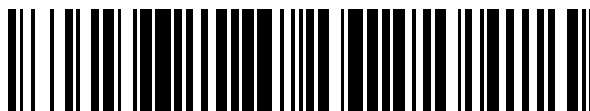


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 425**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00901483 .8**

96 Fecha de presentación: **27.01.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1178808**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2002**

54 Título: **Composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico para tartar psoriasis que comprende una vitamina D, un corticoesteroide y un componente disolvente**

30 Prioridad:
23.04.1999 DK 56199

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
**LEO PHARMA A/S
INDUSTRI PARKEN 55
2750 BALLERUP, DK**

72 Inventor/es:
**DIDRIKSEN, Erik y
HØY, Gert**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 425 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

Composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico para tratar psoriasis que comprende una vitamina D, un corticoesteroide y un componente disolvente

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso dérmico que contienen al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos o más compuestos farmacológicamente activos que tienen poca compatibilidad con respecto al valor de pH de estabilidad óptima, preferentemente, dichos compuestos farmacológicamente activos son al menos un análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide.

10 Antecedentes de la invención

En el tratamiento de numerosas enfermedades utilizando aplicaciones dérmicas, p. ej. en el tratamiento de la psoriasis, se indica con frecuencia para emplear un tratamiento combinado que incorpora dos o incluso más compuestos diferentes farmacológicamente activos. Por lo tanto, en el tratamiento de p. ej. la psoriasis, es frecuente utilizar un tratamiento combinado que conlleva un compuesto esteroide, tal como un compuesto corticoesteroide, y un análogo de vitamina D tal como calcipotriol, y en el que cada uno de los compuestos activos se formulan en preparados independientes.

Hasta ahora no se ha descrito ninguna composición farmacológica tópica que comprende una combinación de un análogo de vitamina D y un esteroide tópico. Además, estos dos tipos de compuestos con frecuencia tienen valores de pH de estabilidad óptima que se diferencian significativamente uno de otro haciendo que no sea obvio intentar preparar un preparado farmacéutico tópico que contiene un compuesto esteroide junto con un análogo de vitamina D. La patente de EE.UU. n° 5.565.462 se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que contienen determinados compuestos de xantina, y en los que dichas composiciones pueden contener además compuestos activos, tales como esteroides y vitamina D y sus derivados. Sin embargo, no existe ninguna descripción de una composición tópica que contenga tanto un esteroide como una vitamina D o análogo de vitamina D o derivado, ni existe ninguna descripción de un procedimiento de preparación de dicha composición.

El ejemplo siguiente describe las dificultades encontradas cuando el experto desea preparar una composición combinada para uso tópico que comprende tanto una vitamina D, un análogo de vitamina D, un derivado como un esteroide tópico: El análogo de vitamina D calcipotriol, así como otros ejemplos de análogos de vitamina D requiere un valor de pH superior a 8 para estabilidad máxima, mientras que los corticoesteroides tales como betametasona (9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) requieren valores de pH comprendidos en el intervalo entre 4 y 6 para estabilidad máxima. Dado que los materiales auxiliares básicos y los aditivos utilizados tradicionalmente en preparación de formulaciones tópicas, tales como cremas y/o ungüentos, implican tener algún tipo de naturaleza ácida o alcalina o de capacidad de reacción, por consiguiente hasta ahora no ha sido posible combinar los dos compuestos activos en una única formulación manteniendo buena estabilidad de los compuestos activos.

Por consiguiente, los médicos han tenido que recurrir a dejar a los pacientes bajo este tipo de aplicación sucesiva de funcionamiento del régimen de dos componentes de dos cremas o ungüentos, que contiene cada uno uno de los compuestos formulados a su pH de máxima estabilidad. Esto puede conducir a incompatibilidad de los preparados de modo que los pacientes deben aplicarse, p. ej. una crema o ungüento por la mañana y la otra por la tarde. No es necesario decir, que la aceptación del paciente así como la correcta dosis de administración es un problema en tales circunstancias. Richards, H. L. *et al.* informa en *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999 Oct.; 41(4):581-3 en un estudio de pacientes con psoriasis y su aceptación de la medicación. Informan que la escasa aceptación de la recomendación del tratamiento en enfermedades crónicas tales como la psoriasis, representa un desafío principal a los profesionales de la asistencia sanitaria: El treinta y nueve por ciento de los participantes informaron que incumplían el régimen de tratamiento recomendado. El grupo incumplidor tenía una gravedad autoevaluada mayor de la psoriasis, eran más jóvenes y tenían edad menor al comienzo que los cumplidores. Se dice que la psoriasis en el grupo incumplidor tenía un impacto mayor en la vida diaria.

El documento EP 0129003 describe una composición que comprende 1 α -hidroxicalciferol o 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol para el tratamiento típico de trastornos de la piel, incluyendo la psoriasis. La composición puede contener acetato de hidrocortisona o dexametasona y puede estar en forma de crema, ungüento o loción. El ungüento puede contener aceite de almendras y parafina blanda blanca.

Es por consiguiente un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para uso dérmico en la que dicha composición alivia los inconvenientes de un régimen de dos componentes o de varios componentes para el tratamiento de la psoriasis y de otras enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo enfermedades de las uñas. El suministro de dicha composición dará como resultado una mejora sustancial en la calidad de vida para una gran población de pacientes de psoriasis, especialmente el grupo incumplidor que tiene una

gravedad autoevaluada superior de la psoriasis, que son más jóvenes, y que tienen menor edad al comienzo que los cumplidores.

Compendio de la invención

5 Para resolver los problemas mencionados anteriormente, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso dérmico, destinada a tratar la psoriasis, sebopsoriasis y dermatitis seborreica en pacientes humanos y otros mamíferos como se define en la reivindicación 1. Específicamente la invención proporciona una composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico destinada a tratar la psoriasis, la sebopsoriasis y la dermatitis seborreica, en seres humanos y otros mamíferos, comprendiendo dicha composición

10 un primer componente A farmacológicamente activo que consiste en al menos una vitamina D o un análogo de vitamina D y un segundo componente A farmacológicamente activo que consiste en al menos un corticoesteroide en el que la diferencia entre el pH de estabilidad óptimo de dicho componente A y el pH óptimo de dicho segundo componente B es por lo menos 1; y que comprende además al menos un componente C disolvente seleccionado de entre el grupo consistente en:

15 (i) compuestos de fórmula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en la que x está en el intervalo de 2 a 60, R^1 en cada una de las unidades x es CH_3 , R^2 es una cadena lineal o ramificada de alquilo C_{1-20} o benzoílo, y R^3 es H;

(ii) ésteres de dialquilo C_{4-10} (lineal o ramificado) de ácidos dicarboxílicos C_4-C_8 ;

(iii) benzoatos de alquilo C_{12-18} lineales o ramificados;

(iv) ésteres de alquilo C_{2-4} lineales o ramificados de ácidos alcanicos o alquenoicos de C_{10-18} lineales o ramificados;

20 (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanicos C_{8-14} ; y

(vi) alcoholes C_{18-24} primarios ramificados

25 en los que dicho primer componente A se selecciona de entre el grupo consistente en calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como mezclas de los mismos y en el que dicho segundo componente B se selecciona del grupo consistente en Betametasona, Clobetasol, Clobetasona, Desoximetasona, Diflucortolona, Diflorasona, Fluciclonid, Flumetasona, Flucinolona, Fluticasona, Fluprednidenol, Halcinonida, Hidrocortisona, Mometasona, Triamcinolona y ésteres y acetónidos farmacéuticamente aceptables así como mezclas de los mismos.

Descripción detallada de la invención

30 Los análogos de vitamina D se seleccionan del grupo consistente en calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno así como mezclas de los mismos. Los análogos de vitamina D sintéticos son más preferidos en las composiciones según la invención que la vitamina D natural o los derivados de la vitamina D, ya que los efectos terapéuticos de estos últimos pueden ser menos selectivos para el tratamiento de enfermedades de la piel, tal como la psoriasis.

35 El componente B se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en betametasona (9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) y ésteres del mismo tal como el 21-acetato, 17-adamantoato, 17-benzoato, 17-valerato y 17,21-dipropionato; Clobetasol y ésteres del mismo tal como el propionato; Clobetasona y ésteres del mismo tal como 17-butilato; Desoximetasona, Diflucortolona y uno de sus ésteres, Diflorasona y uno de sus ésteres tal como el diacetato; Fluciclonid; Flumetasona y ésteres de los mismos tal como el pivalato; Flucinolona y uno de sus ésteres y ésteres tales como el acetónido; Fluticasona y uno de sus ésteres tal como el propionato; Fluprednidenol y uno de sus ésteres tal como el acetato; Halcinonida; Hidrocortisona y ésteres de los mismos tal como el -17-butilato; Mometasona y uno de sus ésteres tal como el furoato; y Triamcinolona y uno de sus ésteres y ésteres tal como el acetónido; así como mezclas de los mismos. Los ejemplos más preferidos de los corticoesteroides son Betametasona o uno de sus ésteres tal como el 17-valerato o el 17,21-dipropionato, Clobetasol o ésteres de los mismos tal como el propionato, Triamcinolona o uno de sus ésteres tales como el acetónido o el acetónido-21-N-benzoil-2-metil-β-alaninato o el acetónido-21-(3,3-dimetilbutirato) o Hidrocortisona o uno de sus ésteres tal como el 17-butilato.

45 Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso dérmico que contienen al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y al menos un corticoesteroide y que presentan una eficacia mayor en el tratamiento de la psoriasis y de otras enfermedades inflamatorias de la piel en seres humanos y otros mamíferos que algunos de los componentes farmacológicamente activos utilizados solos. Dicha eficacia se mide preferentemente en cambio de porcentaje en la puntuación PASI en la psoriasis y enfermedades de la piel relacionadas tales como la sebopsoriasis y la dermatitis seborreica.

La puntuación PASI (de las siglas en inglés de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad) evalúa la amplitud y gravedad de la psoriasis de los pacientes. Para calcular la puntuación PASI se utilizan las fórmulas siguientes:

Brazos $0,2(R+T+S)E=X$

Tronco $0,3(R+T+S)E=Y$

5 Piernas $0,4(R+T+S)E=Z$

En las que R=puntuación para el enrojecimiento, T=puntuación para el grosor, S=puntuación para descamación, y E=puntuación para la amplitud en la que se evalúa la puntuación según una escala del 0 al 4 siguiente:

0=sin afectación, 1=<10%, 2=10-29%, 3=30-49% y 4=50-69%. La suma de X+Y+Z da la puntuación de PASI total que puede variar de 0 a 64,8.

10 Descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una ilustración gráfica del porcentaje de cambio en la puntuación PASI obtenida durante 4 semanas de prueba clínica en la que la eficacia de una preparación según la invención que contiene calcipotriol hidratado (52,2 µg/g) y dipropionato de betametasona (0,643 mg/g) se compara con la de una preparación en el mismo vehículo que contiene solamente calcipotriol hidratado (52,2 µg/g) y una preparación en el mismo vehículo de dipropionato de betametasona (0,643 mg/g). La Fig. 1 presenta una eficacia del preparado de la invención que excede mucho la eficacia que puede obtenerse por los dos preparados de un solo componente. El cambio en la puntuación PASI refleja en el grupo de pacientes tratados con el preparado de la invención un éxito del tratamiento de la psoriasis hasta ahora inalcanzable por el tratamiento con los preparados comerciales que contienen calcipotriol o betametasona, o alternando el tratamiento con dichos preparados comerciales (véase) proporcionando de este modo la ventaja de tener los dos componentes activos presentes en el mismo preparado (FDT=fin del tratamiento).

15

20

La Fig. 2 es una tabla que presenta las figuras para el cambio de porcentaje en la puntuación PASI en cada visita y al final del tratamiento para la misma prueba clínica descrita en la Fig. 1.

La Fig. 3 es un diagrama de barras que muestra el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento como resultado de la evaluación por los investigadores de la eficacia general en cada visita y al final del tratamiento en la misma prueba clínica que en la Fig. 1. Los pacientes que responden al tratamiento se definen como pacientes con notable mejoría o eliminación.

25

La Fig. 4 es una tabla que muestra en las figuras el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento como resultado de la evaluación de los investigadores de la eficacia general en cada visita y al final del tratamiento, véase la Fig. 3, en la misma prueba clínica que en la Fig. 1.

30 Formulaciones tópicas

En una realización preferida la invención proporciona una composición farmacéutica tópica en forma de ungüento, crema, loción, preferentemente loción capilar, linimento u otra preparación líquida o semilíquida extendible que no es acuosa. En una realización preferida, la composición de la invención es una composición monofásica, es decir una composición que comprende un sistema de un solo disolvente, tal como un ungüento.

35 Se ha descubierto que en dicha combinación las composiciones que contienen un componente disolvente C, los componentes activos pueden coexistir sin degradación, a pesar de sus diferentes características de pH/estabilidad. Las tendencias de los compuestos activos a afectar uno al otro con respecto al pH se minimizan o eliminan.

En la fórmula general (I) definida anteriormente en las reivindicaciones, se prefiere que el factor x (que designa el número de unidades entre paréntesis) esté comprendido dentro del intervalo 4-50, más preferentemente 4-40, en particular 4-30, especialmente 5-25, más especialmente 10-20, tal como aproximadamente 15.

40

Es preferible que dicho componente C se seleccione entre los compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) en la que R^1 , x y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y mezclas de los mismos.

Como ejemplos específicos no restrictivos de los tipos (i)-(vi) del componente disolvente C definido anteriormente pueden mencionarse los siguientes, incluyendo las denominaciones comerciales:

45 Arlamol E (éter estearílico de polioxipropileno(15));

Arlamol DoA (éster diisocéflico de ácido adípico);

Eutanol G (2-octildodecanol);

Fincolv (benzoato de isoestearilo);

ésteres isopropílicos de ácidos alcanoico o alquenoico de C₁₀-C₁₈ lineales o ramificados tales como el miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo y monooleato de isopropilo;

Miglyol 840 (diéster de propilenglicol de ácido caprílico y caprílico);

5 DPPG (dipelargonato de propilenglicol).

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse según procedimientos bien conocidos por los expertos en el campo farmacéutico. Por lo tanto, pueden prepararse composiciones no acuosas incorporando los componentes en un ungüento bien conocido o un excipiente de base loción tal como una parafina blanda blanca (conocida también como vaselina) o PlastibaseTM (base preparada a partir de polietileno (P.M. medio de aproximadamente 21.000) y parafina líquida) o ESMA-PTM (cera microcristalina). Como ejemplo, la preparación de una composición según la invención se suele realizar fundiendo parafina blanda blanca, añadiendo una solución (por lo general a una concentración en el intervalo de 0,0005 a 2,5% p/p) del análogo de vitamina D en la cantidad necesaria de componente disolvente C, p. ej. Arlamol E, seguido de adición de una dispersión del componente corticoesteroide B en aceite de parafina, por lo general con un tamaño de partícula entre 0,1 y 20 µm y a continuación enfriando la mezcla. Los intervalos de contenido de los diversos componentes en la composición acabada según la invención son 0,005 a 0,1% p/p del componente corticoesteroide D, de 0,0001 a 0,025% p/p del componente A análogo de la vitamina D, y del 1 al 20% p/p del componente disolvente C, siendo el resto por lo general principalmente excipiente básico tal como la parafina blanda blanca mencionada anteriormente y/o aceite de parafina. La composición puede contener también otros aditivos utilizados normalmente tales como antioxidantes (p. ej. α-tocoferol).

La composición según la invención proporciona las siguientes ventajas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como la psoriasis, la sebopsoriasis y las enfermedades relacionadas, en comparación con la monoterapia o la politerapia de la técnica anterior:

- 25 • Una investigación clínica ha demostrado que el tratamiento de pacientes de psoriasis con una composición según la invención que comprende calcipotriol y betametasona da como resultado un comienzo más rápido de la cicatrización y una cicatrización más eficaz de las placas que los pacientes tratados solamente con uno de los compuestos activos.
- 30 • Una composición que combina un análogo de vitamina D y un esteroide tópico proporciona sinergia en forma de otra ventaja para el paciente a parte del valor terapéutico directo de las sustancias activas. Se ha demostrado que los efectos secundarios de un análogo de la vitamina D que irritan la piel, tal como calcipotriol, se alivian con la aplicación simultánea de un esteroide, tal como betametasona, sobre la piel psoriásica, un efecto que solamente es alcanzable utilizando un régimen de tratamiento de dos componentes o de varios componentes en el que un análogo de la vitamina D y un esteroide no pueden aplicarse simultáneamente a la piel afectada debido a la incompatibilidad de los preparados. Cuando tanto un análogo de la vitamina D como un esteroide tópico se utilizan en un tratamiento combinado de la psoriasis hasta ahora había sido necesario utilizar aplicaciones separadas, por lo general una en la mañana y la otra en la tarde, haciendo imposible obtener cualquier efecto sinérgico de los dos tipos de compuestos activos (véase Ortonne, J.P., *Nouv. Dermatol.*, 1994, 13(10), págs. 746-751), o cuando un determinado grado de efecto sinérgico, tal como menos irritación de la piel, se ha descrito para un régimen de dos componentes (véase Kragballe, K. *et al. Br. J. Dermatol.* 1998, 138(2), 254-58) una proporción sustancial de pacientes de psoriasis no se beneficiará debido a la falta de observación en el régimen de tratamiento.
- 35 • El tratamiento médico satisfactorio de los trastornos de la piel, tal como la psoriasis, puede alcanzarse en un corto periodo utilizando la composición según la invención que da como resultado una reducción de los efectos secundarios del esteroide, tales como atrofia de la piel y la recaída. Además, puede anticiparse que incluso un esteroide del grupo Y de actuación más suave tal como la hidrocortisona, que actualmente no se administra para el tratamiento de la psoriasis, será eficaz en la reducción o incluso eliminación de la irritación de la piel que con frecuencia sigue al tratamiento con calcipotriol.
- 40 • Por lo tanto, la tolerancia del tratamiento mejorará de forma considerable debido a la reducción de los efectos secundarios de los compuestos activos.
- 45 • Las instrucciones para el tratamiento serán más sencillas cuando se necesite un solo preparado dando como resultado una observancia mejorada por el paciente y la posibilidad de tratamiento eficaz de una población mucho mayor de pacientes con psoriasis.
- 50 • Las instrucciones para el tratamiento serán más sencillas cuando se necesite un solo preparado dando como resultado la mejor seguridad para el paciente.

anteriormente a excepción de la fase móvil: tampón acetonitrilo/metanol/0,05 M pH 7 (25:5:70).

Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

	Calcipotriol µg/g	Sustancias relacionadas Calcipotriol %	con Dipropionato Betametasona mg/g	de Sustancias relacionadas Betametasona %	con
Inicial	50,0	1,6	0,63	1,2	
<u>25°C</u>					
3 meses	50,5	1,4	0,64	0,2	
<u>40°C</u>					
1 mes	48,0	2,1	0,64	0,6	
3 meses	49,7	1,8	0,64	0,2	

- 5 En la Tabla 1 se observa que tanto Calcipotriol como el éster de Betametasona son muy estables en las condiciones de la prueba.

- 10 La estabilidad de Calcipotriol se comparó con un ungüento similar en el que se utilizó propilenglicol como disolvente y se utilizó lanolina como emulsionante. La composición del ungüento de comparación era la misma que la anterior con respecto al Calcipotriol y el dipropionato de Betametasona, así como del 10% p/p de propilenglicol, 10% p/p de lanolina anhidra y 80% p/p de parafina blanda blanca. El ungüento de comparación se almacenó durante 2,5 meses a 5°C y 40°C respectivamente. Se determinó solamente el contenido de las sustancias relacionadas con Calcipotriol de la manera descrita anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Sustancias relacionadas con Calcipotriol %	
5°C	20
40°C	96

- 15 Como se observa a partir de los resultados, el Calcipotriol se degrada casi completamente en la composición de comparación en las condiciones de la prueba al contrario que una composición de la invención, en la que el Calcipotriol se mantiene esencialmente sin degradación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico destinada a tratar la psoriasis, la sebopsoriasis y la dermatitis seborreica, en seres humanos y otros mamíferos, comprendiendo dicha composición
- 5 un primer componente A farmacológicamente activo que consiste en al menos una vitamina D o un análogo de vitamina D y un segundo componente A farmacológicamente activo que consiste en al menos un corticoesteroide en el que la diferencia entre el pH de estabilidad óptimo de dicho componente A y el pH óptimo de dicho segundo componente B es por lo menos 1; y que comprende además al menos un componente C disolvente seleccionado de entre el grupo consistente en:
- 10 (i) compuestos de fórmula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en la que x está en el intervalo de 2 a 60, R^1 en cada una de las unidades x es CH_3 , R^2 es una cadena lineal o ramificada de alquilo C_{1-20} o benzoílo, y R^3 es H;
- (ii) ésteres de dialquilo C_{4-10} (lineal o ramificado) de ácidos dicarboxílicos C_4-C_8 ;
- (iii) benzoatos de alquilo C_{12-18} lineales o ramificados;
- (iv) ésteres de alquilo C_{2-4} lineales o ramificados de ácidos alcanóicos o alquenoicos de C_{10-18} lineales o ramificados;
- 15 (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanóicos C_{8-14} ; y
- (vi) alcoholes C_{18-24} primarios ramificados
- 20 en los que dicho primer componente A se selecciona de entre el grupo consistente en calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol y 1(S),3(R)-dihidroxi-20(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno, así como mezclas de los mismos y en el que dicho segundo componente B se selecciona del grupo consistente en Betametasona, Clobetasol, Clobetasona, Desoximetasona, Diflucortolona, Diflorasona, Fluocinonid, Flumetasona, Fluocinolona, Fluticasona, Fluprednidenol, Halcinonida, Hidrocortisona, Mometasona, Triamcinolona y ésteres y acetónidos farmacéuticamente aceptables así como mezclas de los mismos.
2. Una composición para su utilización según la reivindicación anterior en la que dicho análogo de vitamina D es el calcipotriol.
- 25 3. Una composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que dichos ésteres o acetónidos se seleccionan del grupo consistente en 17-valerato, 17-propionato, o el 17,21-dipropionato, acetónido, acetónido-21-N-benzoil-2-metil-β-alaninato, acetónido-21-(3,3-dimetilbutirato) y 17-burirato.
4. Una composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 1, en la que el corticoesteroide es betametasona o un éster, tal como el 17-valerato o el 17,21-dipropionato.
- 30 5. Una composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 1, en la que dicho componente C se selecciona entre los compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) en la que R^1 , x y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y mezclas de los mismos.
6. Una composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 5, en la que dicho componente C es el éster estearílico de polioxipropileno-15.
- 35 7. Una composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene 0,0001 a 0,025% p/p de dicho componente A y 0,005 a 0,1% p/p de dicho componente B y 1 a 20% p/p de dicho componente C.
8. Una composición farmacéutica para su utilización según cualquier reivindicación anterior en forma de una composición monofásica.
- 40 9. Una composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación anterior, que es un ungüento.
10. Una composición farmacéutica para su utilización según cualquier reivindicación anterior, en la que en el tratamiento, la composición se aplica por vía tópica una o dos veces al día en una dosis medicinal suficiente.

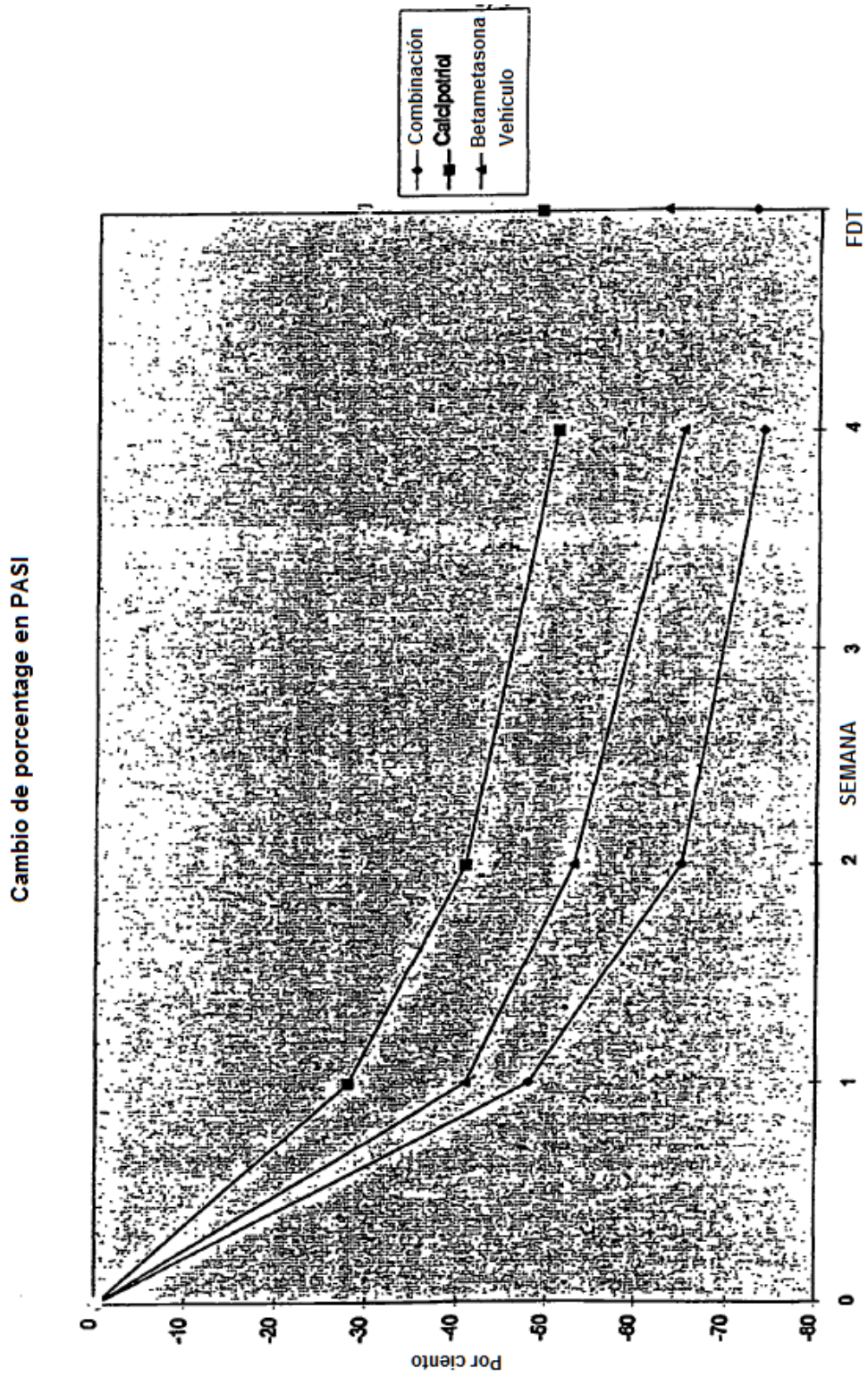


Fig. 1

Cambio de porcentaje en puntuación PASI en cada visita y al final del tratamiento

Cambio de porcentaje en puntuación PASI	COMB (n=301)	CALC (n=308)	BETA (n=312)	VEHÍCULO (n=107)
VISITA 1 Media	10,9	10,9	10,7	10,6
CAMBIO DE PORCENTAJE PARA VISITA 2 Media	-48,1	-28,4	-41,4	-21,5
PARA VISITA 3 Media	-64,9	-40,8	-53,2	-27,4
PARA VISITA 4 Media	-73,9	-51,3	-64,5	-31,3
AL FINAL DEL TRATAMIENTO Media	-73,2	-48,8	-63,1	-28,8

5

Fig. 2

Pacientes que responden al tratamiento (Evaluación de los investigadores)

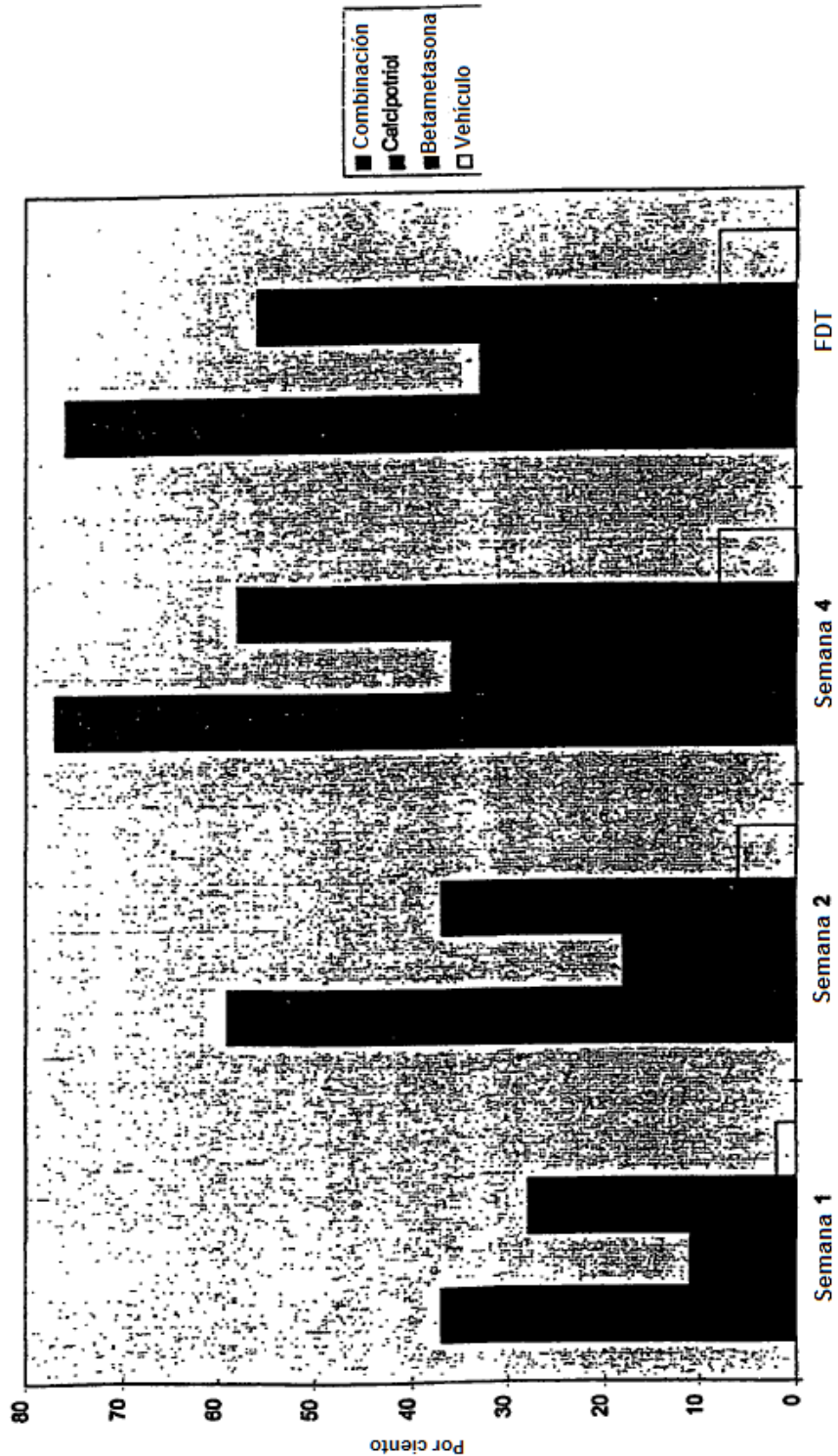


Fig. 3

Evaluación por investigadores de la eficacia total en cada visita y al final del tratamiento

Evaluación por investigadores de la eficacia total	COMB (n=301) %	CALC (n=308) %	BETA (n=312) %	VEHÍCULO (n=107) %
VISITA 2				
Pacientes que no responden al tratamiento	63,5	89,5	72,5	98,1
Pacientes que responden al tratamiento	36,5	10,5	27,5	1,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
VISITA 3				
Pacientes que no responden al tratamiento	41,5	82,2	62,7	94,2
Pacientes que responden al tratamiento	58,5	17,8	37,3	5,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
VISITA 4				
Pacientes que no responden al tratamiento	23,1	64,4	42,4	91,9
Pacientes que responden al tratamiento	76,9	35,6	57,6	8,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
FIN DEL TRATAMIENTO				
Pacientes que no responden al tratamiento	23,9	66,6	44,2	92,5
Pacientes que responden al tratamiento	76,1	33,4	55,8	7,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

FIG. 4