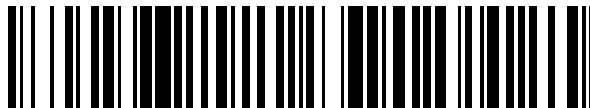


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 691**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2000 E 11196067 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2455083**

54 Título: **Composición farmacéutica para uso dérmico que comprende calcipotril y betametasona para el tratamiento de la psoriasis**

30 Prioridad:

23.04.1999 DK 56199

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

04.12.2013

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**DIDRIKSEN, ERIK y
HØY, GERT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 432 691 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 para uso dérmico que comprende calcipotril y betametasona para el tratamiento de la psoriasis

Campo de la Invención

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 corticosteroide. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos o más compuestos farmacológicamente activos que tienen compatibilidad baja con respecto al valor de pH para la estabilidad óptima, preferiblemente, dichos compuestos farmacológicamente activos son al menos un análogo de vitamina D y al menos un corticosteroide.

Antecedentes de la Invención

En el tratamiento de un número de condiciones que usan aplicación dérmica, por ejemplo en el tratamiento de la psoriasis, se indica a menudo emplear un tratamiento de combinación incorporando dos o incluso más compuestos farmacológicamente activos. Por lo tanto, en el tratamiento de por ejemplo la psoriasis, es común el usar un tratamiento de combinación que implica un compuesto esteroide, como un compuesto corticosteroide, y un análogo de vitamina D como el calcipotriol, y donde cada uno de los compuestos activos son formulados en preparaciones separadas. Se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes de psoriasis en donde el calcipotriol se administra por la mañana y el betametasona dipropionato o valerato a la tarde. La terapia de combinación fue más efectiva que la monoterapia. (*Br. J Dermatol.* 1996, 135(3). 379-84; *Br. J. Dermatol.* 1998, 138, 254-8; *Nouv. Dermatol.* 1994 Jan, 13(10), 746-51; *Br. J. Dermatol.* 1998 Jan, 139, 649-54).

Hasta ahora no se ha descrito una composición que comprenda una combinación de un análogo de vitamina D y un esteroide tópico. Además, estos dos tipos de compuestos a menudo tienen valores de estabilidad óptimos de pH que difieren significativamente el uno del otro por lo que no es obvio intentar preparar una preparación farmacéutica tópica que contenga un compuesto esteroide junto con un análogo de vitamina D. La patente US Nº 5.565.462 se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que contienen ciertos compuestos de xantina, y donde dichas composiciones pueden contener adicionalmente compuestos activos, como esteroides y vitamina D y sus derivados. Sin embargo, no hay divulgación de una composición tópica que contenga tanto un esteroide como una vitamina D o análogo o derivado de vitamina D, tampoco hay ninguna descripción de un método de preparar dicha composición.

El siguiente ejemplo describe las dificultades encontradas cuando el experto en la materia desea preparar una composición de combinación para el uso tópico que comprenda tanto una vitamina D o un análogo o derivado de vitamina D y un esteroide tópico: El calcipotriol análogo de vitamina D, así como otros ejemplo de análogos de vitamina D, requiere un valor de pH por encima de 8 para la estabilidad máxima, mientras que los corticosteroides como la Betametasona (9-fluor-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) requieren valores de pH en el intervalo de 4-6 para la estabilidad máxima. Como los materiales y aditivos auxiliares de base tradicionalmente usados para preparar formulaciones tópicas, como cremas y/o pomadas, implican tener algún tipo de naturaleza ácida o alcalina o capacidad de reacción, no ha sido por lo tanto hasta ahora posible combinar estos dos compuestos activos en una formulación única mientras se mantiene una buena estabilidad de los compuestos activos.

Consecuentemente, los médicos han tenido que recurrir a dejar a los pacientes bajo este tipo de régimen de dos componentes realizar una aplicación secuencial de dos cremas/pomadas, cada una conteniendo uno de los compuestos formulados a su máxima estabilidad de pH. Esto puede llevar a incompatibilidad de las preparaciones de tal forma que los pacientes deben, por ejemplo, aplicar una crema/pomada por la mañana y la otra por la tarde. No hace falta decir, que el cumplimiento del paciente así como la dosificación de administración correcta es un problema bajo dichas circunstancias. Richards, H.L. y otros informan en *J Am Acad Dermatol* Oct 1999 ; 41(4):581-3 en un estudio de pacientes con psoriasis y su cumplimiento con la medicación. Informaron que el poco cumplimiento con el consejo de tratamiento en condiciones crónicas, como psoriasis, representa un reto principal para los profesionales del cuidado de la salud: El treinta y nueve por ciento los participantes informaron que no cumplieron con el régimen de tratamiento recomendado. El grupo de no cumplimiento tuvo una severidad auto-evaluada más alta de la psoriasis, eran más jóvenes, y tenían una menor edad en el comienzo que los que cumplían. El grupo de no cumplimiento informo que la psoriasis tuvo un impacto mayor en la vida diaria.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención el proporcionar una composición farmacéutica para el uso dérmico en donde dicha composición alivia las inconveniencias de un régimen de dos componentes o multi-componente para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades cutáneas inflamatorias incluyendo enfermedades de las uñas. La provisión de dicha composición resultará en una mejora sustancial de la calidad de vida para una población grande de pacientes de psoriasis, especialmente el grupo de no cumplimiento que tiene una severidad auto-evaluada más alta de psoriasis, siendo más jóvenes, y teniendo menos edad en el comienzo que los que cumplen.

Resumen de la invención

Para resolver los problemas anteriormente mencionados, la invención de la presente Solicitud proporciona una composición farmacéutica tópica no acuosa en la forma de una pomada, crema, una loción, un linimento u otra preparación líquida o semi-líquida unttable para uso dérmico en el tratamiento de la psoriasis, sebopsoriasis, o dermatitis seborreica en humanos y otros mamíferos, dicha composición comprendiendo un primer componente A farmacológicamente activo que consiste de calcipotriol y un segundo componente B farmacológicamente activo que consiste de betametasona o un éster de la misma y al menos un portador, solvente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

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 corticosteroide y que muestra una eficacia más alta en el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades cutáneas inflamatorias en humanos y otros mamíferos que cualquiera de los componentes farmacológicamente activos usados solos. Dicha eficacia se mide preferiblemente como un cambio de porcentaje en la puntuación PASI en la psoriasis y enfermedades cutáneas relacionadas, como sebo-psoriasis y dermatitis seborreica.

La puntuación PASI (Índice de Área y Severidad de la Psoriasis) evalúa la extensión y severidad de la psoriasis del paciente. Las siguientes fórmulas se usan para calcular la puntuación PASI:

Brazos	$0,2(R+T+S)E=X$
Tronco	$0,3(R+T+S)E=Y$
Piernas	$0,4(R+T+S)E=Z$

Donde R=puntuación por rojez, T=puntuación para grosor, S=puntuación para descamación, y E=puntuación para extensión donde la puntuación se evalúa de acuerdo con una escala de 0 a 4 de la manera siguiente:

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

Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es una ilustración gráfica del cambio del porcentaje en la puntuación PASI obtenida durante 4 semanas de ensayo clínico donde se compara la eficacia de una preparación de acuerdo con la invención que contiene hidrato de calcipotriol (52,2 µg/g) y betametasona dipropionato (0,643 mg/g) con la de una preparación en el mismo vehículo que contiene sólo hidrato de calcipotriol (52,2 µg/g) y una preparación en el mismo vehículo de betametasona dipropionato (0,643 mg/g). La Figura 1 muestra una eficacia de la preparación de la invención que excede por mucho la eficacia obtenible por las dos preparaciones de un único componente. El cambio en la puntuación PASI refleja en el grupo de pacientes tratados con la preparación de la invención un éxito de tratamiento de psoriasis hasta ahora no obtenible por el tratamiento con preparaciones comerciales que contienen o calcipotriol o betametasona, o alterando el tratamiento con dichas preparaciones comerciales (véase) proporcionando de este modo la ventaja de tener los dos componentes activos presentes en la misma preparación. (EOT=fin del tratamiento).

La Figura 2 es una tabla que muestra las figuras para el cambio de porcentaje en la puntuación PASI en cada visita y al final del tratamiento para el mismo ensayo clínico como se describe para la Figura 1.

La Figura 3 es un diagrama de barras que muestra el porcentaje de respondedores como un resultado de la valoración de los investigadores de la eficacia total en cada visita y al final del tratamiento en el mismo ensayo clínico que para la Figura 1. Los respondedores se definen como pacientes con mejora o aclaramiento marcados.

La Figura 4 es una tabla que muestra las figuras para el porcentaje de respondedores como un resultado de la valoración de los investigadores de la eficacia total en cada visita y al final del tratamiento, véase Figura 3, en el mismo ensayo clínico que para la Figura 1.

Formulaciones Tópicas

En una realización preferida la invención proporciona una composición farmacéutica tópica en la forma de una pomada, una crema, una loción, preferiblemente una loción para el cuero cabelludo, un linimento u otra preparación líquida o semi-líquida unttable que sea no acuosa. En una realización preferida, la composición de la invención es una composición mono-fase, es decir, una composición que comprende un sistema de solvente único, como una pomada.

En una realización preferida adicional la invención proporciona una composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico, dicha composición comprendiendo al menos un componente C solvente seleccionado del grupo consistente de:

- 5 (i) compuestos de fórmula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en donde x está en el intervalo de 2-60, R^1 en cada una de las unidades de x es independientemente H o CH_3 , R^2 es alquilo C_{1-20} o benzoilo ramificado o de cadena lineal, y R^3 es H o fenilcarboniloxi;
- (ii) ésteres de alquilo di-(lineal o ramificado)- C_{4-10} de ácidos dicarboxílicos C_4-C_8 ;
- 10 (iii) benzoatos de alquilo C_{12-18} lineales o ramificados
- (iv) ésteres de alquilo C_{2-4} lineal o ramificado de ácidos alcanóicos o alquenoícos C_{10-18} lineales o ramificados;
- (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanóicos C_{8-14} ; y
- (vi) alcoholes C_{18-24} primarios ramificados

15 Se ha descubierto que en dichas composiciones de combinación que contienen un componente c solvente, los componentes activos pueden coexistir sin degradación, a pesar de sus diferentes perfiles de pH/estabilidad. Las tendencias de los compuestos activos para afectarse entre sí con respecto al pH se minimizan o eliminan.

20 En la fórmula general (I) definida anteriormente, se prefiere que el factor x (que designa el número de las unidades dentro del paréntesis) esté en el intervalo de 4-50, más preferiblemente 4-40, en particular 4-30, especialmente 5-25, más especialmente 10-20, como alrededor de 15. Se prefiere además que R^1 sea CH_3 .

25 Se prefiere que dicho componente C sea seleccionado de compuestos de la fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) donde R^1 , x y R^2 son como se ha definido anteriormente, y mezclas de los mismos.

Como ejemplos específicos no limitativos de los tipos (i)-(vi) del componente C solvente definido anteriormente se pueden mencionar los siguientes, incluyendo nombres comerciales:

- 30 Arlamol E (polioxipropileno(15) estearil éter);
 Arlamol DoA (diisooctil éster de ácido adípico);
 Arlasolve 200 (Polioxietileno-20-isohehexadecil éter);
 Eutanol G (2-octildodecanol);
 Finsolv (Isoestearil benzoato);
 Finsolv P (polioxipropileno-15-estearil éster benzoato);
- 35 Isopropilésteres de ácidos alcanóicos o alquenoícos $C_{10}-C_{18}$ lineales o ramificados como isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isopropil linolato e isopropil monooleato;
 Miglyol 840 (Propilenglicol diéster de ácido caprílico y caprílico);
 DPPG (propilenglicol dipelagonato);
 Procetil AWS ($CH_3(CH_2)_{14}CH_2(OCH(CH_3)CH_2)_5(OCH_2)_{20}OH$).

40 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta en el campo de la farmacia. Por lo tanto, las composiciones no acuosas se pueden preparar incorporando los componentes en un excipiente con base de pomada o loción bien conocido como parafina blanda blanca (también conocida como vaselina) o Plastibasetm (una base preparada de polietileno (MW medio de alrededor de 21.000) y parafina líquida) o ESMA-PTM (una cera microcristalina). Como un ejemplo, la preparación de una composición de acuerdo con la invención se realiza típicamente derritiendo parafina blanda blanca, añadiendo una solución (típicamente a una concentración en el intervalo de 0,0005-2,5% p/p) del análogo de vitamina D en la cantidad requerida del componente C solvente, por ejemplo Arlamol E, seguido por la adición de una dispersión del componente B corticosteroide en aceite de parafina, típicamente con un tamaño de partícula de desde 0,1 a 20 μm , y después enfriando la mezcla. Los intervalos de contenido típico de los varios componentes en la composición acabada de acuerdo con la invención son de 0,005 a 0,1 % p/p del componente B corticosteroide, de 0,0001 a 0,025 % p/p del componente A análogo de vitamina D, y del 1 al 20% p/p del componente C solvente, el resto siendo típicamente primariamente excipiente base como la parafina blanda blanca anteriormente mencionada y/o aceite de parafina. La composición puede también contener otros aditivos usados comúnmente como antioxidantes (por ejemplo α -tocoferol).

45 La composición de acuerdo con la invención proporciona las siguientes ventajas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades cutáneas, como la psoriasis, sebo-psoriasis y trastornos relacionados, en comparación con la terapia de compuesto único o terapia de combinación del estado de la técnica:

60 Una investigación clínica ha demostrado que el tratamiento de pacientes con psoriasis con una composición de acuerdo con la invención que comprende calcipotriol y betametasona resultó en un comienzo más rápido de la curación y una curación más efectiva de placas que los pacientes tratados con sólo uno de los compuestos activos.

65 La composición de la invención, que combina un análogo de vitamina D y un esteroide tópico, proporciona sinergia en la forma de beneficios adicionales al paciente aparte del valor terapéutico directo de las sustancias

5 activas. Se ha demostrado que los efectos secundarios irritantes de la piel de un análogo de vitamina D, como el calcipotriol, se alivian por la aplicación simultánea de un esteroide, como la betametasona, en piel psoriásica, un efecto que es sólo alcanzable usando un régimen de tratamiento de dos componentes o multi-componente donde un análogo de vitamina D y un esteroide no pueden ser aplicados simultáneamente a la piel afectada debido a la incompatibilidad de las preparaciones. Cuando tanto un análogo de vitamina D y un esteroide tópico se usan en un tratamiento de combinación de la psoriasis ha sido hasta ahora necesario el usar aplicaciones separadas, típicamente una a la mañana y la otra a la tarde, haciendo imposible el obtener cualquier efecto sinérgico de los dos tipos de compuestos activos (véase Ortonne, J.P., *Nouv Dermatol.*, 1994, 13(10), p. 746-751), o donde se ha informado de un cierto grado de efecto sinérgico, como menos irritación cutánea, para un régimen de dos componentes (véase Kragballe, K. y otros. *Br J Dermatol* 1998 Oct; 139(4):649-54, y Ruzicka, T y Lorenz, B. *Br J Dermatol* 1998, 138(2), 254-58) una proporción sustancial de pacientes con psoriasis no se beneficiarán debido al no cumplimiento con el régimen de tratamiento.

15 El tratamiento médico satisfactorio de los trastornos cutáneos, como la psoriasis, se puede alcanzar en un periodo más corto de tiempo usando la composición de acuerdo con la invención resultando en una reducción de los efectos secundarios de los esteroides, como atrofia cutánea y efecto rebote. Además, se puede anticipar que incluso que un esteroide de actuación más suave del grupo I, como la hidrocortisona que actualmente no se administra para el tratamiento de la psoriasis, será eficiente para reducir o incluso eliminar la irritación cutánea que sigue a menudo al tratamiento con calcipotriol.

20 Por lo tanto, la tolerancia del tratamiento será mejorada considerablemente debido a la reducción de los efectos secundarios de los compuestos activos.

25 Las instrucciones para el tratamiento serán más simples cuando se necesita una única preparación resultando en un cumplimiento mejorado para el paciente y la posibilidad del tratamiento eficiente de una población más grande de pacientes de psoriasis.

30 Las instrucciones para el tratamiento serán más simples cuando se necesita una preparación única resultando en una seguridad mejorada para el paciente.

35 La invención también se refiere a una preparación farmacéutica preferida de acuerdo con la invención que es especialmente útil para el tratamiento de enfermedades cutáneas psoriásicas que están complicadas por infecciones fúngicas adicionales, y que además contiene un agente anti-fúngico seleccionado, por ejemplo, del grupo consistente de miconazol, clotrimazol, terbinafina, ciclopirox, bifonazol, nistatina, ketoconazol, econazol, y amorolfina.

40 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención no contienen otros compuestos terapéuticamente efectivos seleccionados del grupo consistente de, pentoxifilina derivada de xantina, propentofilina, y torbafilina, o cualquier otra xantina o derivado de xantina.

45 La composición de la invención se usa en un método de tratamiento de la psoriasis y enfermedades cutáneas relacionadas que comprende administrar tópicamente una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad de dicho tratamiento. Dicho método comprende preferiblemente la administración tópica una o dos veces al día de una dosificación médicamente suficiente de dicha composición.

50 La composición de acuerdo con la invención contiene preferiblemente 0,001-0,5 mg/g o ml o más preferiblemente 0,001-0,25 mg/g o ml del mencionado componente A y 0,05-0,1 mg/g o ml del mencionado componente B.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

55 *Pomada que contiene Calcipotriol y Betametasona dipropionato*

60 Se derriten 919,3 g de Parafina Suave Blanca a 80° C y después se enfría a 70° C y se mantiene esa temperatura. Después de esto, se disuelven 52,2 mg de hidrato de Calcipotriol (50mg de Calcipotriol) en 50 g de Arlamol E (polioxipropilen-15-estearil éter) para formar una solución (Solución 1). La Solución 1 se añade entonces lentamente en la parafina derretida mientras se agita.

65 Se dispersa betametasona (0,5 g, en la forma de 0,643 de su dipropionato) en forma particulada (99% <15 µm) en 30 g de Parafina Líquida para formar la Dispersión 1. La Dispersión 1 así como 20 mg de α-tocoferol se añaden a la mezcla de parafina que contiene Calcipotriol mientras se agita, después de lo cual la mezcla se enfría por debajo de 30° C para dar una composición de acuerdo con la invención con la siguiente composición:

1g de pomada contiene: Betametasona (como dipropionato 0,643 mg) 0,5 mg
 Calcipotriol (como hidrato 52,2 µg).....50 µg
 Parafina, Líquida.....30 mg
 Polioxipropilen-15-Estearyl Éter.....50 mg
 α-Tocoferol.....20 µg
 Parafina Suave Blanca..... para hacer 1 g

EJEMPLO 2

Test de Estabilidad

La estabilidad química de los dos componentes activos se probó después de un almacenamiento de 1 mes a 40° C y 3 meses a 25° C y 40° C, respectivamente. El contenido cuantitativo de Calcipotriol se determino por HPLC.

El Calcipotriol se extrajo de la preparación en una mezcla de metanol y 0,01 M de hidrogenofosfato de diamonio (70:30) y se cuantificó bajo las siguientes condiciones de HPLC: Columna: alrededor de 125 mm Ø 4 mm (d.i.) columna de acero inoxidable con LiChrospher RP-18, 5 µm, fase móvil: acetonitril-metanol-0,01 M fosfato de amonio acuoso pH 6 (20:50:30); flujo. alrededor de 2 ml/min; detección: longitud de onda variable detector UV ajustado a 265 nm. El Calcipotriol y las sustancias relacionadas se separaron por el método de HPLC de fase inversa descrito anteriormente; Columna: Superspher RP-18, 4 µm; Flujo: 1,2 ml/min. El contenido cuantitativo del Betametasona Dipropionato se determinó por HLPC.

El Betametasona Dipropionato se extrajo de la preparación en una mezcla de acetonitrilo:agua (50:55) y se cuantificó bajo las siguientes condiciones de HPLC: Columna: alrededor de 125 mm Ø 4 mm (d.i.) columna de acero inoxidable envuelta con LiChrospher RP-18, 5 µm. Fase móvil: acetonitrilo:agua (50:55). Flujo. 2 ml/min. Detección: longitud de onda variable detector UV ajustado a 240 nm. Las sustancias relacionadas aparte de la betametasona se determinaron por un método de HPLC de fase inversa análogo al anterior. Betametasona: Determinada como anteriormente con la excepción de la fase móvil: Acetonitrilo/metanol/0,05 M de regulador pH7 (25:5:70).

Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

	Calcipotriol µg/g	% de sustancias relacionadas con el Calcipotriol	Betametasona dipropionato	% de sustancias relacionadas con la Betametasona
Comienzo	50,0	1,6	0,63	1,2
25° C				
3 meses	50,5	1,4	0,64	0,2
40° C				
1 mes	48,0	2,1	0,64	0,6
3 meses	49,7	1,8	0,64	0,2

Se observará de la Tabla 1 que tanto el Calcipotriol como el éster de Betametasona son muy estables bajo las condiciones de prueba.

La estabilidad del Calcipotriol se comparó con una pomada similar donde se usó el propilenglicol como el solvente y se usó lanolina como un emulsionante. La composición de la pomada de comparación era la misma que la anterior con respecto al Calcipotriol y el Betametasona dipropionato, así como un 10% p/p de propilenglicol, 10% p/p de anhidro lanolina y 80% p/p de Parafina Suave Blanca. La pomada de comparación se almacenó durante 2,5 meses a 5° C y 40° C, respectivamente. Sólo se determinó el contenido de las sustancias relacionadas con el Calcipotriol de la manera descrita anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

% de sustancias relacionadas con el Calcipotriol	
5° C	20
40° C	96

5

10 Como se observará de estos resultados, el Calcipotriol se degrada casi completamente en la composición de comparación bajo las condiciones de prueba en oposición a una composición de la invención, donde el Calcipotriol es conservado esencialmente sin degradación.

EJEMPLO 3

15 *Loción cutánea médica que comprende un sistema solvente de dos fases (referencia)*

1g contiene:

20	Betametasona (Como Dipropionato 0,643 mg).....	0,5 mg
	Calcipotriol (como hidrato 52,2 µg).....	50 µg
	Dihidrato de Fosfato Disódico.....	2,5 mg
	Diazolidinil Urea.....	3 mg
	Polioxipropilen-15-Estearil Éter (Arlamol® E).....	50 mg
	Isohexadecano (Arlamol® HD).....	200 mg
25	Polioxietilen-2-Estearil Éter (Brij® 72).....	30 mg
	Agua, purificada.....	para hacer 1 g

Procedimiento para la preparación de 1 kg de loción:

30 Se disuelven 2,5 g de Fosfato Disódico y 3 g de Dizolidinil Urea en alrededor de 714 g de agua. La solución se calienta a 60 - 70° C para obtener la fase de agua. Se funden 30 g de Polioxietilen-2-Estearil Éter junto con 200 g de Isohexadecano a 60 - 70° C y se añade una solución de 52,2 mg de Calcipotriol Hidrato en 50 g de Polioxipropilen-15-Estearil Éter para obtener la fase de aceite. Las dos fases se mezclan durante la homogeneización, se dispersan 643 mg de Betametasona Dipripionato en la mezcla, y la loción se enfría durante la
 35 mezcla a temperatura ambiente. La preparación es estable a 25° C durante > 14 días.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica tópica no acuosa en la forma de una pomada, una crema, una loción, un linimento u otra preparación líquida o semi-líquida untable para uso dérmico en el tratamiento de la psoriasis, sebopsoriasis, o dermatitis seborreica en humanos y otros mamíferos, dicha composición comprendiendo un primer componente A farmacológicamente activo que consiste de calcipotriol y un segundo componente B farmacológicamente activo que consiste de betametasona o un éster de la misma y al menos un portador, solvente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **2.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente B consiste de un éster de betametasona, como el 17-valerato o 17,21-dipropionato.
- 15 **3.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de una composición mono-fase.
- 4.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación anterior que es una pomada.
- 20 **5.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada en que la diferencia entre el pH de estabilidad óptima del mencionado primer componente A y el pH óptimo del mencionado segundo componente B es al menos 1, comprendiendo además al menos un componente C solvente seleccionado del grupo consistente de:
- 25 (i) compuestos de fórmula general $R^3(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (I) en donde x está en el intervalo de 2-60, R^1 en cada una de las unidades de x es independientemente CH_3 , R^2 es alquilo C_{1-20} o benzoilo ramificado o de cadena lineal, y R^3 es H o fenilcarboniloxi;
- (ii) ésteres de alquilo di-(lineal o ramificado)- C_{4-10} de ácidos dicarboxílicos C_4-C_8 ;
- (iii) benzoatos de alquilo C_{12-18} lineales o ramificados
- (iv) ésteres de alquilo C_{2-4} lineal o ramificado de ácidos alcanóicos o alquenóicos C_{10-18} lineales o ramificados;
- 30 (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanóicos C_{8-14} ; y
- (vi) alcoholes C_{18-24} primarios ramificados
- 6.** Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación precedente, en donde el mencionado componente C es seleccionado de compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) donde R^1 , x y R^2 son como se ha definido en la reivindicación 5, y mezclas de los mismos.
- 35 **7.** Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el mencionado componente C es polioxipropilen-15-estearil éter.
- 40 **8.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene de 0,0001 a 0,025% p/p del mencionado componente A, 0,005 a 0,1% del mencionado componente B, y 1 a 20% p/p del mencionado componente C solvente.
- 9.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en el tratamiento, la composición se aplica tópicamente una o dos veces al día en una dosificación médicamente suficiente.

Porcentaje de cambio en PASI

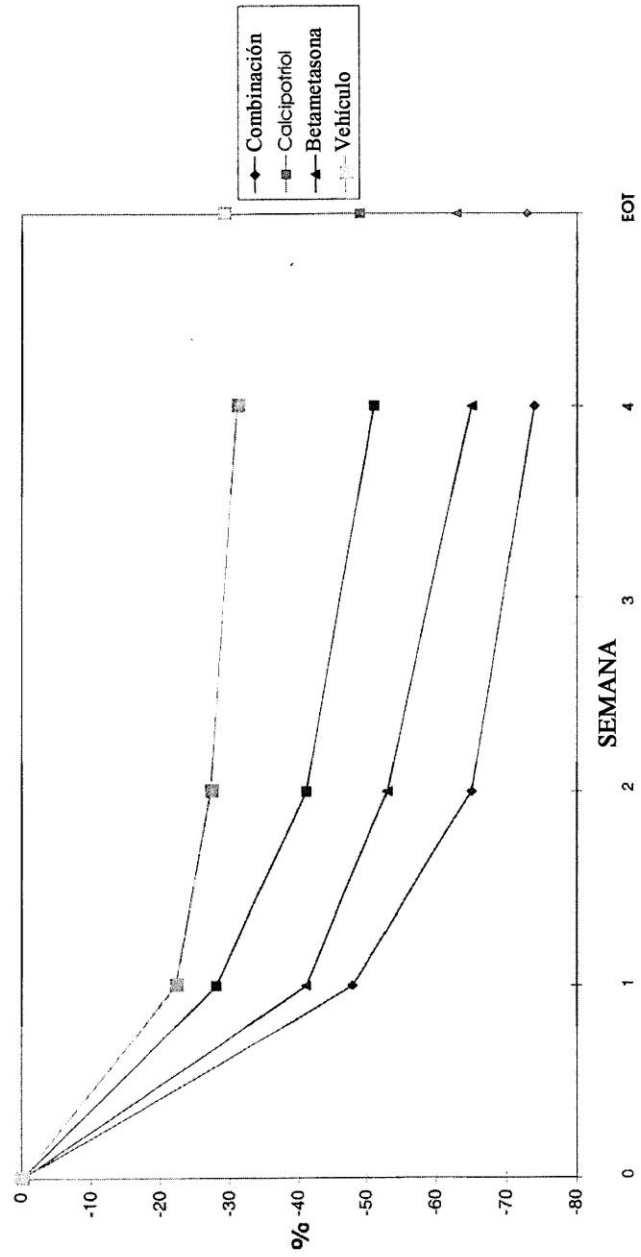


FIGURA 1

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

Cambio del porcentaje en la puntuación PASI	COMB (n=301)	CALC (n=308)	BETA (n=312)	VEHICLE (n=107)
Visita 1				
Media	10.9	10.9	10.7	10.6
Porcentaje de cambio				
Visita 2				
Media	-48.1	-28.4	-41.4	-21.5
Visita 3				
Media	-64.9	-40.8	-53.2	-27.4
Visita 4				
Media	-73.9	-51.3	-64.5	-31.3
Fin del tratamiento				
Media	-73.2	-48.8	-63.1	-28.8

FIGURA 2

Respondedores (Valoración de los examinadores)

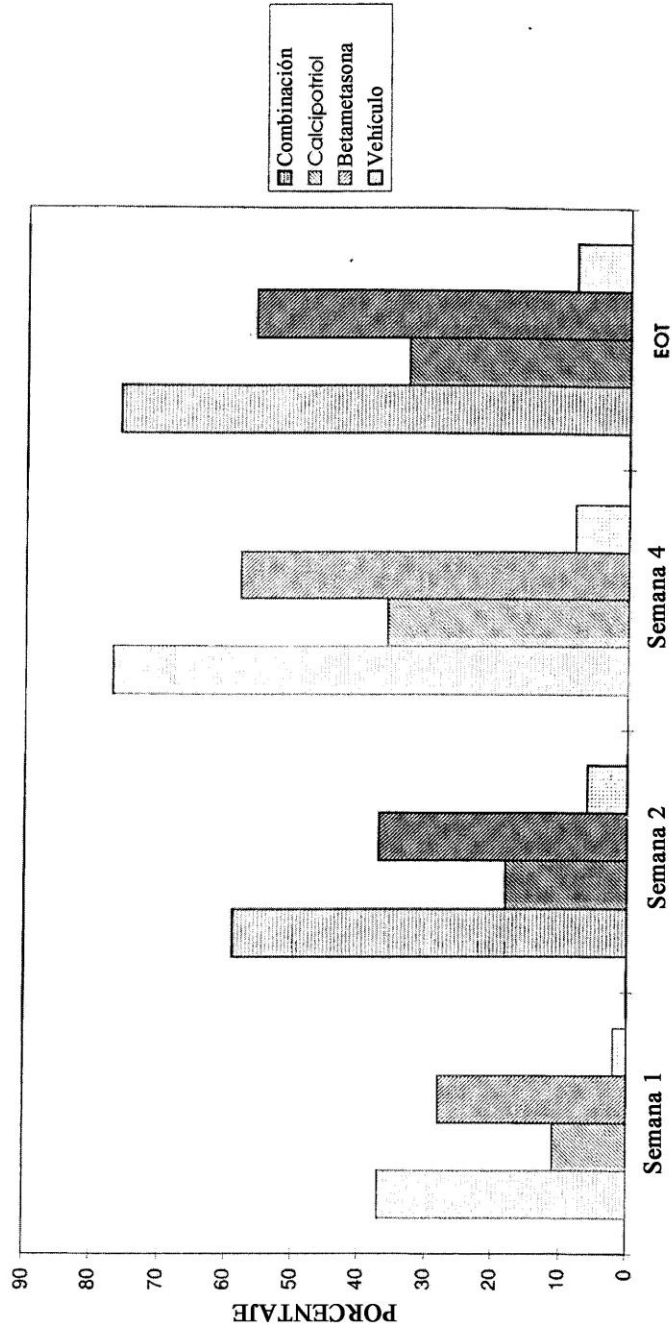


FIGURA 3

Valoración de los investigadores de la eficacia total en cada visita y al final del tratamiento

Valoración de los investigadores de la eficacia total	COMB (n=301) %	CALC (n=308) %	BETA (n=312) %	VEHÍCULO (n=107) %
Visita 1				
Sin respuesta	63.5	89.5	72.5	98.1
Respuesta	36.5	10.5	27.5	1.9
Total	100.0	100.0	100.0	100.0
Visita 3				
Sin respuesta	41.5	82.2	62.7	94.2
Respuesta	58.5	17.8	37.3	5.8
Total	100.0	100.0	100.0	100.0
Visita 4				
Sin respuesta	23.1	64.4	42.4	91.9
Respuesta	76.9	35.6	57.6	8.1
Total	100.0	100.0	100.0	100.0
Fin del tratamiento				
Sin respuesta	23.9	66.6	44.2	92.5
Respuesta	76.1	33.4	55.8	7.5
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

FIGURA 4