



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 883**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 31/59** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718742 .3**  
96 Fecha de presentación : **14.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2139453**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **Composición tópica de poliafrones con vitamina D.**

30 Prioridad: **15.03.2007 EP 07251084**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2011**

73 Titular/es: **DRUG DELIVERY SOLUTIONS LIMITED**  
**Suite H13, The Leatherhead Enterprise Centre**  
**Randalls Road**  
**Leatherhead, Surrey KT22 7RY, GB**

72 Inventor/es: **Wheeler, Derek, Alfred y**  
**Steele, David, Fraser**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 364 883 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 tópica de poliafrones con vitamina D

5 La presente invención se refiere a una composición tópica que comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D.

Se sabe que las composiciones que comprenden vitamina D o análogos de vitamina D se usan para el tratamiento de un número de trastornos cutáneos.

10 Por ejemplo, el documento EP-B-474.517 divulga el uso de composiciones que contienen uno o más compuestos de 19-norvitamina D 1a-hidroxilada con un triple enlace en la cadena lateral para el tratamiento de la soriasis.

15 El documento de EE.UU. 4.871.723 divulga un proceso para el tratamiento de la soriasis mediante la aplicación tópica de una composición que comprende vitamina D y un vehículo de cera. De manera específica, el documento de EE.UU. 4.871.723 divulga una composición que comprende a) una cantidad eficaz farmacéuticamente de una vitamina D<sub>3</sub> de tipo activa, b) un disolvente que se escoge entre ésteres de ácido graso, alcoholes superiores con 10 o más carbonos y carbonato de propileno y c) un vehículo oleoso que se escoge entre vaselina blanca, vaselina amarilla y parafina líquida.

20 El documento de EE.UU. 2005/002546 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto activo de vitamina D en formulaciones pre-concentradas de emulsión, así como también en emulsiones y emulsiones en forma de gotas sub-micrónicas producidas a partir de ellas. En particular, las composiciones farmacéuticas del documento de EE.UU: 2005/002546 comprenden

25 (a) un componente de fase lipófila;  
(b) uno o mas tensioactivos; y  
(c) un compuesto activo de vitamina D.

30 De manera apropiada, el tensioactivo o tensioactivos se encuentran presentes en una cantidad de 1 % a 90 % en peso, basado en el peso total de la composición, y preferentemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 85 % en peso, basado en el peso total de la composición.

35 Las composiciones disponibles actualmente contienen concentraciones relativamente elevadas de vitamina D o de análogos de vitamina D y de tensioactivos que, con frecuencia, conducen a irritación cutánea y al empeoramiento de la soriasis. Por ejemplo, en 1996, la Food and Drug Administration de América obligó a que la etiqueta incluida en Dovonex (calcipotrieno) – un producto que contiene 0,005 % de calcipotriol – fuera corregida para indicar que aproximadamente 25 % de los pacientes experimentan irritación cutánea, y aproximadamente 10 % empeoramiento de la soriasis. Además, se ha informado de que algunos pacientes tratados con Dovonex han desarrollado hipercalcemia (véase, por ejemplo, Hardman KA, Heath DA, Nelson HM Hypercalcaemia associated with calcipotriol (Dovonex) treatment. BMJ. 1993 3 de Abril; 306 (6882): 896-896).

40 Es necesario formular una composición mejorada apropiada para aplicación tópica que solucione al menos algunos de los problemas de la técnica anterior.

45 El documento US-A-2006/0228408 divulga sistemas de suministro oral de fármaco que comprenden una espuma bi-líquida que comprende un fármaco poco soluble en agua tal como vitamina D. Las composiciones divulgadas en el documento US-A-2006/0228408 resultan apropiadas para suministro por vía oral, para cuya finalidad es preciso mantener el nivel de fase continua (típicamente agua) en un valor mínimo.

50 Los presentes inventores acaban de desarrollar una nueva composición tópica que comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D. De manera sorprendente, los presentes inventores han encontrado que tales composiciones presentan una tasa mejorada de difusión dérmica y/o una estabilidad mejorada en comparación con las composiciones conocidas. Tales composiciones también poseen una viscosidad apropiada de manera que resultan útiles para aplicación tópica. Las composiciones también presentan una sensación cutánea agradable durante y tras la aplicación tópica (lo que contribuye a garantizar una buena conformidad por parte del paciente objeto del régimen de tratamiento).

55 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición tópica que comprende una fase continua y al menos una fase discontinua, comprendiendo dicha composición al menos una dispersión de poliafrones y al menos una vitamina D o análogo de vitamina D.

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición como se ha descrito anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento de la soriasis.

65 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición como se ha descrito

anteriormente en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la soriasis.

5 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición como se ha descrito anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de la soriasis en un sujeto que comprende aplicar de forma tópica sobre el sujeto una cantidad eficaz de la composición como la que se describe en el presente documento.

10 En la siguiente descripción, el significado de los términos usados es el siguiente: por fase hidrófila o disolvente se entiende una fase líquida que comprende agua, que comprende agua junto con otros líquidos miscibles en agua, o que comprende un líquido no acuoso que es miscible en agua. Por fase hidrófoba o disolvente se entiende una fase que comprende líquidos aceptables farmacéuticamente tales como aceites que son inmiscibles o considerablemente  
15 inmiscibles con la fase hidrófila. Por líquidos inmiscibles se entiende que cuando se mezclan juntos, se separan para formar dos fases líquidas por separado que comparten una interfase bien definida. Por considerablemente inmiscible, se entiende que los dos líquidos mezclados anteriormente presentan una interfase bien definida entre las dos fases, en la que cada fase puede no obstante contener pequeñas cantidades de moléculas disueltas de la otra fase.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para preparar la composición que se describe en el presente documento que comprende las siguientes etapas:

- 25 (i) proporcionar un disolvente hidrófilo, que de manera opcional comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
- (ii) proporcionar un disolvente hidrófobo que comprende de manera opcional al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
- 30 (iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones apropiadas para formar las composiciones que comprenden al menos una dispersión de poliafrones y al menos una vitamina D o análogo de vitamina D.

De manera ventajosa, las composiciones de la presente invención presentan una penetración dérmica mejorada del agente activo en comparación con las composiciones conocidas. De este modo, es posible que se requieran  
35 cantidades menores de vitamina D y de análogo de vitamina D en las composiciones de la presente invención, con el fin de lograr los resultados beneficiosos del tratamiento. Como consecuencia de presentar niveles más bajos de vitamina D en las composiciones de la presente invención, se reduce la probabilidad de causar irritación cutánea.

Otra ventaja particular es que las composiciones presentan buena estabilidad a largo plazo, incluso a temperatura elevada (40 °C). Preferentemente, las composiciones pueden contener agua. Esto puede resultar útil para disolver  
40 los aditivos solubles en agua tal como conservantes solubles en agua, anti-oxidantes, agentes de mejora de la penetración solubles en agua y similares.

Otra ventaja es que las composiciones de la presente invención se fabrican típicamente a temperatura ambiente sin necesidad de aplicar calor, lo que supone una menor probabilidad de que los activos de la composición se vean  
45 dañados.

De manera ventajosa, la composición de la presente invención presenta un bajo potencial antropogénico (es decir, preferentemente el uso de este compuesto cuando se aplica sobre la piel provoca un menor efecto de desgaste  
50 cutáneo en comparación con las composiciones de la técnica anterior).

Otra ventaja de la composición de la presente invención es que no es preciso que contenga un nivel elevado de tensioactivo. Se sabe que las concentraciones elevadas de tensioactivo provocan irritación cutánea. Por tanto, resulta deseable mantener el nivel de tensioactivo en un valor mínimo cuando se aplica sobre la piel, y en particular  
55 en los casos de pieles dañadas tal como en el caso de soriasis. Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden menos que 4 % en peso de tensioactivo, más preferentemente menos que 3 %, incluso más preferentemente menos que 2 % en peso total de la composición.

Según se usa en el presente documento, dispersión de poliafrones significa un tipo particular de dispersión de líquido hidrófilo en líquido hidrófobo o de líquido hidrófobo en líquido hidrófilo que comprende (a) una fase miscible  
60 líquida hidrófila, (b) una segunda fase hidrófoba que es inmiscible o considerablemente inmiscible con la primera fase y (c) uno o más tensioactivos, en el que la fase dispersada se encuentra en forma de pequeñas gotas (por ejemplo, de diámetro micrónico o sub-micrónico, pero más normalmente de un diámetro de al menos 1 micrómetro), y el conjunto presenta las siguientes características, que distinguen a las dispersiones de poliafrones de las emulsiones convencionales o comunes o de otros tipos de dispersión:

65 1. Son capaces de existir en una forma estable en la que la fracción en volumen de la fase dispersada ( $\Phi_p$ ) es

mayor que 0,7 y puede ser de hasta 0,97 ( $\Phi_{ip}$  es la relación en volumen de la fase discontinua con respecto a la continua expresado como fracción).

2.El aspecto microscópico de las dispersiones de poliafrones en las que  $\Phi_{ip}$  es mayor que 0,7 es de un agregado de gotitas individuales, que se mantienen unidas adoptando formas poliédricas, con un aspecto que se asemeja al de una espuma de gas. De esta forma, la dispersión presenta propiedades parecidas a las de un gel y es denominada Dispersión de Poliafrones de Gel (GPD).

3.Las dispersiones de poliafrones estables pueden formarse con una concentración de tensioactivo menor que 3 % y más típicamente menor que 2 % en peso total de la composición.

4.Las Dispersiones de Poliafrones de Gel (como se ha descrito en 2 anteriormente) se pueden diluir cuanto se desee mediante la adición de más fase continua sin la adición de más tensioactivo, cuando desaparecen las propiedades parecidas a las de gel. Una vez que se ha reducido el valor de  $\Phi_{ip}$  por debajo de 0,7, las gotitas individuales de la fase interna comienzan a separarse para adoptar la forma de gotas esféricas, que continúan siendo estables e intactas pero que, no obstante, permanecen juntas en asociaciones sueltas y flotan hasta la parte superior o se hunden hasta la parte inferior de la dispersión diluida (dependiendo de las densidades relativas de las dos fases). En esta forma diluida, cada gotita es denominada Afron Líquido Coloidal (CLA). El simple agitado de la dispersión diluida da lugar, de manera instantánea, a la re-formación de una dispersión estable y homogénea de Afrones Líquidos Coloidales.

Cada una de las características anteriores y la combinación de ellas diferencian claramente a las dispersiones de poliafrones de la presente invención de las emulsiones convencionales, y de otros tipos de dispersiones que no presentan dichas características. Las dispersiones de poliafrones se divulgan en las siguientes referencias bibliográficas de Sebba: "Biliquid Foams", J. Colloid and Interface Science, 40 (1972) 468-474 y "The Behaviour of Minute Oil Droplets Encapsulated in a Water Film", Colloid Polymer Sciences, 257 (1979) 392-396, Hicks "Investigating the Generation, Characterisation and Structure of Biliquid Foams", PhD Thesis, University of Bristol, 2005, Crutchley "The Encapsulation of Oils and Oil Soluble Substances Within Polymer Films", PhD Thesis, The University of Leeds, 2006 y Lye y Stuckey, Colloid and Surfaces, 131 (1998) 119-136. Los documentos US-A-4.486.333 y WO 97/32559 también divulgan los afrones.

En ocasiones, las dispersiones de poliafrones son denominadas "Espumas bi-líquidas", "Emulsiones de elevada fase interna (HIPÉs)", "Emulsiones de Elevada Proporción de Fase Interna (HIPREs)" y "Emulsiones de Gel". El documento de EE.UU. 5.573.757 divulga una composición que comprende una dispersión de poliafrones como "gel viscoelástico". Todas las descripciones que se refieren a las dispersiones que tienen las características descritas anteriormente son dispersiones de poliafrones de la presente invención.

Por "aplicación tópica" se entiende la aplicación sobre humanos o animales, preferentemente sobre la piel, incluyendo por ejemplo la cara, cuero cabelludo, pies, extremidades o tronco.

A continuación, se describirá la presente invención con más detalle. En los siguientes capítulos se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de este modo se puede combinar con otro aspecto o aspectos, a menos que se especifique claramente lo contrario. En particular, se pueden combinar cualquiera característica indicada como preferida o ventajosa con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Como se ha descrito anteriormente, las dispersiones de poliafrones comprenden una fase continua, una fase discontinua y un tensioactivo. Preferentemente, la fase discontinua es una fase interna considerablemente hidrófoba, comúnmente conocida como una fase interna oleosa. Preferentemente, la fase discontinua comprende una fase oleosa aceptable farmacéuticamente.

Ejemplos de aceites que se pueden usar en la presente invención incluyen aceite de almendra, aceite de babasú, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja silvestre, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de cartamo, aceite de onagra, aceite de pescado, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de mostaza, aceite de avena, aceite de oliva, aceite de grano de palma, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cartamo, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, escualeno, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de cartamo hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos modificados, glicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos fraccionados, tricaprato de glicerilo, tricaproato de glicerilo, tricaprillato de glicerilo, tricaprillato/caprato de glicerilo, tricaprillato/caprato de glicerilo, tricaprillato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprillato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprillato/caprato/estearato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, trilinolenato de glicerilo, trioleato de glicerilo, triundecanoato de glicerilo, glicéridos linoleicos, glicéridos poliglucolizados saturados, triglicérido sintético de cadena media que contiene fundamentalmente cadenas de ácidos grasos  $C_8-C_{12}$ , triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y sus mezclas.

De manera apropiada, la fase discontinua comprende monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos.

Debe entenderse que se pueden usar otros aceites apropiados en la presente invención.

En una realización preferida, la fase discontinua comprende o es triglicéridos caprílico/cáprico y/o miristato de isopropilo (IPM).

Por ejemplo, la fase discontinua puede conferir un beneficio emoliente, oclusivo, humectante, acondicionador, cosmético o farmacéutico sobre la piel. También puede incrementar la viscosidad de la composición y puede conferir solvencia al ingrediente o ingredientes activos y puede contener materiales que proporcionen un efecto de calentamiento o enfriamiento cuando son aplicados sobre la piel (por ejemplo capsacina o mentol).

La composición puede comprender al menos 1 % en peso de fase discontinua, preferentemente de 1 a 80 % en peso, más preferentemente de 10 a 80 % en peso y del modo más preferido de 25 % a 80 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Preferentemente, la fase continua o externa de la dispersión de poliafrones está formada por agua, líquido hidrófilo o una de sus mezclas. Preferentemente, la fase continua comprende de 20 a 99 % en peso, más preferentemente de 20 a 75 % y del modo más preferido de 50 a 75 % de agua, basado en el peso total de la composición. Preferentemente, en una realización la fase continua comprende al menos 25 %, más preferentemente al menos 50 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición. Cuando alguna de las partes de la fase continua es acuosa, se precisa un estrecho control del pH dentro de los límites apropiados. Preferentemente, el pH debe estar dentro del intervalo de 7,0 a 9,0, más preferentemente de 7,1 a 8,5, incluso más preferentemente de 7,2 a 8,0. Se ha encontrado que estos intervalos de pH permiten que el fármaco sea estable, al tiempo que resulta apropiado para su administración sobre piel soriásica.

Las composiciones de la presente invención pueden ser no acuosas, considerablemente no acuosas o acuosas.

Según se usa en el presente documento "composición no acuosa" significa una composición que se encuentra considerablemente libre de agua y que no contiene agua que haya sido añadida de forma intencionada. Según se usa en el presente documento, preferentemente, la "composición no acuosa" contiene menos que 0,5 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición, más preferentemente menos que 0,2 % en peso de agua, y del modo más preferido menos que 0,1 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición.

Según se usa en el presente documento, la expresión "considerablemente no acuosa" significa una composición que comprende menos que 5 % en peso, más preferentemente menos que 4,5 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición.

La expresión "composición acuosa" significa una composición que comprende al menos 5 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición. Preferentemente, la composición acuosa comprende al menos 10 %, o al menos 15 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición. La composición acuosa puede comprender al menos 35 %, o al menos 40 % en peso, basado en el peso total de la composición. Para las composiciones acuosas, preferentemente, el porcentaje de agua es de 5 % a 90 % en peso, y más preferentemente de 5 % a 50 % en peso, y del modo más preferido de 8 % a 20 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Preferentemente, la composición de la presente invención es dispersable en agua. Preferentemente, la composición de la presente invención se puede diluir en agua. Esto aumenta la flexibilidad de uso de la invención, por ejemplo mejorando la aplicación de la composición sobre el cuero cabelludo, a través del pelo, dejando el pelo húmedo, o enjuagando la preparación de cualquier superficie tópica según surja la necesidad o el deseo de hacerlo, o mediante la retirada sencilla enjuagando el producto como consecuencia de una contaminación accidental de alguna prenda de ropa. Estas ventajas mejoran la experiencia de utilización del usuario y mejoran la satisfacción del paciente.

La fase continua puede comprender o consistir en agua, un líquido aceptable farmacéuticamente que sea miscible o considerablemente miscible con agua o una de sus mezclas. Preferentemente, el líquido miscible con agua es un compuesto de fórmula  $R_1-OH$  en la que  $R_1$  es un alquilo  $C_1-C_{10}$  y/o un compuesto de fórmula  $HO-R_2-H$  en el que  $R_2$  es  $(C_2H_4)_n$  o  $(C_3H_6)_n$ , en el que  $n$  es de 1 a 100, preferentemente de 1 a 25.  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser lineales o ramificados. Preferentemente,  $R_1$  es un alquilo  $C_1-C_4$ ,  $n$  es preferentemente de 1 a 25. Preferentemente, la fase acuosa comprende agua, propilenglicol, polipropilenglicol, polietileno o polipropilenglicol, glicerol, etanol, isopropanol o una de sus mezclas. Cuando la fase continua comprende polietilenglicol, preferentemente el polietilenglicol es un polietilenglicol que es líquido a temperatura ambiente. El polietilenglicol puede contener, por ejemplo, de 1 a 12 unidades de óxido de etileno o de propileno y/o presentar un peso molecular de hasta 600.

En una realización de la presente invención la composición, y preferentemente la dispersión de poliafrones, comprende de 0 a 60 % en peso, preferentemente de 0 a 20 % en peso, más preferentemente de 0 a 10 % en peso de un alcohol C1-C4, etilenglicol, un polietilenglicol líquido, propilenglicol, un polipropilenglicol líquido, monoetil éter de dietilenglicol o sus mezclas. Una de las ventajas de las composiciones de la presente invención con respecto a las composiciones de la técnica anterior es que no se requieren niveles elevados de alcohol como agentes de mejora de

la penetración cutánea. Se sabe que el alcohol provoca irritación cutánea cuando se aplica sobre piel dañada. Las composiciones de la presente invención presentan la ventaja de que se puede conseguir una mejor penetración incluso sin necesidad de que esté presente el alcohol, o sin necesidad de cantidades elevadas de alcohol. De manera sorprendente, los presentes inventores han encontrado que resulta ventajoso para la composición de la presente invención que comprenda de 0 a 25 % en peso de alcohol, más preferentemente de 0 a 15 % en peso, basado en el peso total de la composición. Preferentemente, el alcohol es isopropanol. Tales composiciones presentan propiedades mejoradas de suministro del fármaco.

Debe entenderse que se pueden usar otros disolventes hidrófilos apropiados en la fase continua de los poliafrones.

La composición puede comprender al menos 20 % en peso de la fase continua, preferentemente de 20 a 99 % en peso, más preferentemente de 20 a 90 % en peso y del modo más preferido de 20 % a 85 % en peso, basado en el peso total de la composición.

El tensioactivo usado en la presente invención se puede incorporar bien en cada una o en ambas fases de la dispersión de poliafrones. Tensioactivos apropiados incluyen un poli(éter de alquilglicol), un poli(éster de alquilglicol), un alcohol etoxilado, un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietileno, un tensioactivo iónico o no iónico, un aducto de aceite de ricino hidrogenado/polioxietileno glicol de 25 a 60 grupos etoxi, un aducto de aceite de ricino/polioxietileno glicol que contiene de 25 a 45 grupos etoxi, un éster de ácido graso de sorbitán (por ejemplo Span 20 o Span 80), un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo Pluronic L121 o Pluronic F68) o una de sus mezclas.

Debe entenderse que se pueden usar otros tensioactivos apropiados.

Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden menos que 4 % en peso de tensioactivo, más preferentemente menos que 3 %, incluso más preferentemente menos que 2 % en peso total de la composición.

En la composición de la presente invención, el menos una vitamina D o un análogo de vitamina D se encuentra presente de forma predominante en la fase discontinua.

La vitamina D empleada en la composición de la presente invención puede ser, por ejemplo, calcipotriol, calcipotriol monohidratado, seocalcitol, calcitriol, calcipotriol hidratado, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, falecalcitriol, becocalcidiol,  $1\alpha,24S$ -dihidroxi-vitamina D<sub>2</sub>, 1(S),3(R)-dihidroxi-20-(R)-[(-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi]-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno o sus mezclas. Más preferentemente, el análogo de vitamina D es calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol,  $1\alpha,24S$ -dihidroxi-vitamina D<sub>2</sub>, 1(S),3(R)-dihidroxi-20-(R)-[(-(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9-10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno o una de sus mezclas. Del modo más preferido, los análogos de vitamina D son calcipotriol y calcipotriol hidratado. Otros ejemplos de análogos apropiados de vitamina D se divulgan en US-B-6.753.013.

En una realización de la presente invención, el análogo de vitamina D es calcipotriol y/o calcipotriol monohidratado.

Se prefieren los análogos sintéticos de vitamina D en las composiciones de la presente invención con respecto a la vitamina D o a los análogos de vitamina D de origen natural, ya que los efectos terapéuticos de estos últimos pueden ser menos selectivos para el tratamiento de las enfermedades cutáneas, tales como la soriasis.

La composición de la presente invención puede comprender de 0,0001 a 0,05 % en peso de vitamina D o de análogo de vitamina D, preferentemente de 0,001 a 0,01 % en peso y más preferentemente de 0,0025 a 0,005 % en peso total de la composición.

Preferentemente, la composición de la presente invención puede comprender además un agente de formación de gel y/o un agente de modificación de la viscosidad tal como un agente de modificación de la reología.

Por ejemplo, el agente de formación de gel se escoge entre gomas de alginato o sus sales, goma guar, goma de algarrobbilla, goma xantán, goma de acacia, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, bentonitas, silicatos de aluminio y magnesio, "Carbómeros" (sales de polímeros reticulados de ácido acrílico) o polimetacrilatos de glicerilo o sus dispersiones en glicoles. Debe entenderse que se podrían usar otros agentes apropiados de formación de gel y/o agentes de modificación de la viscosidad o agentes de modificación de la reología. De manera adicional, los inventores han descubierto que algunos agentes de formación de gel (por ejemplo, los carbómeros) pueden también funcionar como agentes reguladores de pH, evitando de este modo una variación no deseada de pH en la composición durante el almacenamiento o durante el uso.

Preferentemente, la composición de la presente invención comprende de 0,05 a 5,0 % en peso de agente de formación de gel, preferentemente de 0,1 a 2,0 % en peso y más preferentemente de 0,2 a 1,0 % en peso total de la composición.

En una realización de la presente invención, la composición presenta una consistencia de gel. La consistencia de gel puede estar formada por una, dos o tres o más dispersiones de poliafrones. Preferentemente, la composición es una composición acuosa.

5 La composición de la presente invención se puede usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia. Además, la composición de la presente invención se puede usar en el tratamiento de la soriasis.

Preferentemente, la composición se aplica en una forma de dosificación unitaria.

10 En una realización de la presente invención, la composición que se ha descrito anteriormente se puede aplicar al cuero cabelludo u otra superficie cutánea a través del cabello. Preferentemente, en esta realización, se humedece el cabello (por ejemplo mediante el uso de agua con o sin champú, y posteriormente se seca con una toalla). A continuación, se puede aplicar el producto sobre el cuero cabelludo, en una cantidad apropiada, y posteriormente se masajea el cuero cabelludo a través del cabello. Posteriormente, se puede dejar secar el cabello de forma natural o se puede secar usando un secador de pelo. De manera ventajosa, la forma de la formulación dispersable en agua permite cualquier distribución de los activos sobre la piel usando este proceso. De manera alternativa, o de manera adicional, la composición se puede masajear en el interior del cuero cabelludo a través del cabello y dejar que actúe durante un período apropiado (que puede ser de 8 a 12 horas), después del cual se puede enjuagar el exceso o la parte restante con agua, con o sin champú.

Preferentemente, la composición se aplica sobre animales en una forma de dosificación unitaria.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden contener otros aditivos tales como uno o más de un conservante (por ejemplo para evitar el daño microbiológico), un agente regulador de pH (para el control de pH y para evitar la inestabilidad y el daño sobre el manto ácido de la piel), un anti-oxidante, un agente de mejora de la penetración, un agente de protección solar, un agente de enfriamiento, un agente de calentamiento, un agente anti-prurito, un agente estético, un agente enmascarante cosmético, un agente espumante, un aromatizante, un agente colorante o un aceite emoliente e incluyendo sus mezclas.

30 Estos aditivos se pueden incluir en la fase continua o discontinua de la dispersión de poliafrones.

Debe entenderse que la inclusión de estos aditivos es en cantidades y con el tipo de materiales que se ha comprobado que resultan eficaces y útiles. Es preciso adoptar precauciones a la hora de escoger la cantidad de estos aditivos con el fin de evitar que otras ventajas de comportamiento de la presente invención se vean comprometidas.

La composición de la presente invención puede comprender además agentes activos adicionales, por ejemplo, esteroides o corticoesteroides. De manera deseable, la composición no comprende un corticoesteroide.

40 En una realización de la presente invención, la composición comprende al menos una dispersión de poliafrones, al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y de manera opcional al menos un corticoesteroide.

45 En una composición particularmente preferida, la fase discontinua es un triglicérido caprílico/cáprico, la fase continua es agua desmineralizada y el análogo de vitamina D es calcipotriol. De manera opcional, la composición puede comprender o no un corticoesteroide tal como dipropionato de betametasona.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición que se describe en el presente documento que comprende las etapas de:

- 50
- (i) proporcionar un disolvente hidrófilo, que de manera opcional comprende al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
  - (ii) proporcionar un disolvente hidrófobo que comprende de manera opcional al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
  - 55 (iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones apropiadas para formar la composición que comprende al menos una dispersión de poliafrones y al menos una vitamina D o análogo de vitamina D.

60 En una realización de la presente invención, la vitamina D o el análogo de vitamina D se mezcla en el disolvente hidrófobo antes de la etapa de formación de los poliafrones. De manera alternativa, o de manera adicional, la vitamina D o el análogo de vitamina D se puede mezclar en la fase continua antes de la etapa de formación de poliafrones.

65 Métodos apropiados para preparar dispersiones de poliafrones se divulgan en el documento US-A-4486333. Se entenderá por parte de los expertos en la técnica que se pueden usar otros métodos de preparación, según sea apropiado.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición que se describe en el presente documento que comprende las etapas siguientes:

- 5 Preparar una primera dispersión de poliafrones que comprende una vitamina D o un análogo de vitamina D;  
Preparar una segunda dispersión de poliafrones que comprende un agente activo, tal como uno o más de agente de protección solar, agente de enfriamiento, agente de calentamiento, agente anti-prurito, agente estético, agente enmascarador cosmético, agente de formación de espuma, aromatizante, un agente colorante, un anti-oxidante o un aceite emoliente e incluyendo sus mezclas; y mezclar juntos dicha primera y  
10 segunda dispersiones de poliafrones para formar la composición.

El método puede además comprender:

- 15 Preparar una tercera o posterior dispersión de poliafrones que comprende otro agente activo;  
Y mezclar dicho tercer u otro poliafrón con dicha primera y segunda dispersiones de poliafrones para formar la composición.

20 La composición según se describe en el presente documento se puede suministrar a la piel en forma de aerosol o de pulverización. Por ejemplo, el documento EP 1.575.542 muestra la incorporación de una espuma bi-líquida a los aerosoles. La composición de la presente invención se puede incorporar a los aerosoles mediante la adición de agua y un gas propelente (por ejemplo, butano).

25 La composición de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, una loción o una crema. La composición se puede almacenar en cualquiera tarro, tubo, botella, sobrecito, aerosol, recipiente sellado con accionamiento de bomba o con aplicador de pulverización. De manera ventajosa, con el fin de que las composiciones permanezcan estables en el interior del recipiente, preferentemente hay que evitar la entrada de oxígeno en el recipiente. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se sellan en recipientes herméticos con el fin de evitar la degradación de las composiciones antes de su uso.

30 A continuación, se describe la presente invención con más detalle, únicamente a modo de ejemplo, en referencia a la siguientes figuras, en las que:

35 La **Figura 1** es un cromatograma de HPLC de una muestra estable (Ejemplo 4). El pico de calcipotriol es a 3,9 min. No se observa evidencia alguna de productos de degradación. Las condiciones de HPLC son: Columna: NovaPak C18, tamaño de partícula de 4  $\mu$ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters), fase móvil: 55 % de acetonitrilo en agua. Caudal: 1 ml/minuto. Temperatura de la columna: 25 °C.

40 La **Figura 2** es un cromatograma HPLC de la degradación de calcipotriol evidenciado por medio de la presencia de picos extraños (4,5 min y 3,6 min) en cualquier lado del pico principal de calcipotriol (3,9 min). En este caso, no existe agente activo adicional. Las condiciones de HPLC son: Columna: NovaPackC18, tamaño de partícula de 4  $\mu$ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters), fase móvil: acetonitrilo a 55 % en agua. Caudal: 1 ml/minuto. Temperatura de la columna: 25 °C.

#### Definición de estabilidad

45 Para la presente invención, se considera que un producto es estable frente al almacenamiento si satisface los criterios siguientes.

50 El producto se almacena en recipientes herméticos, de vidrio y cerrados con un espacio de cabecera que comprende no más que 5 % en volumen del volumen total usable del recipiente.

El producto y el recipiente definidos anteriormente se almacenan a una temperatura constante de 40 °C en un horno estándar de laboratorio (por ejemplo, en un horno de circulación de aire Heraeus "Function line" modelo UT6, control de temperatura de  $\pm 0,3$  °C a 150 °C).

55 Se examina el producto al final del período de examen. El período de examen es de al menos 3 meses y preferentemente de al menos 6 meses desde la fecha de partida de almacenamiento.

El criterio de pase es el siguiente:

Procedimiento	Criterio de pase
Comparación visual del aspecto de la muestra almacenada en comparación con la muestra estándar almacenada a 20 °C durante el mismo período.	La evaluación visual indica muy poca, si es que existe, diferencia entre la muestra almacenada y la estándar. En particular, el aspecto de la muestra es uniforme a lo largo de toda ella, sin signo alguno de separación en dos o más fases distintas.
Un examen microscópico, con un aumento de al menos 200 veces, que compara el aspecto microscópico de la muestra almacenada con la imagen almacenada de su aspecto en la fecha de comienzo del almacenamiento.	El examen indica cambio muy pequeño, si es que existe, en el tamaño y en la distribución de tamaños de las gotitas de poliafrones, sin signo alguno de fases separadas.
Análisis de los componentes activos farmacéuticamente de la formulación por medio de extracción y el método de HPLC proporcionado anteriormente	Cada activo no ha disminuido más que 5 % en peso del contenido original en la fecha de comienzo del ensayo de almacenamiento, después de 3 meses de almacenamiento. Los productos de descomposición conocidos de los activos, si alguno de ellos está presente, constituyen de forma colectiva no más que 5 % del activo original, basado en el área bajo las mediciones de la curva. Véase Figuras 1 y 2 para más aclaración.

Se considera que cualquiera de las muestras almacenadas que satisfaga los criterios anteriores bajo las condiciones de ensayo dadas anteriormente es estable frente al almacenamiento, para los fines de la presente invención.

5 La "Guidance for Industry Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substance and Products" de la FDA, aunque no vinculante, especifica condiciones de almacenamiento acelerado que incluyen el almacenamiento a temperaturas específicas (por ejemplo de 40 °C), durante un tiempo específico (6 meses) y a una humedad relativa controlada (75 % de RH). La European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, ICH Q1A (R2) "Stability Testing Guidelines: Stability Testing of New Drug Substances and Products" especifica condiciones idénticas para el ensayo de almacenamiento acelerado. El método de ensayo de estabilidad especificado anteriormente para el fin de la presente invención no incluye la provisión del control de la humedad relativa ya que el almacenamiento tiene lugar en recipientes de vidrio cerrados cuyas paredes y cierres son herméticos al paso de vapor de agua.

15 La definición anterior de estable frente al almacenamiento es definitiva para los fines de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran más la presente invención.

#### 20 Ejemplo 1

Fase 1 oleosa de poliafrones de gel	% en peso/peso
Disolución que comprende 0,00556 % en peso/peso de calcipotriol, 1 % de Tween 80 en triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol 812 – Condea)	90,0
<b>Fase 1 acuosa de poliafrones de gel</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,0
Agua desmineralizada	9,0
Disolución tampón de fosfato de 50 mM	Hasta pH 8,0

#### Método de preparación de la dispersión 1 de poliafrones de gel

25 En un vaso de precipitado de laboratorio de 250 ml, de forma baja (diámetro interno de 6,5 cm) se introdujo fase acuosa (continua) suficiente para preparar 30 g de poliafrón de gel. Se agitó a 200 rpm con un propulsor de cuatro cuchillas con un diámetro de 6,0 cm, al tiempo que se añadía la fase oleosa (discontinua) gota a gota desde una pipeta Pasteur. El ritmo de adición al comienzo del proceso fue lento (aproximadamente una gota cada 7 segundos) pero se incrementó una vez que se había añadido 20 % de la fase oleosa, de forma que el tiempo total para preparar el poliafrón de gel fue de aproximadamente 20 minutos.

Ejemplo 1	% en peso/peso
Polímero de poli(ácido acrílico) (Ultrez 10 – Noveon)	0,56
Trietanolamina	Hasta pH de 7,5
Aguas desmineralizada	55,04
Poliafrón de gel 1	44,4

**Método de preparación del Ejemplo 1**

5 Se preparó la fase acuosa de la composición mediante pre-dispersión de Ultrez 10 en agua y posteriormente mediante la adición de trietanolamina hasta que el pH alcanzó el valor de 7,7, momento en el que se había formado un gel transparente. Posteriormente, se agitó la dispersión de poliafrón de gel en una fase acuosa gelificada hasta que se produjo la mezcla homogénea.

10 Antes de la fabricación de cada dispersión de poliafrón de gel, se disolvió cualquier activo en la fase apropiada mediante agitación intensa durante la noche, con un agitador magnético, a temperatura ambiente, en un vaso de precipitado cubierto.

**Mediciones de estabilidad**

15 Se llevaron a cabo las mediciones de estabilidad usando el método señalado anteriormente.

Se extrajo el calcipotriol de la composición del Ejemplo 1 en isopropanol y se analizó mediante HPLC en las condiciones que se muestra a continuación.

20 Condiciones de HPLC:

Columna: NovaPak C18, tamaño de partícula 4  $\mu$ , columna de 3,9 x 150 mm (Waters)  
 Fase móvil: acetonitrilo al 47% en agua  
 Caudal: 1 ml/minuto  
 Temperatura de la columna: 25 °C  
 25 Tiempo de retención del calcipotriol: 6,9 minutos

Los resultados muestran que, después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C, el nivel de calcipotriol fue de 99 %  $\pm$  1 % del nivel original.

**Ejemplo 2**

<b>Fase 2 oleosa de poliafrones de gel</b>	<b>% en peso/peso</b>
Disolución que comprende 0,00556 % en peso/peso de calcipotriol, 1 % de laureth-4 en miristato de isopropilo (IPM-NF Inolex)	90,0
<b>Fase 2 acuosa de poliafrones de gel</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,0
Agua desmineralizada	9,0
Disolución tampón de fosfato de 50 mM	Hasta pH 8,0

**Método de preparación de la dispersión 2 de poliafrones de gel**

35 En un vaso de precipitado de laboratorio de 250 ml, de forma baja (diámetro interno de 6,5 cm) se introdujo fase acuosa (continua) suficiente para preparar 30 g de poliafrón de gel. Se agitó a 200 rpm con un propulsor de cuatro cuchillas con un diámetro de 6,0 cm, al tiempo que se añadía la fase oleosa (discontinua) gota a gota desde una pipeta Pasteur. El ritmo de adición al comienzo del proceso fue lento (aproximadamente una gota cada 7 segundos) pero se incrementó una vez que se había añadido 20 % de la fase oleosa, de forma que el tiempo total para preparar el poliafrón de gel fue de aproximadamente 20 minutos.

<b>Ejemplo 2</b>	<b>% en peso/peso</b>
Polímero de poli(ácido acrílico) (Ultrez 10 – Noveon)	0,56
Trietanolamina	Hasta pH de 7,5
Aguas desmineralizada	55,04
Poliafrón de gel 2	44,4

**Método de preparación del Ejemplo 2**

45 Se preparó la fase acuosa de la composición mediante pre-dispersión de Ultrez 10 en agua y posteriormente mediante la adición de trietanolamina hasta que el pH alcanzó el valor de 7,7, momento en el que se había formado un gel transparente. Posteriormente, se agitó la dispersión de poliafrón de gel en una fase acuosa gelificada hasta que se produjo la mezcla homogénea.

50 Antes de la fabricación de cada dispersión de poliafrón de gel, se disolvió cualquier activo en la fase apropiada mediante agitación intensa durante la noche, con un agitador magnético, a temperatura ambiente, en un vaso de

precipitado cubierto.

### Ejemplo 3

- 5 Se sometió a ensayo el calcipotriol de la composición del Ejemplo 1, para un estado estacionario de la tasa de flujo (medida durante 12 horas), a través de membranas de silicona, en células de difusión de Franz. Esto constituye un ensayo in vitro reconocido que correlaciona la penetración a través de la piel. A modo de comparación, también se sometieron a ensayo los productos comerciales Dovonex y Dovobet.

Composición	Tasa de flujo de Calcipotriol $\text{ng cm}^{-2} \text{h}^{-1}$	Proporción de Tasa con respecto a la de Dovonex
Composición del Ejemplo 1	111,2	1,33
Dovonex	83,3	1,00
Dovobet	74,5	0,89

10

### Ejemplo 4

<b>DISPERSIÓN 1 DE POLIAFRONES DE GEL</b>	
<b>Fase oleosa</b>	<b>%</b>
Disolución de calcipotriol* (0,02125 %) en miristato de isopropilo (Lexol IPM NF – Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4- Croda)	0,90
<b>Fase acuosa</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00
<b>DISPERSIÓN 2 DE POLIAFRONES DE GEL</b>	
<b>Fase oleosa</b>	<b>%</b>
Miristato de isopropilo (Lexol IPM NF – Inolex)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4- Croda)	0,90
<b>Fase acuosa</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00
<b>DISPERSIÓN 3 DE POLIAFRONES DE GEL</b>	
<b>Fase oleosa</b>	<b>% en peso/peso</b>
Escualeno (procedente de oliva – A & E Connock)	20,00
Dimeticona (Q7-9120, 20 CP – Dow Corning)	35,00
Elastómero 10 (Dow Corning)	5,00
Ciclometicona (STb5NP – Dow Corning)	29,00
Laureth-4 (Volpo L4 – Croda)	1,00
<b>Fase acuosa</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,00
Agua desmineralizada	9,00
<b>GEL ACUOSO</b>	
	<b>% en peso/peso</b>
Poli(ácido acrílico) (Ultrez 10 – Noveon)	1,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta pH 7,22
Agua desmineralizada	Cantidad suficiente hasta 100 %
<b>PRODUCTO FINAL</b>	
	<b>% en peso/peso</b>
DISPERSIÓN 1 DE POLIAFRONES DE GEL	27,04
DISPERSIÓN 2 DE POLIAFRONES DE GEL	22,96
DISPERSIÓN 3 DE POLIAFRONES DE GEL	30,32
Gel acuoso	19,68
* nivel final de calcipotriol 51,2 $\mu\text{g/g}$	

Después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C, el nivel de calcipotriol fue de 103 % del valor inicial. El ensayo de

estabilidad durante el almacenamiento se encuentra actualmente en marcha.

#### Método de preparación

5 Se usó el método descrito en el Ejemplo 1 tanto para la dispersión de poliafrones como para el gel acuoso, exceptuando que el gel acuoso neutralizado se añadió a la mezcla final de las tres dispersiones de poliafrones de gel, 1, 2 y 3 y posteriormente se mezcló por medio de mezcla sencilla hasta que el producto fue una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrones.

10 Por gel neutralizado se entiende la adición de trietanolamina (una base) a la dispersión del poli(ácido acrílico) para formar un gel transparente que tiene un valor de pH de  $7,5 \pm 0,2$ . El proceso de neutralización de geles de poli(ácido acrílico) es bien conocido por los expertos en la técnica.

#### Ejemplo 5

15

<b>DISPERSIÓN 1 DE POLIAFRONES DE GEL</b>	
<b>Fase oleosa</b>	<b>%</b>
Disolución de calcipotriol* (0,06440 %) en una mezcla de miristato de isopropilo 3:2 en peso/peso (Lexol IPM NF – Inolex): Triglicérido caprílico/cáprico (Mygliol 812 – Condea)	17,48
Escualeno (procedente de oliva – A & E Connock)	7,54
Fluido DC 200 (Dow Corning)	19,96
Dimeticona (Q7-9120, 100 CP – Dow Corning)	15,02
Ciclometicona (STb5NP – Dow Corning)	29,02
Laureth-4 (Volpo L4 – Croda)	0,99
<b>Fase acuosa</b>	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 – BASF)	1,00
Agua desmineralizada	8,99
<b>GEL ACUOSO</b>	
	<b>% en peso/peso</b>
Poli(ácido acrílico) (Ultrez 10 – Noveon)	1,00
Trietanolamina (TEA)	Hasta pH 8,00
Agua desmineralizada	Cantidad suficiente hasta 100 %
<b>PRODUCTO FINAL</b>	<b>% en peso/peso</b>
DISPERSIÓN 1 DE POLIAFRONES DE GEL	40,07
Gel acuoso	59,93
* nivel final de calcipotriol 45,1 µg/g	

Tras 13 meses de almacenamiento a temperatura ambiente el nivel de calcipotriol fue de 105 % del valor inicial. El ensayo de estabilidad durante el almacenamiento se encuentra actualmente en marcha.

#### 20 Método de preparación

25 Se usó el método descrito en el Ejemplo 1 tanto para la dispersión de poliafrones como para el gel acuoso, exceptuando que el gel acuoso neutralizado se añadió a la mezcla final de las tres dispersiones de poliafrones de gel, 1, 2 y 3 y posteriormente se mezcló por medio de mezcla sencilla hasta que el producto fue una mezcla homogénea de las dispersiones de poliafrones.

30 Por gel neutralizado se entiende la adición de trietanolamina (una base) a la dispersión del poli(ácido acrílico) para formar un gel transparente que tiene un valor de pH de  $7,5 \pm 0,2$ . El proceso de neutralización de geles de poli(ácido acrílico) es bien conocido por los expertos en la técnica.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición tópica que comprende una fase continua, y al menos una fase discontinua, comprendiendo dicha composición al menos una dispersión de poliafrones y al menos una vitamina D o análogo de vitamina D, en la que la vitamina D o el análogo de vitamina D se encuentra de forma predominante en la fase discontinua.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vitamina D o el análogo de vitamina D es vitamina D, calcipotriol, seocalcitol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, falecalcitriol, becocalcidiol,  $1\alpha,24S$ -dihidroxi-vitamina D<sub>2</sub>, 1(S),3(R)-dihidroxi-20-(R)-[[(3-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)-metoxi)-metil]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieno o una de sus mezclas.
- 15 3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la vitamina D o el análogo de vitamina D en una cantidad de 0,0001 a 0,05 % en peso total de la composición.
- 20 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase discontinua comprende un aceite.
- 25 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el aceite comprende un monoglicérido, diglicérido o triglicérido o una de sus mezclas.
- 30 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende al menos 20 % en peso de la fase continua, basado en el peso total de la composición.
- 35 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase continua comprende de 20 a 99 % en peso de agua, basado en el peso total de la composición.
- 40 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fase continua comprende agua, un compuesto de fórmula  $R_1-OH$  en la que  $R_1$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  y/o un compuesto de fórmula  $HO-R_2-H$  en la que  $R_2$  es  $(C_2H_4)_n$  o  $(C_3H_6)_n$  en la que n es de 1 a 100 o una de sus mezclas.
- 45 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un agente de formación de gel.
- 50 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un agente de mejora de la penetración.
- 55 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que no comprende un corticoesteroide.
- 60 12. La composición que se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia, en particular mediante aplicación tópica.
13. La composición que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento tópico de la soriasis.
14. El uso de la composición que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de la soriasis.
15. Un método para preparar la composición que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende las siguientes etapas:
- (i) proporcionar un disolvente hidrófilo, que comprende de manera opcional al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
  - (ii) proporcionar un disolvente hidrófobo que comprende de manera opcional al menos una vitamina D o análogo de vitamina D y/o un tensioactivo;
  - (iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones apropiadas para formar la composición que comprende al menos una dispersión de poliafrones y al menos una vitamina D o análogo de vitamina D.
16. La composición que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es estable, en la que la estabilidad se mide como una reducción de no más que 5 % en la cantidad de vitamina D o análogo de vitamina D con respecto a la cantidad original, después de 3 meses de almacenamiento en un recipiente de vidrio sellado a 40 °C.

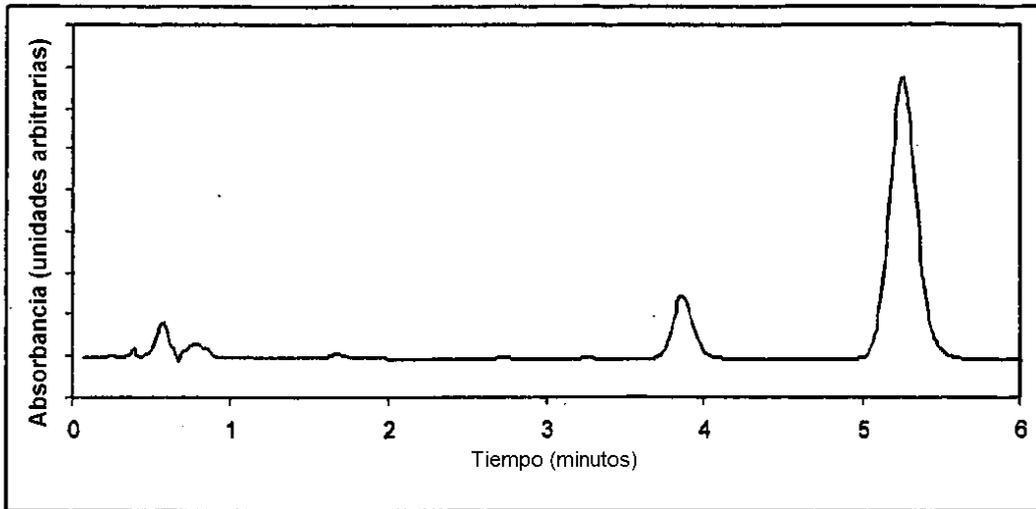


Figura 1

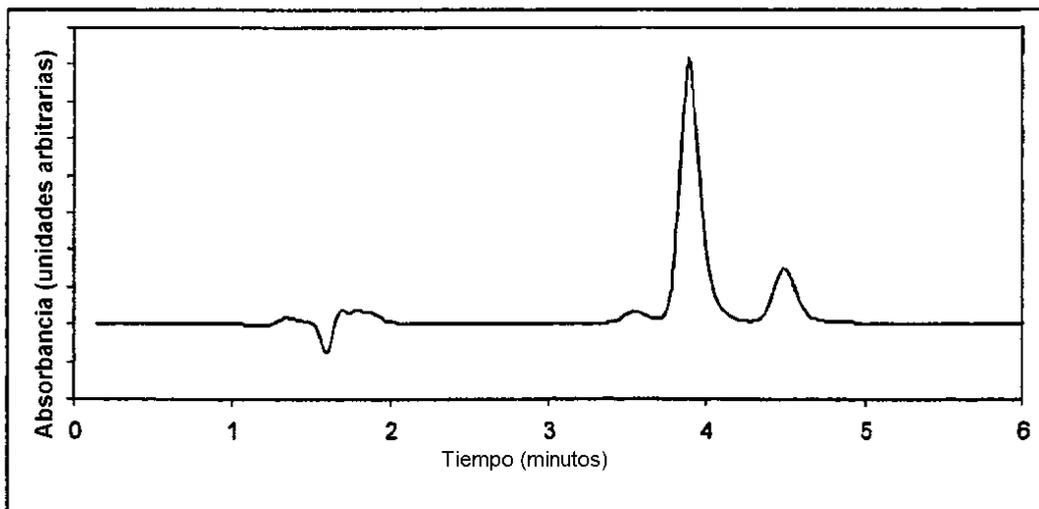


Figura 2