mismo ciclo; R_9 puede conferir configuración S o R, si se aplica, al carbono unido al mismo; y n es de 0 a 6. Las definiciones de los aminoácidos pueden variar también para permitir la prolina y aminoácidos análogos incluyendo hidroxiprolina. Las fórmulas (III), (IV) y (V) pueden combinarse para dar una cadena lateral compuesta por unidades repetidas en más de una de estas fórmulas.

En una modificación, uno o más de los aminoácidos de anillo Aaa-6 y Aaa-5 del ciclo de hexaaminoácidos se omite, o se añade un aminoácido Aaa-7 entre Aaa-6 y Aaa-1, para llegar a anillos que tienen 4, 5 o 7 aminoácidos de anillo. Se prefieren 6 aminoácidos de anillo.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser parenteral o tópica, preferiblemente es mediante infusión intravenosa. Pueden usarse tiempos de infusión de hasta 72 horas, más preferiblemente de 1 a 24 horas, siendo más preferidas aproximadamente 1 o aproximadamente 3 horas. Los tiempos de infusión cortos que permiten llevar a cabo el tratamiento sin una pernoctación en el hospital son especialmente deseables. Sin embargo, la infusión puede ser de aproximadamente 24 horas o incluso más larga si es necesario.

Aunque se dan guías para la dosificación anteriormente, la dosificación correcta del compuesto variará según la formulación particular, el modo de administración y la psoriasis particular que se esté tratando. Se tendrán en cuenta otros factores tales como edad, peso corporal, sexo, dieta, momento de administración, velocidad de excreción, estado del hospedador, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y gravedad de la enfermedad. La administración puede llevarse a cabo de forma continua o periódica a la dosis máxima tolerada.

La administración se efectúa en ciclos; en el procedimiento de administración preferido, se da una infusión intravenosa de compuestos de kahalalida a los pacientes la primera semana de cada ciclo, y los pacientes se dejan recuperar durante el resto del ciclo. La duración preferida de cada ciclo es de 1, 3 o 4 semanas; pueden darse múltiples ciclos según sea necesario. Se efectúan retrasos de la dosis y/o reducciones de la dosis y ajustes del programa según sea necesario dependiendo de la tolerancia del paciente individual a los tratamientos, en particular se recomiendan reducciones de dosis para pacientes con niveles séricos mayores de lo normal de transaminasas hepáticas o fosfatasa alcalina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de kahalalida que pueden usarse incluyen líquidos (disoluciones, suspensiones o emulsiones) de composición adecuada para administración intravenosa, y pueden contener el compuesto puro o en combinación con cualquier portador u otros compuestos farmacológicamente activos. Puede encontrarse una guía adicional respecto a las composiciones farmacéuticas en el documento WO 02 36145. Se contemplan también dentro del alcance de la invención formulaciones tópicas e intradérmicas de compuestos de kahalalida, en particular kahalalida F.

Una combinación de un tensioactivo no iónico y un ácido orgánico es adecuada para uso con un agente de carga para dar una forma liofilizada de un compuesto de kahalalida adecuada para reconstitución. La reconstitución se efectúa preferiblemente con una mezcla de solubilizante emulsionante, alcohol y agua.

La composición liofilizada comprende preferiblemente sobre todo el agente de carga, tal como al menos un 90% o al menos un 95% de agente de carga. Los ejemplos de agentes de carga son bien conocidos e incluyen sacarosa y manitol. Pueden emplearse otros agentes de carga.

El tensioactivo no iónico en la composición liofilizada es preferiblemente un éster de sorbitán, más preferiblemente un éster de polietilensorbitán, tal como un alcanato de polioxietilensorbitán, especialmente un monooleato de polioxietilensorbitán, por ejemplo polisorbato 80. El tensioactivo no iónico comprende típicamente un bajo porcentaje de la composición, tal como de 0 a 5% de la composición, por ejemplo de 2 a 3 o 4% de la composición.

El ácido orgánico en la composición liofilizada es típicamente un ácido alifático, preferiblemente un ácido hidroxicarboxílico y más preferiblemente un ácido hidroxipolicarboxílico, especialmente ácido cítrico. El ácido orgánico comprende típicamente un bajo porcentaje de la composición, tal como de 0 a 5% de la composición, por ejemplo 2 a 3 o 4% de la composición.

5 La cantidad de compuesto de kahalalida en la composición liofilizada es típicamente menor de un 3%, o a menudo menor de un 2,5% de la mezcla.

10 El solubilizante emulsionante para el agente de reconstitución comprende adecuadamente un éster de polietilenglicol, especialmente un éster de ácido graso, más preferiblemente un oleato de PEG tal como oleato de PEG-35. El solubilizante emulsionante es adecuadamente de 0 a 25% del agente de reconstitución, típicamente de aproximadamente 5 a 20%, por ejemplo de aproximadamente un 15%. El alcohólico es habitualmente etanol y es adecuadamente de 0 a 25% del agente de reconstitución, típicamente de aproximadamente 5 a 20%, por ejemplo de aproximadamente un 15%. El resto del agente de reconstitución es agua, y da una disolución reconstituida adecuada para inyección intravenosa.

15 La dilución adicional de la disolución reconstituida con disolución salina a un 0,9% puede ser apropiada para la infusión del compuesto de kahalalida.

Preferiblemente, la composición liofilizada comprende 1 mg de kahalalida F; 50 mg de sacarosa; 1 mg de ácido cítrico anhidro y 1 mg de polisorbato 80.

20 El agente de reconstitución preferido comprende entonces de 5 a 20%, por ejemplo aproximadamente un 15% de solubilizante emulsionante; de 5 a 20%, por ejemplo aproximadamente un 15% de alcohol y el resto de agua.

Se describen también en la presente memoria kits que comprenden recipientes separados que contienen la composición liofilizada y el agente de reconstitución. Se proporcionan también procedimientos de reconstitución.

25 Se describe también en la presente memoria un procedimiento de tratamiento de cualquier mamífero, especialmente un ser humano, afectado por psoriasis, que comprende administrar al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica preparada mediante la reconstitución de una composición liofilizada de esta invención.

30 La disolución reconstituida se prepara para infusión y se administra en una infusión de 1-3 h a concentraciones de hasta aproximadamente 20 o 25 µg/ml, típicamente hasta 15 µg/ml. El equipo de infusión adecuado incluye preferiblemente un recipiente de vidrio, en lugar de polietileno. Los tubos son preferiblemente de silicona.

35 Se prefiere usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, y como se ha explicado, se prefiere un tiempo de infusión de aproximadamente 1 hora. En una variación, el tiempo de infusión es de 2-12 horas, tal como de 2-6 horas. Son especialmente deseables tiempos de infusión cortos que permitan llevar a cabo el tratamiento sin una pernoctación en el hospital. Sin embargo, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga si es necesario. La infusión puede llevarse a cabo a intervalos adecuados de por ejemplo 2 a 4 semanas. En un protocolo de dosificación alternativo, el compuesto de kahalalida tal como kahalalida F se administra durante por ejemplo aproximadamente 1 h durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Pueden desarrollarse otros protocolos como variaciones.

40 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos o terapias para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para administración a la vez o en un momento diferente. La identidad de los otros fármacos no está particularmente limitada, y se hace referencia entre otros a los mencionados anteriormente.

45 EJEMPLOS DE LA INVENCION

50 Un paciente con cáncer de cuello y cabeza que estaba en un ensayo clínico con administración de kahalalida F por infusión semanal (KHF A-002-01) entró en el nivel de dosis que actualmente es la dosis recomendada por estudios adicionales (650 µg/m²). Este estudio clínico y farmacocinético de fase I se diseñó para determinar la seguridad de la kahalalida F administrada en forma de una infusión semanal durante 1 hora a pacientes con tumores sólidos. Este ensayo se dirigía a cualquier tumor sólido y se diseñó como un aumento de dosis clásico. El paciente era un paciente de 60 años de edad con historial de psoriasis desde hacía más de 40 años. En el momento en que empezó el tratamiento con KHF, mostraba psoriasis en grado grave. Después de la primera infusión de KHF, el paciente experimentó una rápida mejora de los síntomas psoriásicos, seguido de una importante remisión de las placas cutáneas. Con las siguientes infusiones de KHF, hubo una mejora clínica importante de esta psoriasis grave, alcanzando una remisión casi completa de las placas cutáneas. Este paciente recibió un total de 7 infusiones de KHF antes de la progresión de su tumor de cuello y cabeza. Sin embargo, dos meses después de la última

administración de la dosis de KHF, el paciente con psoriasis grave seguía en una situación de remisión casi completa.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de kahalalida seleccionado del grupo constituido por kahalalida F, análogos de kahalalida F que difieren solo en la cadena lateral o mezclas de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.
- 5 2. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 1, en el que el compuesto de kahalalida es kahalalida F, el análogo de 4-metilhexilo o una mezcla de los mismos.
3. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 2, en el que el compuesto de kahalalida es kahalalida F.
- 10 4. El uso de un compuesto de kahalalida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de kahalalida ha de usarse en combinación con otro fármaco o fármacos o terapia para proporcionar una terapia de combinación.
5. El uso de un compuesto de kahalalida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de kahalalida ha de administrarse a un nivel de dosificación de entre 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y 320 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
- 15 6. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 5, en el que el nivel de dosificación está entre 800 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
7. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 6, en el que el nivel de dosificación es de 650 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
- 20 8. El uso de un compuesto de kahalalida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de kahalalida ha de administrarse mediante infusión intravenosa en ciclos de 1-4 semanas.
9. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 8, en el que el compuesto de kahalalida ha de administrarse en un ciclo semanal.
- 25 10. El uso de un compuesto de kahalalida según la reivindicación 8 o 9, en el que el tiempo de infusión es de aproximadamente 1 hora.
11. Un compuesto de kahalalida seleccionado del grupo constituido por kahalalida F, análogos de kahalalida F que difieren solo en la cadena lateral o mezclas de los mismos, para uso en el tratamiento de la psoriasis.
- 30 12. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 11, en el que el compuesto de kahalalida es kahalalida F, el análogo de 4-metilhexilo o una mezcla de los mismos.
13. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto de kahalalida es kahalalida F.
- 35 14. El compuesto de kahalalida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el compuesto de kahalalida ha de usarse en combinación con otro fármaco o fármacos o terapia para proporcionar una terapia de combinación.
15. El compuesto de kahalalida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el compuesto de kahalalida ha de administrarse a un nivel de dosificación entre 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y 320 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
- 40 16. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 15, en el que el nivel de dosificación está entre 800 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
17. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 16, en el que el nivel de dosificación es de 650 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$.
18. El compuesto de kahalalida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en el que el compuesto de kahalalida ha de administrarse mediante infusión intravenosa en ciclos de 1-4 semanas.
- 45 19. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 18, en el que el compuesto de kahalalida se administra en un ciclo semanal.
20. El compuesto de kahalalida para uso según la reivindicación 18 o 19, en el que el tiempo de infusión es de aproximadamente 1 hora.