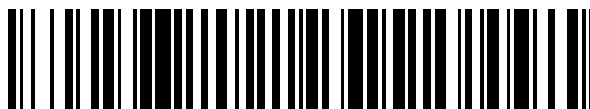


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 450**

51 Int. Cl.:

A61K 31/59 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2000** **E 11196069 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2450043**

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

30 Prioridad:

23.04.1999 DK 56199

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

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 BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 602 450 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 para el tratamiento de la psoriasis que comprende calcipotril y betametasonaCAMPO DE LA INVENCION

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 INVENCION

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.

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 N° 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, ver Ortonne (1994) *Nouv. Dermatol.* 13:746-51, Kragballe et al. (1998) *Brit. J. Dermatol.* 139:649-54, and Ruzicka & Lorenz (1998) *Brit. J. Dermatol.* 138:254-8. 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 INVENCION

Para resolver los problemas anteriormente mencionados, la invención proporciona una composición farmacéutica no acuosa para uso dérmico para tratar la psoriasis en humanos y otros mamíferos. La composición comprende un primer componente A farmacológicamente activo que consiste de calcipotriol o su hidrato y un segundo componente B farmacológicamente activo que consiste de betametasona o un éster la misma y al menos un portador, solvente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Está en la forma de pomada, crema, una loción, un linimento u otra preparación líquida o semi-líquida unttable y se aplica una vez al día en una dosificación médicamente suficiente.

La betametasona (9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) y ésteres de la misma como el 21-adetato, 17-adamantoato, 17-benzoato, 17-valerato y 17,21-dipropionato son componente B. Los ejemplos más preferidos del componente B son ésteres de Betametasona como el 17-valerato o el 17,21-dipropionato.

Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso dérmico que muestran 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:

$$\begin{array}{ll} \text{Brazos} & 0,2(R+T+S)E=X \\ \text{Tronco} & 0,3(R+T+S)E=Y \\ \text{Piernas} & 0,4(R+T+S)E=Z \end{array}$$

Donde R=puntuación par 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

De acuerdo con la reivindicación 1 la composición farmacéutica está 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. n 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 la composición farmacéutica no acuosa es para uso dérmico y comprende un primer componentes farmacológicamente activo A que consiste de calcipropiol o su hidrato;
 un segundo componente B farmacológicamente activo que consiste de betametasona o un éster de la misma;
 la diferencia entre el pH de estabilidad óptimo del primer componente A farmacológicamente activo y el pH de estabilidad óptimo del segundo componente B farmacológicamente activo siendo al menos 1; y
 al menos un componente C solvente seleccionado del grupo consistente de:

(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 fenilcarbonilo;

(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;

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

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

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.

Se prefiere que la diferencia máxima en el pH de estabilidad óptimo entre los compuestos farmacológicamente activos sea al menos de 1,5, más preferiblemente al menos 2, en particular al menos 2,5, más particularmente al menos 3, especialmente al menos 4, como al menos 5.

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 .

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:

Arlamol E (polioxipropileno(15) estearil éter);

Arlamol DoA (diisooctil éster de ácido adípico);

Arlasolve 200 (Polioxietileno-20-isohexadecil éter);

Eutanol G (2-octildodecanol);

Finsolv (Isoestearil benzoato);

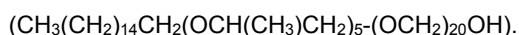
Finsolv P (polioxipropileno-15-estearil éster benzoato);

Isopropilésteres de ácidos alcanóicos o alquenóicos $C_{10}-C_{18}$ lineales o ramificados como isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isopropil linolato e isopropil monooleato;

Miglyol 840 (Propilenglicol diéster de ácido caprílico y capríónico);

DPPG (propilenglicol dipelagionato);

Procetil AWS



Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la técnica 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 Plastibase[™] (una base preparada de polietileno (MW medio de alrededor de 21.000) y parafina líquida) o ESMA-P[™] (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 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, de 0,0001 a 0,025 % p/p del componente A, 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 comúnmente usados como antioxidantes (por ejemplo α -tocoferol).

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:

- 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.
- Una composición 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 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.
- El tratamiento médico satisfactorio de 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.
- Por lo tanto, la tolerancia del tratamiento será mejorada considerablemente debido a la reducción de los efectos secundarios de los compuestos activos.
- 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.
- Las instrucciones para el tratamiento serán más simples cuando se necesita una preparación única resultando en una seguridad mejorada para el paciente.

Las composiciones son útiles para el tratamiento de psoriasis que comprende administrar tópicamente una cantidad efectiva de la composición 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.

La composición preferiblemente contiene 0,001-0,5 mg/g o ml o más preferiblemente 0,001-0,25 mg/g o ml del calcipotriol o su hidrato y 0,05-0,1 mg/g o ml de betametasona o un éster de la misma.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

Pomada que contiene Calcipotriol y Betametasona dipropionato

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.

Se dispersa betametasona (0,5 g, en la forma de 0,643 de su dipropionato) en forma particulada (99% <15 μ m) 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 μ g)	50 μ g
Parafina, Líquida	30 mg
Polioxipropilen-15-Estearil Éter	50 mg
α -Tocoferol	20 μ g
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 determinó 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 μ m, 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 μ m; Flujo: 1,2 ml/min. El contenido cuantitativo del Betametasona Dipropionato se determinó por HPLC.

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 μ m. 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 μ g/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

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.

Reivindicaciones

- 5 **1.** Una composición farmacéutica no acuosa en la forma de una pomada, una crema, una loción, un linimento u otra preparación líquida o semi-líquida untuable para uso dérmico para el tratamiento de psoriasis en humanos y otros mamíferos, dicha composición comprendiendo un primer componente A farmacológicamente activo que consiste de calcipropiol o su hidrato 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, en el que la composición se aplica una vez al día en una dosificación médicamente suficiente.
- 10 **2.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el éster de betametasona es el 17-valerato o 17,21-dipropionato.
- 15 **3.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la diferencia entre el pH de estabilidad óptimo del componente A farmacológicamente activo y el pH de estabilidad óptimo del componente B farmacológicamente activo es al menos 1, y que comprende al menos un componente C solvente seleccionado del grupo consistente de:
 - (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 ;
 - (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;
 - (v) diésteres de propilenglicol con ácidos alcanóicos C_{8-14} ; y
 - 25 (vi) alcoholes C_{18-24} primarios ramificados
- 30 **4.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que el componente C solvente se selecciona de los compuestos de fórmula general $H(OCH_2C(R^1)H)_xOR^2$ (II) donde x es 10-20 y R^1 , y R^2 son como se ha definido en la reivindicación 3, y mezclas de los mismos.
- 5.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que R^1 es CH_3 .
- 6.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en la que dicho componente C es polioxipropilen-15-estearil éter.
- 35 **7.** La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el componente C solvente es un éster di-(lineal o ramificado)-alquilo C_{4-10} de ácido dicarboxílico C_4-C_8 .
- 8.** La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el componente C solvente es un benzoato de alquilo C_{12-18} lineal o ramificado.
- 40 **9.** La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el componente C solvente es un éster de alquilo C_{2-4} lineal o ramificado de un ácido alcanóico o alquenóico C_{10-18} lineal o ramificado.
- 45 **10.** La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el componente C solvente es un diéster de propilenglicol con ácidos alcanóicos C_{8-14} .
- 11.** La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el componente C solvente es un alcohol C_{18-24} primario ramificado.
- 50 **12.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 que contiene 0,0001-0,025% p/p de dicho componente A, del 0,005 al 0,1% p/p de dicho componente B y del al 20% p/p de dicho componente C solvente.
- 55 **13.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la forma de un ungüento.
- 14.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el ungüento es monofase.
- 60 **15.** Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye α -tocoferol

65

Porcentaje de cambio en PASI

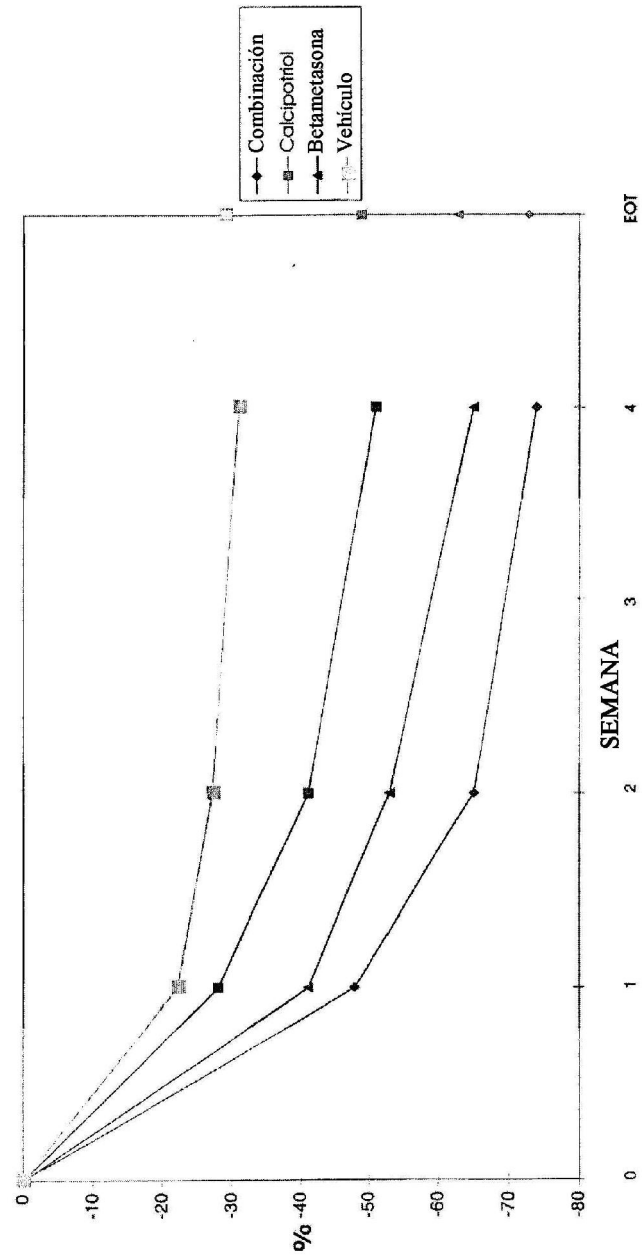


FIGURA 1

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)

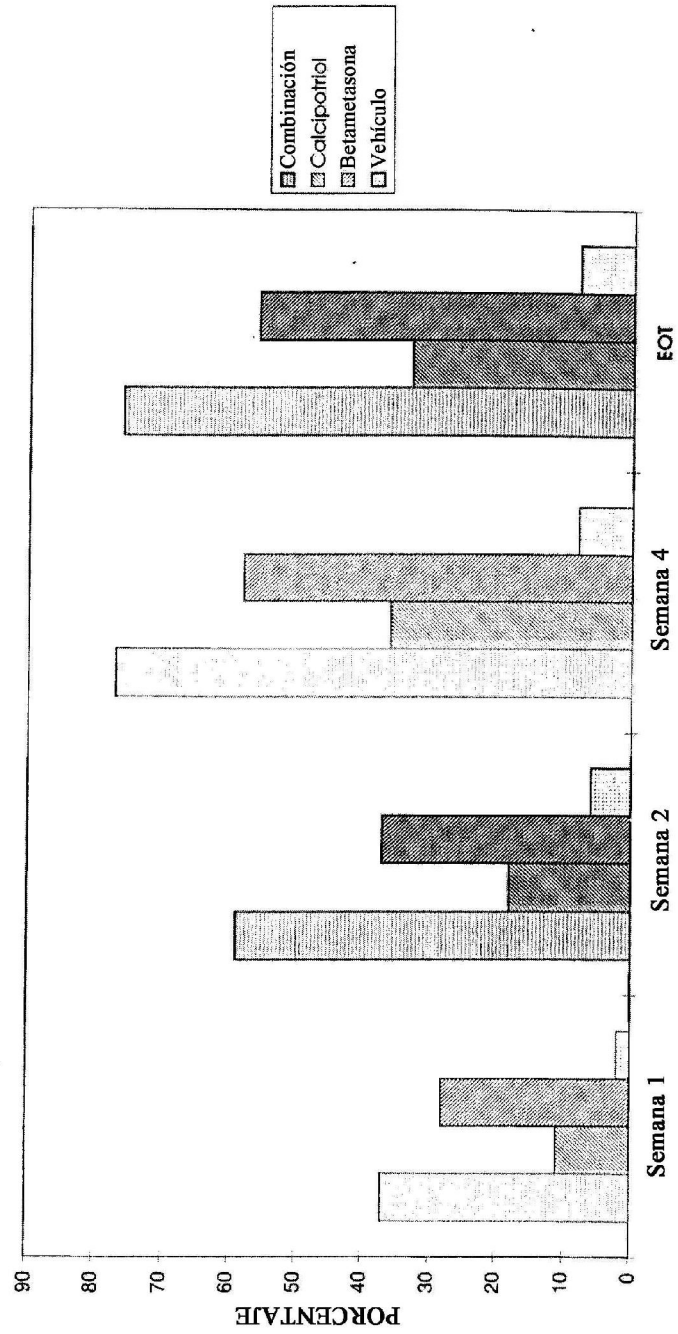


FIGURA 3

**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