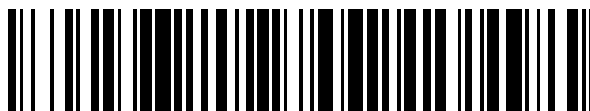


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 813**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2011 PCT/MY2011/000192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12039596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2011 E 11770892 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2618815**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para calanolidas, sus derivados y análogos, y proceso para su producción**

30 Prioridad:

22.09.2010 MY PI2010004411

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

07.03.2018

73 Titular/es:

**CRAUN RESEARCH SDN BHD (100.0%)
Lot 3147, Block 14 Jalan Sultan Tengah
93055 Kuching, Sarawak, MY**

72 Inventor/es:

**PHANG, NYIE LIN y
ABDULLAH, ZALIHA CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 657 813 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

Composiciones farmacéuticas para calanolidas, sus derivados y análogos, y proceso para su producción

Campo técnico de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de calanolidas, sus derivados y análogos, y un proceso para su producción que presentan biodisponibilidad y solubilidad mejorada.

[0002] Más en concreto, se refiere a composiciones farmacéuticas de calanolidas, sus derivados y análogos para administración oral o parenteral.

10 [0003] La invención proporciona además un método de utilización de las composiciones dadas a conocer para el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales e infecciones micobacterianas en mamíferos, en concreto en seres humanos.

Antecedentes de la invención

[0004] La creciente incidencia de enfermedades infecciosas necesita esfuerzos continuados para desarrollar nuevos fármacos para controlar y combatir estas enfermedades. Entre esas enfermedades infecciosas, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis (TB) son la principal causa de muerte.

15 [0005] Las calanolidas, sus derivados y análogos son un grupo de compuestos antivirales como se describe en las patentes estadounidenses n.º 5,591,770, 5,859,049 y 6,268,393, que se incorporan como referencia en el presente documento en su totalidad. De las calanolidas, la calanolida A se conoce por inhibir el crecimiento y la replicación de retrovirus, en concreto, pero sin carácter limitativo, VIH tipo 1 (VIH-1). Las calanolidas y los análogos de las mismas también demuestran una actividad antimicobacteriana considerable en concreto contra
20 Publicaciones adicionales incluyen US 6268393, US 2008/038335 y US 2002/012680.

Mycobacterium tuberculosis.

[0006] Cuando se administró la calanolida A en forma de cápsulas de gelatina blandas que contenían 100 mg de (+)-calanolida A formulada en un vehículo a base de aceite [Terri Creagh *et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, mayo 2001, pp. 1379 - 1386] o como cápsulas de gelatina blandas translúcidas que contenían
25 100 mg de (+)-calanolida A en un vehículo a base de aceite de sésamo [Eiznhamer *et al. HIV Clin Trials* 2002; 3(6): 435 -450], ambas formulaciones mostraron una escasa biodisponibilidad. Además, los estudios anteriormente mencionados también informaron de una amplia variabilidad entre sujetos en los parámetros farmacocinéticos examinados.

[0007] Hemos descubierto de forma sorprendente que se puede mejorar considerablemente la biodisponibilidad de la calanolida aumentando la solubilidad en agua de la calanolida, y esto puede conseguirse formulando la calanolida con una combinación de al menos un potenciador de solubilidad y al menos un surfactante.
30

[0008] Las composiciones de la presente invención difieren claramente de muchas maneras de las enseñanzas de Creagh & Eiznhamer. En primer lugar, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que presentan biodisponibilidad y solubilidad en agua mejorada que no se han abordado en las exposiciones de dichos estudios. Por lo tanto, la presente invención se distingue de las formulaciones utilizadas en dichos estudios puesto que ninguno de dichos estudios aborda ni soluciona el asunto de la escasa biodisponibilidad de las calanolidas.
35

[0009] En segundo lugar, ninguna de las formulaciones de dichos estudios dados a conocer estableció claramente ni identificó ninguna composición farmacéutica que comprendiera una calanolida, un potenciador de solubilidad y un surfactante que presentara biodisponibilidad y solubilidad en agua mejorada para la calanolida.
40

[0010] De esta manera, resulta ventajoso contar con formulaciones novedosas de calanolidas con biodisponibilidad mejorada con el fin de reducir la variación intrapaciente y entre pacientes en la biodisponibilidad oral y parenteral de calanolidas.

[0011] Además, se necesita y resulta útil contar con una composición farmacéutica para la administración de calanolida, en concreto, para la administración oral o parenteral, con biodisponibilidad mejorada para reducir los efectos secundarios tales como dolor de cabeza, náuseas, eructos, mareos y toxicidad hepática asociados al uso de calanolidas como medicamento y aumentar de forma adicional la eficacia terapéutica de las composiciones de calanolida.
45

Sumario de la invención

50 [0012] Según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, un proceso para la preparación de la misma y composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento como se define en las

reivindicaciones independientes adjuntas. En las reivindicaciones dependientes adjuntas se definen características preferibles adicionales.

El objeto principal de la presente invención consiste en proporcionar, en su aspecto más amplio, una composición farmacéutica que comprende:

- 5 a. una calanolida o mezcla de calanolidas;
 b. uno o más potenciadores de solubilidad, como se define en la reivindicación 1; y
 c. uno o más surfactantes, como se define en la reivindicación 1.

10 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que presenten biodisponibilidad y solubilidad mejorada para la administración oral o parenteral donde dichas composiciones proporcionan un aumento de la biodisponibilidad oral o parenteral de calanolida medido mediante C_{max} de al menos un 30 por ciento y un aumento de calanolida medido mediante $ABC_{(0-24)}$ de al menos un 20 por ciento.

Otro objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas en forma de un líquido, un semisólido o un sólido.

15 Otro objeto más de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden una calanolida en la forma galénica unitaria de una cápsula blanda, una cápsula dura, un comprimido, una inyección, una preparación líquida oral, un granulado o un *pellet*.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas según el primer objeto de la invención.

20 **[0013]** Otro objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un uso de las composiciones farmacéuticas en la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales, especialmente VIH-1, y enfermedades micobacterianas, especialmente tuberculosis en mamíferos, en concreto seres humanos.

25 **[0014]** Ha de entenderse también que la descripción general anterior se proporciona a modo de ejemplo y explicación y pretende proporcionar la explicación de la invención según se reivindica. Objetos adicionales de la invención, incluyendo ventajas, características novedosas y modos de realización preferidos de la presente invención, resultarán más evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos que siguen.

Breve descripción de las figuras

[0015]

La tabla 1 muestra valores de solubilidad para la calanolida A.

30 La tabla 2 muestra valores ABC_{0-24} de la calanolida A en ratas después de la administración oral de calanolida A.

La tabla 3 muestra valores ABC_{0-24} de la calanolida A en ratas después de la administración intramuscular de calanolida A.

35 La figura 1 muestra las curvas de concentración plasmática/sérica-tiempo para la calanolida A en ratas después de la administración oral de composiciones farmacéuticas según la invención (ejemplos 1 y 2) en comparación con la de la composición control (ejemplo comparativo A).

La figura 2 muestra las curvas de concentración plasmática/sérica-tiempo para la calanolida A en ratas después de la administración intramuscular de la composición farmacéutica según la invención (ejemplo 3) en comparación con la de la composición control (ejemplo comparativo A).

40 **Descripción detallada de la invención**

[0016] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para calanolidas, sus derivados y análogos y un proceso para la producción de los mismos.

[0017] Como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos presentan los siguientes significados respectivos:

45 **[0018]** Ha de entenderse que «composición farmacéutica» define una composición cuyos componentes o ingredientes individuales son farmacéuticamente aceptables por sí solos y están adaptados para suministrar una dosis prescrita de calanolida a un mamífero, en particular, un ser humano.

[0019] «Farmacéuticamente aceptable» significa que presenta una toxicidad lo suficientemente baja para utilizarse en una composición en la cantidad requerida.

- [0020]** «Solubilidad en agua» o «solubilidad» significa la solubilidad de la calanolida medida en agua purificada a aproximadamente 37 °C, a menos que se especifique lo contrario.
- 5 **[0021]** «Administración parenteral» significa modos de administración distintos a las administraciones enterales, tópicas e intravenosas, normalmente mediante inyección, e incluye, sin carácter limitativo, administraciones intramusculares, intratecales, intradérmicas, intraperitoneales y subcutáneas.
- [0022]** «Biodisponibilidad» significa la cantidad de compuesto bioactivo que llega a la circulación sanguínea después de su administración oral o parenteral.
- [0023]** «Biodisponibilidad oral» significa la cantidad total de calanolida absorbida en el plasma después de una única administración oral.
- 10 **[0024]** «Biodisponibilidad parenteral» significa la cantidad total de calanolida absorbida en el plasma después de una única administración parenteral, por ejemplo, una administración intramuscular.
- [0025]** La presente invención da a conocer una forma novedosa de aumentar la biodisponibilidad oral o parenteral de calanolida. Más en concreto, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, que presentan biodisponibilidad y solubilidad mejorada, que son útiles para la administración oral o parenteral de calanolida.
- 15 **[0026]** Se ha demostrado que cuando se combina calanolida con uno o más potenciadores de solubilidad y uno o más surfactantes se obtiene una composición con solubilidad mejorada. Esta invención se basa en nuestros descubrimientos de que se puede mejorar la biodisponibilidad oral o parenteral de la calanolida combinando calanolida con uno o más potenciadores de solubilidad y uno o más surfactantes.
- 20 **[0027]** Debe entenderse que la composición farmacéutica dada a conocer en la presente invención no es una mera mezcla, sino que presenta propiedades diferentes a la suma total de las propiedades de sus ingredientes. Aunque no se pretende estar ligado a esta o a cualquier otra teoría, el potenciador de solubilidad de esta invención ayuda a incrementar la solubilidad de la calanolida mientras que el surfactante ayuda a mejorar la humectabilidad o dispersibilidad de la composición. Esta composición novedosa que presenta biodisponibilidad y solubilidad mejorada de la calanolida provocará una mayor absorción del fármaco después del contacto con los fluidos gastrointestinales.
- 25 **[0028]** La biodisponibilidad de la calanolida puede determinarse midiendo las concentraciones de calanolida sistémicas totales en un sujeto con el paso del tiempo después de la administración oral o parenteral (p. ej., intramuscular o subcutánea) de dicha calanolida en la composición farmacéutica de la presente invención. La biodisponibilidad se caracteriza por la utilización de los siguientes parámetros: el área bajo la curva del nivel de sangre (ABC) y/o el valor pico del máximo del nivel de sangre (C_{max}), siendo ambos parámetros conocidos en la técnica.
- [0029]** Como se utiliza en el presente documento, el término «sujeto» se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo una rata o un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.
- 35 **[0030]** ABC se refiere al área bajo la curva que sigue la concentración plasmática (ng/ml) de calanolida en un tiempo dado tras la administración oral o parenteral de la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto.
- [0031]** «ABC₀₋₂₄» se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta 24 horas.
- 40 **[0032]** C_{max} se refiere a la concentración plasmática máxima de calanolida después de la administración oral o parenteral (p. ej., intramuscular o subcutánea) de la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto.
- [0033]** Como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «mejorar» o «mejorado/a» cuando se utiliza en relación con la solubilidad de una calanolida, significa una solubilidad aumentada de la calanolida de las composiciones presentes en comparación con la solubilidad de la misma calanolida en una composición realizada según la composición control (ejemplo comparativo A). Específicamente, el término «mejorar» o «mejorado/a» significa que, cuando se utiliza la composición farmacéutica de la presente invención, la solubilidad de una calanolida aumenta al menos un 20 por ciento más en comparación con la de la misma calanolida en una composición control (ejemplo comparativo A).
- 45 **[0034]** Como se utiliza en el presente documento, el término «composición control» se refiere a una composición que contiene solo calanolida A y aceite de sésamo, sin surfactante, como se expone en el ejemplo comparativo A.
- 50

[0035] La biodisponibilidad mejorada de la calanolida se puede demostrar mediante un aumento en el ABC_{0-24} y/o la C_{max} de calanolida.

5 **[0036]** En un modo de realización de la presente invención, el término «biodisponibilidad mejorada» de una composición farmacéutica que comprende calanolida se caracteriza por un aumento en el $AB C_{0-24}$ de calanolida de al menos un 20 por ciento superior al de la misma calanolida en una composición control (Ejemplo comparativo A).

10 **[0037]** En otro modo de realización de la presente invención, el término «biodisponibilidad mejorada» de una composición farmacéutica que comprende calanolida se caracteriza por un aumento en la C_{max} de calanolida de al menos un 30 por ciento superior al de la misma calanolida en una composición control (Ejemplo comparativo A).

15 **[0038]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, p. ej. las de los ejemplos 1 a 5 a continuación, mostraron una solubilidad mejorada como se indica mediante las pruebas de solubilidad comparativas (como se describe en el ejemplo 9 a continuación). Las pruebas de solubilidad se realizaron utilizando un USP Paddle apparatus 2 como se describe en *US Pharmacopoeia XXII*, «Dissolution Method», a 37 °C, en agua purificada y a 50 rpm. Se analizó la cantidad de calanolida disuelta mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).

20 **[0039]** Las composiciones farmacéuticas de la invención muestran una biodisponibilidad oral o parenteral mejorada como se demuestra mediante los estudios de biodisponibilidad según se expone en los ejemplos 10 y 11 a continuación. Los estudios se llevaron a cabo en ratas utilizando métodos de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para determinar el nivel del principio activo absorbido en la sangre. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1, 2 y 3 administradas de forma oral o parenteral a ratas proporcionaron un ABC_{0-24} sorprendentemente alto y una C_{max} según se determina mediante CLAR.

[0040] Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende calanolida caracterizada por una solubilidad en agua mejorada de calanolida.

25 **[0041]** En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende calanolida caracterizada por una biodisponibilidad oral o parenteral mejorada de calanolida.

30 En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de calanolida en un sujeto (p. ej., un mamífero, en particular un ser humano) que comprende la etapa de : administrar, mediante vía oral o parenteral, a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una calanolida o mezcla de calanolidas; uno o más potenciadores de solubilidad y uno o más surfactantes. Dicho método potencia la biodisponibilidad de la calanolida administrada mejorando la solubilidad de la calanolida.

35 Este método puede llevarse a cabo de conformidad con cualquiera de las técnicas expuestas en el presente documento, incluyendo el empleo, sin carácter limitativo, de cualquiera de las formas galénicas descritas, en particular en las formas galénicas unitarias expuestas en el presente documento.

Composiciones

[0042] En un primer aspecto, la presente invención proporciona, en su aspecto más amplio, una composición farmacéutica que comprende:

- 40 a. una calanolida o mezcla de calanolidas;
 b. uno o más potenciadores de solubilidad, como se define en la reivindicación 1; y
 c. uno o más surfactantes, como se define en la reivindicación 1.

[0043] Según un modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que presenta biodisponibilidad y solubilidad mejorada para administración oral o parenteral.

45 Según otro modo de realización de la presente invención, un modo de realización preferido de la composición farmacéutica comprende:

- 50 a. una calanolida o mezcla de calanolidas, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 80 % en peso de la composición total;
 b. uno o más potenciadores de solubilidad, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 90 % en peso de la composición total; y
 c. uno o más surfactantes, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 80 % en peso de la composición total,

donde la composición farmacéutica presenta biodisponibilidad y solubilidad mejorada para administración oral o parenteral.

[0044] En otro modo de realización adicional de la invención, una composición farmacéutica más preferida de la invención comprende:

- a. una calanolida o mezcla de calanolidas, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 50 % en peso de la composición total;
- 5 b. uno o más potenciadores de solubilidad, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 60 % en peso de la composición total; y
- c. uno o más surfactantes, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 50 % en peso de la composición total,

10 donde la composición farmacéutica presente biodisponibilidad y solubilidad mejorada para administración oral o parenteral.

[0045] Según otro modo de realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica más preferida de la invención comprende:

- a. una calanolida o mezcla de calanolidas, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 35 % en peso de la composición total;
- 15 b. uno o más potenciadores de solubilidad, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 50 % en peso de la composición total; y
- c. uno o más surfactantes, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % en peso de la composición total,

20 donde la composición farmacéutica presenta biodisponibilidad y solubilidad mejorada para administración oral o parenteral.

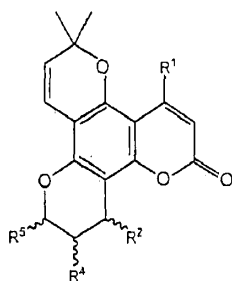
[0046] En otro modo de realización más de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de un líquido, un semisólido o un sólido.

25 **[0047]** Cuando se desean composiciones farmacéuticas en forma sólida, pueden utilizarse potenciadores de solubilidad y surfactantes en forma sólida a temperatura ambiente. Ejemplos de potenciadores de solubilidad en forma sólida son: beta-ciclodextrina, polietilenglicol 4000 (PEG 4000) y polivinilpirrolidona K-30. Ejemplos de surfactantes sólidos son: poloxámero 338, dioctilsulfosuccinato de sodio y lecitina de soja. De forma similar, cuando se desean composiciones farmacéuticas líquidas o semisólidas, se pueden utilizar potenciadores de solubilidad y surfactantes en forma líquida o semisólida a temperatura ambiente. Ejemplos de potenciadores de solubilidad líquidos o semisólidos son: polietilenglicol 200, N-metilpirrolidona y aceite de sésamo. Ejemplos de surfactantes líquidos o semisólidos son: PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-35 aceite de ricino y polisorbato 80.

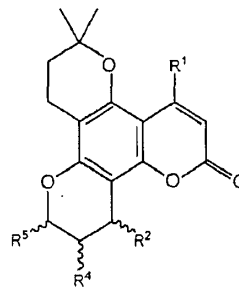
Calanolidas

[0048] El primer componente esencial de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende una calanolida o mezcla de calanolidas como principio activo.

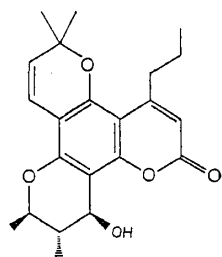
35 Ha de entenderse que en la presente memoria los términos «calanolida» o «calanolidas» se refieren a cualquiera de las diversas calanolidas de fórmula I o II (como se describe en las patentes estadounidenses n.º 5,591,770 y 5,859,049, concedidas a Boyd *et al.*



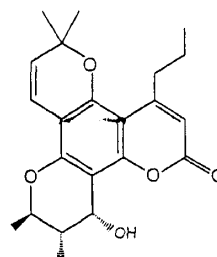
Fórmula I



Fórmula II



Fórmula III: Calanolida A



Fórmula IV: Calanolida B

donde

- R¹ es alquilo o arilo C₁ - C₆; R² es OH , OH , OR^3 , OR^3 , O_2CR^3 , O_2CR^3 , O_3SR^3 , o O_3SR^3 , donde R³ es alquilo o arilo C₁ - C₆; R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y son cada uno CH_3 o CH_3 . Aunque el grupo arilo puede ser cualquier sustituyente arilo adecuado, el arilo es preferiblemente una estructura anular C₆ - C₁₄, más preferiblemente fenilo.

[0049] Además, la «calanolida» o «calanolidas» descritas en el presente documento pueden estar presentes sustancialmente en forma de un enantiómero ópticamente puro o como una mezcla, racémico u otro tipo, de enantiómeros.

- 10 **[0050]** La «calanolida» o «calanolidas» descritas en el presente documento también pueden estar presentes como sus derivados, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos e isómeros farmacéuticamente aceptables o análogos, siempre que los derivados, sus sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos e isómeros farmacéuticamente aceptables o análogos sean farmacológicamente activos y farmacéuticamente aceptables.
- 15 **[0051]** Como se utiliza en el presente documento, «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a derivados de calanolida donde esta se modifica haciendo sales ácidas o básicas de la misma. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin carácter limitativo, sales de bases orgánicas o inorgánicas, tales como: sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, dietilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, arginina, lisina y similares, y sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato,
- 20 mesilato, acetato, maleato, oxalato, lactato y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de calanolida pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, estas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas de calanolida libres con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos.

25 En general, se prefieren los medios no acuosos como etanol, alcohol isopropílico o acetato de etilo. En *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* - Segunda edición revisada, (2002) se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptable y sus métodos de preparación y uso.

- [0052]** La preparación de ésteres implica la transformación de un grupo ácido carboxílico mediante una reacción de esterificación convencional que implica el ataque nucleófilo de una fracción RO⁻ en el carbono carbonílico. La esterificación también se puede llevar a cabo mediante reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo de esterificación tal como un cloruro de ácido. Las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, utilizando reactivos amina adecuados o pueden prepararse a partir de anhídrido o un cloruro de ácido haciéndolo reaccionar con amoníaco o una alquilamina inferior. También se pueden preparar profármacos y metabolitos activos utilizando técnicas conocidas por los expertos en la materia o descritas en la literatura correspondiente.
- 35 Los profármacos se preparan normalmente mediante unión covalente de una fracción que da lugar a un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de una persona.

Pueden prepararse otros derivados y análogos de las calanolidas utilizando técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia de química orgánica sintética, o pueden deducirse por referencia a la literatura correspondiente.

- 40 Aunque la calanolida A y la calanolida B como se muestra en la fórmula III y IV respectivamente, y sus análogos y derivados de calanolida pueden utilizarse como el componente de calanolida de la presente invención, se prefiere en mayor medida la calanolida A, puesto que su efectividad y sus propiedades farmacológicas están más establecidas en la técnica.

Tamaño de partícula de la calanolida

[0053] En un modo de realización de la presente invención, las partículas de calanolida pueden estar presentes en cualquier forma adecuada, por ejemplo, en forma cristalina, forma semicristalina, forma amorfa, forma semiamorfa o combinaciones de las mismas.

5 [0054] En otro modo de realización de la presente invención, la calanolida está presente en las composiciones farmacéuticas en forma de un líquido disuelto, un sólido disperso o mezclas de los mismos.

[0055] En un aspecto del modo de realización, la calanolida está completamente disuelta en la composición farmacéutica y adopta la forma de un líquido.

10 [0056] En otro aspecto, la calanolida está presente como sólido disperso con un tamaño de partícula inferior a 1000 micras, más preferiblemente en forma de sólido con tamaño de partícula inferior a 50 micras y, lo más preferible, inferior a 0,1 micras.

[0057] En otro aspecto adicional, la calanolida está presente como una mezcla de líquido y sólido disperso, donde dicho sólido disperso presenta un tamaño de partícula inferior a 1000 micras, más preferiblemente en forma de sólido con tamaño de partícula inferior a 50 micras y, lo más preferible, inferior a 0,1 micras.

15 [0058] Como se utiliza en el presente documento, el tamaño de partícula se refiere a un tamaño de partícula medio medido con técnicas de medición de tamaño de partícula convencionales conocidas en la técnica, tales como el fraccionamiento de campo de flujo por sedimentación, la espectroscopía de correlación fotónica o la centrifugación de disco.

20 [0059] El tamaño de partícula de la calanolida presente en la composición farmacéutica de la presente invención puede reducirse antes de añadir dicha calanolida a dicha composición aplicando medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula al rango requerido. Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula de la calanolida pueden adoptar convenientemente la forma de un molino de dispersión, por ejemplo: un molino de bolas o un molino vibratorio. Por tanto, la calanolida de tamaño de partícula reducido puede utilizarse como materia prima inicial para las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

25 [0060] Opcionalmente, el tamaño de partícula de la calanolida puede reducirse dispersando primero la calanolida en un potenciador de solubilidad líquido y aplicando a continuación medios mecánicos en presencia de medios de molienda con el fin de reducir el tamaño de partícula al rango requerido.

Potenciador de solubilidad

30 [0061] El segundo componente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende uno o más potenciadores de solubilidad seleccionados de entre el grupo consistente en aceites, derivados de pirrolidona, poliglicoles, amidas alifáticas, poliéteres, alcoholes, ésteres de alcoholes, dimetilsulfóxido, ciclodextrinas y combinaciones de los mismos.

35 [0062] Los potenciadores de solubilidad utilizados para las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuentan preferiblemente con un estatus aceptado, p. ej., sustancias generalmente reconocidas por la FDA (administración americana de alimentos y medicamentos) como seguras para su empleo en alimentación (sustancias GRAS, por sus siglas en inglés) (GRAS substances, Food Drug Cosmetic Law Reports, Chicago (1994), Food Additive Database under FDA).

40 [0063] En otro modo de realización de la invención, se han de seleccionar preferiblemente potenciadores de solubilidad farmacéuticamente aceptables para las composiciones de la presente invención. Un «potenciador de solubilidad farmacéuticamente aceptable» como se utiliza en el presente documento, se refiere en general a un potenciador de solubilidad que es compatible con otros ingredientes de las composiciones farmacéuticas y adecuado para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a un índice de beneficio/riesgo razonable.

45 [0064] En un modo de realización de la presente invención, los aceites adecuados para utilizarse como componente potenciador de solubilidad en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden seleccionarse de entre aceites vegetales, aceites de origen animal, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos y mezclas de los mismos.

50 [0065] Ejemplos de aceites vegetales adecuados para utilizarse en la invención incluyen, pero sin carácter limitativo, aceite de almendra, aceite de semilla de albaricoque, aceite de babasú, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de semilla de uva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de mostaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de cacahuete, aceite de semilla de uva, aceite de colza, aceite de semilla de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de girasol y mezclas de los mismos.

55

[0066] Ejemplos de aceites de origen animal incluyen, pero sin carácter limitativo, aceite de pescado, aceite de anguila, aceite de hígado de pescado, aceite de tiburón, aceite de visón y mezclas de los mismos.

[0067] Los triglicéridos son glicéridos formados a partir de una única molécula de glicerol esterificada con tres ácidos grasos. Ejemplos de triglicéridos adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen: triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol 810, Sasol); triglicérido caprílico/cáprico/linoleico (Miglyol 818, Sasol), tricaprato de glicerilo (Captex 1000, Abitec), trimiristato de glicerilo (Dynasan 114, Huls), tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116, Huls), triestearato de glicerilo (Dynasan 118, Huls), tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo (Captex 350, Abitec), aceite de maíz superrefinado (CRODA), aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de algodón superrefinado (CRODA), aceite de cártamo superrefinado (CRODA) y aceite de sésamo superrefinado (CRODA).

[0068] Los monoglicéridos son glicéridos formados a partir de una única molécula de glicerol esterificada con un ácido graso. Los diglicéridos son glicéridos formados a partir de una única molécula de glicerol esterificada con dos ácidos grasos. Ejemplos de monoglicéridos y diglicéridos adecuados para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin carácter limitativo, monocaprato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dicaprilato de glicerilo, dilaurato de glicerilo y mezclas de los mismos.

[0069] Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos alifáticos derivados de grasa, aceite o cera de origen animal o vegetal, o contenidos en forma esterificada en los mismos. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de ácidos grasos adecuados para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin carácter limitativo, ácido butírico (C4), ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido esteárico (C18), ácido araquídico (C20), ácido behénico (C22), ácido α -linolénico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés), ácido docosapentaenoico (DPA, por sus siglas en inglés), ácido araquidónico y mezclas de los mismos.

[0070] Un experto en la materia entenderá también que se pueden utilizar otros aceites como potenciadores de solubilidad en las composiciones farmacéuticas de la presente invención e incluyen, sin carácter limitativo, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos sintéticos y semisintéticos y mezclas de los mismos.

[0071] En otro modo de realización de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende derivados de pirrolidona. Ejemplos de derivados de pirrolidona adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-propil-2-pirrolidona, N-isopropil-2-pirrolidona, N-butil-2-pirrolidona y polivinilpirrolidonas (PVP) que tienen un peso molecular medio de 2000 a 1 200 000, incluyendo polivinilpirrolidona K-30, polivinilpirrolidona K-90 y mezclas de los mismos.

[0072] En otro modo de realización adicional de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende poliglicoles. Ejemplos de poliglicoles adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, en particular aquellos con pesos moleculares comprendidos entre 200 y 20 000, y mezclas de los mismos.

[0073] Cuando se desea un líquido para la composición final o ha de utilizarse un líquido para rellenar cápsulas blandas, preferiblemente cápsulas de gelatina blandas, el rango de peso molecular preferido de polietilenglicol oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600, prefiriéndose especialmente polietilenglicoles 400. Cuando se prefiere un semisólido o un sólido, especialmente para rellenar una cápsula dura, preferiblemente una cápsula de gelatina dura, un peso molecular de polietilenglicol preferido es aproximadamente 3350.

[0074] En otro modo de realización más de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende amidas alifáticas. Ejemplos de amidas alifáticas adecuadas incluyen, pero sin carácter limitativo, dimetilformamida, dimetilacetamida y mezclas de las mismas.

[0075] En otro modo de realización adicional más de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende poliéteres. Ejemplos de poliéteres adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, éter dimetilico de isosorbida, éter monoetilico de dietilenglicol (disponible en Gattefosse con el nombre comercial Transcutol), éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfúrico (Glycofurol, disponible en BASF con el nombre comercial de Tetraglycol), tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos.

[0076] En otro modo de realización de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende alcoholes. Ejemplos de alcoholes incluyen, pero sin carácter limitativo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, pentaeritritol, sorbitol, manitol y mezclas de los mismos.

[0077] En un modo de realización adicional de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende ésteres de alcoholes. Ejemplos de ésteres de alcoholes adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, palmitato de octilo, monoestearato de glicerol, diestearato de pentaeritrol, monoacetato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, hidroxiestearato de propilenglicol, isostearato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, triacetina (triacetato de glicerina), diacetina (diacetato de glicerina), succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 y mezclas de los mismos.

10 En otro modo de realización de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende dimetilsulfóxido.

15 En otro modo de realización más de la presente invención, el potenciador de solubilidad adecuado para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende ciclodextrinas. Ejemplos de ciclodextrinas adecuadas incluyen, pero sin carácter limitativo, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil alfa-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina metilada, beta-ciclodextrina metilada, hidroxietil beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina, hidroxipropil gamma-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina metilada y mezclas de las mismas. Una ciclodextrina particularmente preferida es hidroxipropil beta-ciclodextrina. Según la presente invención, el potenciador de solubilidad se selecciona de entre el grupo consistente en aceite de sésamo, aceite de oliva, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dicaprilato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, PEG 200, PEG 300, PEG 400, beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina y mezclas de los mismos.

20 En el modo de realización más preferido de la invención, el potenciador de solubilidad se selecciona de entre el grupo consistente en aceite de sésamo, tricaprilato/caprato de glicerilo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina y mezclas de los mismos.

Surfactantes

[0078] El tercer componente de las composiciones farmacéuticas según la invención comprende uno o más surfactantes.

30 **[0079]** El surfactante en la invención puede seleccionarse de entre el grupo consistente en surfactantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos y combinaciones de los mismos.

35 **[0080]** De nuevo, en general, los surfactantes utilizados para las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuentan preferiblemente con un estatus aceptado, p. ej., sustancias generalmente reconocidas por la FDA (administración americana de alimentos y medicamentos) como seguras para su empleo en alimentación (sustancias GRAS, por sus siglas en inglés) (GRAS substances, Food Drug Cosmetic Law Reports, Chicago (1994), Food Additive Database under FDA).

40 **[0081]** De forma alternativa, se prefiere seleccionar surfactantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones de la presente invención. Un «surfactante farmacéuticamente aceptable» como se utiliza en el presente documento, se refiere en general a un surfactante que es compatible con otros ingredientes de las composiciones farmacéuticas y adecuado para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a un índice de beneficio/riesgo razonable. Debe enfatizarse que la invención no está limitada a los surfactantes descritos a continuación, que muestran listas representativas, pero no exclusivas, de surfactantes disponibles. Además, los surfactantes refinados, destilados o fraccionados, las fracciones purificadas de los mismos, o las fracciones reesterificadas, también se encuentran dentro del alcance de la invención, aunque no se enumeren específicamente a continuación.

45 **[0082]** En la composición farmacéutica de la presente invención, se puede utilizar como componente surfactante cualquiera de los surfactantes definidos anteriormente de forma individual o una mezcla de dos o más surfactantes.

50 **[0083]** En un modo de realización de la presente invención, los surfactantes preferidos para utilizarse como componente surfactante son surfactantes no iónicos. Ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados son los siguientes:

(i). Productos de reacción de aceites vegetales naturales o hidrogenados y etilenglicol.

Surfactantes de ésteres de etilenglicol-aceite vegetal	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
PEG-35 aceite de ricino	Cremophor EL (BASF)
PEG-10 aceite de ricino hidrogenado	Nikkol HCO-10 (Nikko)
PEG-60 aceite de ricino hidrogenado	Nikkol HCO-60 (Nikko)
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	Cremophor RH 40 (BASF)
PEG-60 aceite de ricino hidrogenado	Cremophor RH 60 (BASF)
PEG-100 aceite de ricino hidrogenado	Nikkol HCO-100 (Nikko)

Los productos especialmente preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son PEG-35 aceite de ricino y PEG-40 aceite de ricino hidrogenado.

(ii) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno que están comercialmente disponibles con el nombre comercial TWEEN.

Surfactantes de ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
PEG-20 monolaurato de sorbitán	Tween-20 (CRODA)
PEG-20 monopalmitato de sorbitán	Tween-40 (CRODA)
PEG-20 monoestearato de sorbitán	Tween-60 (CRODA)
PEG-20 monooleato de sorbitán	Tween-80 (CRODA)
PEG-20 trioleato de sorbitán	Tween-85 (CRODA)
PEG-20 triestearato de sorbitán	Tween 65 (CRODA)
PEG-4 monolaurato de sorbitán	Tween-21 (CRODA)
PEG-4 monoestearato de sorbitán	Tween-61 (CRODA)
PEG-5 monooleato de sorbitán	Tween-81 (CRODA)

5 Los productos especialmente preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son PEG-20 monolaurato de sorbitán, PEG-20 monopalmitato de sorbitán y PEG-20 monooleato de sorbitán.

10 (iii) Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, ésteres de ácido esteárico de polioxietileno del tipo conocido y comercialmente disponibles con el nombre comercial MYRJ (CRODA), así como ésteres de ácido graso de polioxietileno conocidos y comercialmente disponibles con el nombre comercial Cithrol (CRODA).

Surfactantes de ésteres de PEG-ácido graso	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
PEG-8 diestearato	Cithrol 4DS (CRODA)
PEG-2 estearato	Cithrol DE GMS (CRODA)
PEG-8 laurato	Cithrol 4 ML (CRODA)
PEG-8 dioleato	Cithrol 4DO (CRODA)
PEG-12 estearato	Cithrol 6MS (CRODA)
Polioxietileno (40) estearato	Myrj S40 (CRODA)
Polioxietileno (100) estearato	Myrj S100 (CRODA)

Un producto preferido de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es polioxietileno (40) estearato.

15 (iv) Productos de transesterificación de triglicéridos de aceite vegetal natural y polialquilenpolioles. Estos incluyen productos de transesterificación de varios aceites vegetales naturales (p. ej., no hidrogenados), por ejemplo, aceite de maíz, aceite de semillas, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva y aceite de palma y mezclas de los mismos con polietilenglicoles, en particular polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de 200 a 800. Se conocen varias formas de producto de transesterificación de la clase definida y están

comercialmente disponibles con el nombre comercial LABRAFIL, que puede obtenerse, por ejemplo, de Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

Surfactantes transesterificados de alcohol-aceite	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
PEG-6 aceite de maíz	Labrafil M2125 CS (Gattefosse)
PEG-6 aceite de almendra	Labrafil M1966 CS (Gattefosse)
PEG-6 aceite de semilla de albaricoque	Labrafil M1944 CS (Gattefosse).
PEG-6 aceite de oliva	Labrafil M1980 CS (Gattefosse)
PEG-6 aceite de cacahuete	Labrafil M1969 CS (Gattefosse)
PEG-6 aceite de palmiste	Labrafil M2130 CS (Gattefosse)

Los productos especialmente preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son PEG-6 aceite de semilla de albaricoque y PEG-6 aceite de maíz.

- 5 (v) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán, p. ej., del tipo conocido y comercialmente disponibles con el nombre comercial SPAN.

Surfactantes de ésteres de ácidos grasos de sorbitán	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
Oleato de sorbitán	Span® 80 (CRODA)
Sesquioleato de sorbitán	Span® 43 (CRODA)
Isoestearato de sorbitán	Span® 6 (CRODA)
Triestearato de sorbitán	Span® 65 (CRODA)

Los productos especialmente preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son oleato de sorbitán y triestearato de sorbitán

- 10 (vi) Copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, p. ej., del tipo conocido y comercialmente disponibles con el nombre comercial POLOXAMER.

Surfactantes de copolímeros en bloque POE-POP	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
Poloxámero 338	Pluronic® F108 (BASF)
Poloxámero 407	Pluronic® F127 (BASF)
Poloxámero 188	Pluronic® F68 (BASF)
Poloxámero 237	Pluronic® F87 (BASF)
Poloxámero 124	Pluronic® L44 (BASF)

Un producto preferido de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es el producto POLOXÁMERO 188.

(vii) Ésteres de ácidos grasos de sacarosa, p. ej., del tipo conocido y comercialmente disponibles con los nombres comerciales Crodesta e Isolan.

Surfactantes de ésteres de glucosa	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
Metilglucosa dioleato	Isolan® DO (Goldsmith)
Metilglucosa isoestearato	Isolan® IS (Goldsmith)
Sacarosa diestearato	Crodesta F-10 (CRODA)
Sacarosa monoestearato	Crodesta F-160 (CRODA)
Sacarosa monopalmitato	SUCRO ESTER 15 (Gattefosse)

[0084] Un producto preferido de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es sacarosa diestearato.

5 [0085] En otro modo de realización de la presente invención, los surfactantes para utilizarse como componente surfactante son surfactantes iónicos. Los surfactantes iónicos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse de entre el grupo que comprende surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes zwitteriónicos y combinaciones de los mismos. Ejemplos de surfactantes iónicos seleccionados del grupo son los siguientes:

i) Los surfactantes aniónicos adecuados se enumeran a continuación.

Surfactantes aniónicos	
COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
<u>Sales de ácidos grasos</u>	
Caproato de sodio	Hexanoato de sodio (Sigma)
Caprilato de sodio	Octanoato de sodio (Sigma)
Caprato de sodio	Decanoato de sodio (Sigma)
Laurato de sodio	Dodecanoato de sodio (Sigma)
Oleato de sodio	Oleato de sodio (Sigma)
Palmitato de sodio	Palmitato de sodio (Sigma)
Laurilsulfato de sodio	Texapon K 12GPH (Cognis)
Diocilsulfosuccinato de sodio	Docusato de sodio (Cytec)
<u>Sales biliares</u>	
Colato de sodio	Hidrato de colato de sodio (Sigma)
Glicodeoxicolato de sodio	Glicodeoxicolato de sodio (Sigma)
Deoxicolato de sodio	Monohidrato deoxicolato de sodio (Sigma)

10 Un producto preferido de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es oleato de sodio, palmitato de sodio, laurilsulfato de sodio, diocilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio y mezclas de los mismos.

ii) Los surfactantes catiónicos adecuados se enumeran a continuación.

Surfactantes catiónicos
COMPUESTO
Lauroil carnitina
Palmitoil carnitina
Miristoil carnitina
Bromuro de cetiltrimetilamonio
Cloruro de dodecilamonio
Betaínas (Trialkilglicina)
Lauril betaína
Sales de alquilbencildimetilamonio (cloruro de benzalconio)

15 Un producto preferido de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es lauroil carnitina, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, betaínas, cloruro de benzalconio y mezclas de los mismos.

iii) Los surfactantes zwitteriónicos adecuados se enumeran a continuación. **Surfactantes zwitteriónicos**

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
<u>Fosfolípidos</u>	
Lecitina de soja	Epikuron 200 (Lucas Meyer)
Lecitina hidroxilada	Phospholipon 90H y 100H (Natterman)

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (proveedor)
<u>Fosfolípidos</u>	
Lecitina hidrolizada desaceitada	Emultop™ (Cargill)
Lecitina desaceitada	Epikuron™ 100 P (Cargill)
Lisofosfatidilcolina	Lisofosfatidilcolina (Cargill)
Lecitina desaceitada	Ultralec® (ADM)
Lecitina hidrolizada	Adlec™ E (ADM)
Fosfatidilcolina	Fosfatidilcolina de soja 99% (Avanti Polar Lipids)
Lecitina hidrogenada	Epikuron H 100 (Lucas Meyer)

Los productos especialmente preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son lecitina de soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, lecitina hidrogenada y mezclas de los mismos. Los surfactantes utilizados según la invención se muestran a continuación. También se pueden utilizar mezclas de estos surfactantes.

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL (proveedor)
Polioxietileno (20) monolaurato de sorbitán	Tween 20 (CRODA)
Polioxietileno (20) monopalmitato de sorbitán	Tween 40 (CRODA)
Polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán	Tween 60 (CRODA)
Polioxietileno (20) monooleato de sorbitán	Tween 80 (CRODA)
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	Cremophor RH40 (BASF)
Polioxietileno (35) aceite de ricino	Cremophor EL (BASF)
PEG-6 aceite de semilla de albaricoque	Labrafil M1944 CS (Gattefosse)

5 Proceso para la producción de composiciones farmacéuticas

[0086] La presente invención también proporciona un proceso para la producción de composiciones farmacéuticas que comprende las etapas de:

- i. mezclar una calanolida con uno o más potenciadores de solubilidad a una temperatura entre 20 °C y 65 °C; y
- 10 ii. mezclar uno o más surfactantes a la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) para formar una mezcla homogénea.

donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas.

15 [0087] En otro modo de realización, la invención proporciona un proceso para la producción de composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende las etapas de:

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 80 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 90 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- 20 ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 80 % para formar una mezcla homogénea;

donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas.

25 [0088] En otro modo de realización adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprende las etapas de:

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- 30 ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % para formar una mezcla homogénea; y

donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas.

[0089] En otro modo de realización más, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprende las etapas de:

- 5 i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad en una cantidad de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- 10 ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40% para formar una mezcla homogénea;

donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas.

- 15 **[0090]** En una variación del modo de realización, donde la composición farmacéutica comprende al menos un potenciador de solubilidad presente en forma sólida, tal como ciclodextrinas o polivinilpirrolidonas, dicho proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión, por ejemplo un molino de bolas o un molino de chorro de aire, durante 1 a 40 horas.

Forma galénica unitaria

- 20 **[0091]** En otro aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas puede presentarse de forma conveniente en formas galénicas unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

[0092] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma convencional, si se desea, con excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, en formas adecuadas para la administración oral o parenteral. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada.

- 25 **[0093]** En el presente contexto, el término «excipiente farmacéuticamente aceptable» pretende denotar cualquier material, que sea inerte y no tóxico en el sentido de que no tenga sustancialmente ningún efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Dicho(s) excipiente(s) puede(n) añadirse con el fin de hacer posible la obtención de una composición farmacéutica que presente propiedades técnicas aceptables.

- 30 **[0094]** Ejemplos de excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para utilizarse en una forma galénica según la invención incluyen rellenos, diluyentes, deslizantes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc., o mezclas de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para utilizarse de forma adecuada son p. ej., agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponadores, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, aromatizantes y perfumes, humectantes y edulcorantes.

- 35 **[0095]** Ejemplos específicos de rellenos, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, sacarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), povidona, goma guar, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, sulfato cálcico, carbonato cálcico, alginato sódico, etc.

[0096] Ejemplos específicos de disgregantes son croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, almidón y almidón pregelatinizado.

- 40 **[0097]** También se pueden incluir deslizantes y lubricantes en la composición. Algunos ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, talco y sílice coloidal.

- 45 **[0098]** La mayoría de estos excipientes se describen con detalle en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6ª edición, publicada conjuntamente por la American Pharmacists Association y la Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 2009), cuya exposición se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad.

[0099] En un modo de realización, las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma convencional en formas galénicas sólidas para la administración oral. Ejemplos de formas galénicas sólidas preferidas son: granulados, *pellets*, polvos, comprimidos y cápsulas duras.

- 50 **[0100]** En otro modo de realización, las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma convencional en líquidos o semisólidos para la administración oral. Ejemplos de formas galénicas líquidas o semisólidas preferidas son: líquidos para ingesta oral, cápsulas de gelatina blandas, cápsulas blandas con recubrimientos que no son de gelatina, cápsulas de gelatina duras y cápsulas duras con recubrimientos que no son de gelatina.

[0101] En otro modo de realización adicional, las composiciones farmacéuticas pueden formularse de forma convencional en soluciones o suspensiones para administración parenteral. Ejemplos de formas galénicas preferidas en soluciones o suspensiones son: soluciones o suspensiones para administraciones intramusculares, subcutáneas, intraperitoneales y/o intradérmicas.

- 5 [0102] En la técnica se conocen métodos de fabricación de formas galénicas orales o parenterales, y dichos métodos pueden emplearse en la presente invención.

Geles blandos

- 10 [0103] Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en forma de cápsulas blandas, la composición puede encapsularse en un recubrimiento blando de gelatina, almidón, carragenano o celulosa que contenga cualquier plastificante convencional. Los plastificantes adecuados son: glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de estos plastificantes. Además, el material de la cápsula puede contener aditivos como conservantes, agentes opacificantes, agentes colorantes y aromatizantes.

- 15 [0104] La composición se incorpora dentro del recubrimiento de cápsula blanda mediante procedimientos convencionales como se describe con detalle en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (de Leon Lachman *et al.*, Lea and Febiger, Filadelfia, EE.UU., 2ª edición, 1976), cuya exposición se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad.

Cápsulas de recubrimiento duro

- 20 [0105] La composición farmacéutica de la presente invención, en forma líquida o semisólida, puede prepararse en forma de cápsulas de recubrimiento duro. La composición puede encapsularse en un recubrimiento duro de gelatina, almidón, carragenano o celulosa que contenga cualquier plastificante convencional. Los plastificantes adecuados son: glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de estos plastificantes. Además, el material de la cápsula puede contener aditivos como conservantes, agentes opacificantes, agentes colorantes y aromatizantes. Los recubrimientos se suministran en general en dos partes interconectadas, una de las cuales se rellena con la composición de la presente invención y la otra se coloca sobre la parte del recubrimiento relleno actuando como tapa. Por tanto, las dos partes pueden sellarse mediante cualquier medio conveniente tal como mediante aplicación de gelatina o mediante el sistema LICAPS comercializado por Capsulgel (la palabra LICAPS es una marca de Capsulgel).
- 25

- 30 [0106] La composición farmacéutica de la presente invención, en forma sólida, también puede prepararse en forma de cápsulas de recubrimiento duro. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en una mezcla con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio.

Comprimidos

- 35 [0107] La composición farmacéutica de la presente invención, en forma sólida, puede prepararse en forma de comprimidos, por ejemplo: comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos o comprimidos de liberación inmediata. En general, la composición farmacéutica se prepara asociando de forma uniforme y estrecha la composición farmacéutica de la presente invención con uno o más excipientes sólidos farmacéuticamente aceptables y, a continuación, si es necesario, dándole al producto la formulación deseada.

- 40 [0108] Por ejemplo, se conocen métodos convencionales para la preparación de comprimidos. Estos métodos incluyen métodos secos tales como la compresión directa y la compresión de granulación producida por compactación, o métodos húmedos u otros procedimientos especiales.

Formulaciones parenterales

[0109] La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse en forma galénica unitaria para administraciones parenterales que incluyen: inyecciones intramusculares, inyecciones intratecales, inyecciones intradérmicas, inyecciones intraperitoneales e inyecciones subcutáneas.

- 45 [0110] En un modo de realización de la presente invención, las formulaciones parenterales pueden prepararse en forma de suspensiones o soluciones estériles, empleando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición puede llenarse en una ampolla o vial de vidrio; opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables, y esterilizarse mediante las técnicas comúnmente utilizadas. La composición puede adoptar dicha forma de suspensión, solución o emulsión y puede contener agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.
- 50

[0111] Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede presentarse en forma de polvos para constituirse con un vehículo adecuado, p. ej., agua sin pirógenos estéril, antes de utilizarse.

Formulaciones de liberación sostenida

[0112] De forma alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede suministrarse utilizando un sistema de liberación sostenida para proporcionar una liberación controlada de calanolida con el fin de permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o tóxico del principio activo. Se han determinado varios tipos de materiales de liberación sostenida y son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede formularse como un comprimido de liberación sostenida o un comprimido de doble capa con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida de dicha composición.

[0113] De forma alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede suministrarse utilizando un sistema de liberación sostenida para proporcionar una liberación controlada de calanolida con el fin de permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o tóxico del principio activo. Se han determinado varios tipos de materiales de liberación sostenida y son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como un comprimido de liberación sostenida o un comprimido de doble capa con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida de dicha composición.

15 **Uso de las composiciones**

[0114] En otro modo de realización, la presente invención proporciona un proceso de aumento de la biodisponibilidad oral o parenteral de calanolida, que comprende: la administración de forma oral o parenteral a un mamífero, especialmente un ser humano, que necesite dicha composición de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende: una calanolida, uno o más potenciadores de solubilidad y uno o más surfactantes. Dicho proceso potencia la biodisponibilidad de calanolida administrada mejorando la solubilidad de calanolida.

[0115] En un modo de realización preferido, la presente invención proporciona un proceso para el aumento de la biodisponibilidad oral o parenteral de calanolida que comprende la administración de forma oral o parenteral a un sujeto que necesite dicha composición de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición que comprende: una calanolida en una cantidad de 0,5 % a aproximadamente 80 %, un potenciador de solubilidad en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 90 % y un surfactante en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 80 % en peso de la composición total.

[0116] Según un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales tales como inmunodeficiencia humana, específicamente VIH-1, y enfermedades micobacterianas, especialmente infecciones por tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos, donde dichas composiciones presentan biodisponibilidad y solubilidad mejorada.

[0117] Como entenderá un experto en la materia, las composiciones farmacéuticas también pueden utilizarse para inhibir otros retrovirus y puede inhibir virus distintos a los retrovirus. Ejemplos de virus que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero sin carácter limitativo, retrovirus tipo C y tipo D, HTLV-1, HTLV-2, VIH, VLF, VIS, VLM, VLB, VIB, virus de la anemia infecciosa equina, virus del sarcoma aviar, como el virus del sarcoma de Rous (RSV, por sus siglas en inglés), virus de la hepatitis tipo A, B, no A, no B, virus herpes, citomegalovirus, virus de la gripe, arbovirus, virus de la varicela, virus del sarampión, de las paperas y de la rubéola.

[0118] En un modo de realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones según la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales tales como inmunodeficiencia humana, específicamente VIH-1, y enfermedades micobacterianas, especialmente infecciones por tuberculosis en mamíferos, preferiblemente en seres humanos, donde dichas composiciones presentan biodisponibilidad y solubilidad mejorada.

[0119] En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para mejorar la biodisponibilidad de calanolida en un sujeto (p. ej., un mamífero, en particular un ser humano) que comprende la etapa de: administrar, mediante vía oral o parenteral, a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la presente invención.

Dosis

[0120] En otro modo de realización de la invención, la dosis y el número de veces de administración de la composición farmacéutica a un paciente pueden variar y dependerán de varios factores tales como: la edad y el peso corporal del paciente, el sexo, la enfermedad del paciente, el modo de administración, y será un asunto que determinará el médico tratante.

[0121] En los seres humanos, se puede prever que la dosis diaria sea de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 50 mg de calanolida por kg de peso corporal, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas de hasta cuatro veces al día o una vez al día.

[0122] Una dosis diaria más preferida es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de calanolida por kg de peso corporal y la dosis diaria más preferida es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de calanolida por kg de peso corporal.

5 [0123] Debe entenderse que pueden administrarse dosis diarias distintas a las descritas anteriormente a un sujeto, según determine el médico tratante.

Dosis por forma unitaria

10 [0124] En un modo de realización de la presente invención, la cantidad de calanolida contenida en una forma galénica unitaria oral puede variarse en general de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de calanolida y, más preferiblemente, de 20 mg a 200 mg, p. ej.: 25, 50, 100, 125, 150, o 200 mg de calanolida. De la forma más preferible, la forma galénica unitaria oral contiene aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de calanolida.

15 [0125] En otro modo de realización de la presente invención, la cantidad de calanolida contenida en una forma galénica unitaria parenteral puede variarse en general de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de calanolida y, más preferiblemente, de 20 mg a 200 mg, p. ej.: 25, 50, 100, 125, 150, o 200 mg de calanolida. De la forma más preferible, la forma galénica unitaria oral contiene aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de calanolida.

Métodos de administración

20 [0126] Según otro modo de realización de la presente invención, se proporcionan métodos de administración de composiciones farmacéuticas de la invención a un sujeto que las necesita, comprendiendo dichos métodos: la administración, por vía oral o parenteral, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención, donde dicha composición presenta biodisponibilidad y solubilidad mejorada.

25 [0127] Se prefiere que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administren en cápsulas de gel blando, cápsulas, comprimidos, solución oral, solución inyectable o formas similares. En un modo de realización más preferido, la composición se encuentra en una forma adoptada para la administración oral en forma galénica unitaria oral. Las cápsulas, p. ej.: cápsulas de gelatina blandas o duras, que representan las formas galénicas orales preferidas, son formas galénicas unitarias especialmente adecuadas para la administración oral.

Terapia combinada

30 [0128] En un modo de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además al menos un agente anti-VIH adicional. En un modo de realización preferido, el agente anti-VIH puede seleccionarse de entre inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada y la fusión, inhibidores de la maduración y combinaciones de los mismos.

35

40 [0129] Combinaciones preferidas incluyen una composición farmacéutica de la presente invención y uno o más compuestos distintos seleccionados de entre etravirina, efavirenz, mesilato de delavirdina, nevirapina, lamivudina, zidovudina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato, didanosina, sulfato de abacavir, estavudina, tipranavir, ritonavir, sulfato de indinavir, darunavir, mesilato de saquinavir, sulfato de atazanavir, lopinavir, mesilato de nelfinavir, fosamprenavir calcio, maraviroc, enfuvirtida, raltegravir y combinaciones de los mismos.

45 [0130] En un modo de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además al menos un agente antimicobacteriano adicional. El agente antimicobacteriano es agente anti-TB seleccionado de entre isoniazida, rifampina, rifabutina, rifapentina, etambutol, péptidos cíclicos, etionamida, fluoroquinolonas, pirazinamida, PAS (ácido p-aminosalicílico), aminoglucósidos, cicloserina, tioamidas, linezolid, levofloxacina, ciprofloxacina, moxi o gatifloxacina, amikacina, kanamicina, estreptomina, capreomicina, viomicina, enviomicina, claritromicina, tioacetazona, tioridazina, arginina, vitamina D y combinaciones de los mismos.

50 [0131] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método de uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales, en particular infección por VIH en mamíferos, que comprende la administración a un sujeto que las necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de composiciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con al menos un agente anti-VIH adicional seleccionado de entre inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada y la fusión, inhibidores de la maduración y combinaciones de los mismos.

- 5 **[0132]** Además, en otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades micobacterianas especialmente infecciones por tuberculosis en mamíferos, que comprende la administración a un sujeto que las necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de composición farmacéutica de la presente invención en combinación con al menos un agente anti-TB adicional seleccionado de entre isoniazida, rifampina, rifabutina, rifapentina, etambutol, péptidos cíclicos, etionamida, fluoroquinolonas, pirazinamida, PAS (ácido p-aminosalicílico), aminoglucósidos, cicloserina, tioamidas, linezolid, levofloxacina, ciprofloxacina, moxi o gatifloxacina, amikacina, kanamicina, estreptomycin, capreomicina, viomicina, enviomicina, claritromicina, tioacetazona, tioridazina, arginina, vitamina D y combinaciones de los mismos.
- 10 **[0133]** Estas combinaciones se seleccionan en función de la enfermedad que se ha de tratar, la reactividad cruzada de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Estos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas, de forma contemporánea o secuencial con una composición de la presente invención.
- 15 **[0134]** La terapia combinada puede proporcionar «sinergia» y «efecto sinérgico», es decir, el efecto logrado cuando los principios activos utilizados conjuntamente es superior a la suma de los efectos resultantes de la utilización de los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se coformulan y se administran o suministran de forma simultánea en una formulación combinada; (2) se suministran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones independientes; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministra en terapia de alternancia, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran de forma secuencial, p. ej., en comprimidos, pastillas o cápsulas independientes, o mediante inyecciones diferentes en jeringas independientes. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosis efectiva de cada principio activo de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en una terapia combinada se administran conjuntamente dosis efectivas de dos o más principios activos.
- 20 **[0135]** También es posible combinar cualquier composición farmacéutica de la presente invención con uno o más principios activos en una forma galénica unitaria para su administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones por día.
- 25 **[0136]** Se espera que estos tratamientos combinados sean particularmente efectivos para el tratamiento o control de las infecciones por VIH y las enfermedades micobacterianas en mamíferos, en particular en seres humanos. La terapia combinada permite conseguir un control terapéutico utilizando una cantidad reducida de uno o ambos principios activos y/o conseguir un mejor control de lo que se esperaría en función del control que se logra cuando se utiliza cualquiera de las composiciones de forma independiente.
- 30 **[0137]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que pretenden ser una ilustración y no una limitación en el alcance de la invención.
- 35 **[0138]** Ha de reconocerse que los expertos en la materia pueden realizar varias modificaciones y cambios en la invención que también están comprendidos dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.
- [0139]** Los ejemplos se describen con particular referencia a la calanolida A. Sin embargo, pueden obtenerse composiciones equivalentes empleando cualquier otra calanolida adecuada.
- 40 **[0140]** En los ejemplos 1-8 se ejemplifican formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas de la invención. En el ejemplo 9 se encuentran los resultados de las pruebas de solubilidad. En el ejemplo 10 se encuentran los resultados de la prueba de biodisponibilidad oral en ratas y en el ejemplo 11 se encuentran los resultados de la prueba de biodisponibilidad parenteral en ratas.
- 45 **Composición control (Ejemplo comparativo A)**

[0141] Con fines comparativos, se preparó una composición control según la siguiente fórmula:

Ingredientes	mg / dosis unitaria	% p/p
Calanolida-A	100,0	12,12
Aceite de sésamo	725,0	87,88
Total	825,0	

[0142] Se calentaron 7,25 kg de aceite de sésamo a aproximadamente 50 °C - 60 °C, y se añadió 1,0 kg de calanolida A y se disolvió en el aceite de sésamo. A continuación, se dejó que el líquido se enfriara a temperatura ambiente. Cada 825 mg del líquido contenían 100 mg de calanolida A. Después se rellenó con 825 mg de la

mezcla cada cápsula de gelatina blanda que contenía 100 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

[0143] A continuación se exponen formulaciones representativas de composiciones farmacéuticas realizadas según la invención:

5 EJEMPLO 1

Formulación para solución de calanolida A

[0144] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada como relleno de gel blando y presenta una biodisponibilidad y solubilidad en agua mejorada como se muestra en los ejemplos 9 y 10 a continuación.

Ingredientes	mg / cápsula blanda	% p/p
(+)-Calanolida A	100,0	12,12
Aceite de triglicéridos de cadena media (Miglyol 810)	560,0	67,88
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	165,0	20,00

- 10 [0145] Se calentaron 5,6 kg de aceite de triglicéridos de cadena media a aproximadamente 50 °C - 60 °C, y se añadió 1,0 kg de calanolida A y se disolvió en el aceite. Se añadió 1,65 kg de PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40) a la mezcla que se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se rellenó con 825 mg de la mezcla cada cápsula de gelatina blanda que contenía 100 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

15 EJEMPLO 2

Formulación para solución de calanolida A

[0146] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada como relleno de gel blando y presenta una biodisponibilidad y solubilidad en agua mejorada como se muestra en los ejemplos 9 y 10 a continuación.

Ingrediente	mg / cápsula blanda	% p/p
(+)-Calanolida A	100,0	12,50
Aceite de triglicéridos de cadena media (Miglyol 810)	100,0	12,50
Polietilenglicol 400	200,0	25,00
Polisorbato 80 (TWEEN 80)	380,0	47,50
Monolaurato de sorbitán (SPAN 20)	20,0	2,50
Total	800,0	

- 20 [0147] Se calentó 1,0 kg de aceite de triglicéridos de cadena media y 2,0 kg de polietilenglicol 200 a aproximadamente 50 °C - 60 °C, y se añadió 1,0 kg de calanolida A y se disolvió en la mezcla. A continuación, se añadieron 3,8 kg de Polisorbato 80 y 0,2 kg de monolaurato de sorbitán a la mezcla que se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se rellenó con 800 mg de la mezcla cada cápsula de gelatina blanda que contenía 100 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

25 EJEMPLO 3

Formulación para solución de calanolida A

[0148] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada para rellenar de forma aséptica para la administración parenteral (intramuscular o subcutánea) y presenta una biodisponibilidad y solubilidad en agua mejorada como se muestra en los ejemplos 9 y 11 a continuación.

Ingredientes	mg / vial	% p/p
(+)-Calanolida A	100,0	12,50
N-metilpirrolidona (Pharmasolve, ISP)	632,0	79,00
Polisorbato 20 (TWEEN 20)	40,0	5,00
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	28,0	3,50

Total	800,0
-------	-------

[0149] Se disolvió 1,0 kg de calanolida A en 6,32 kg de N-metilpirrolidona a 20 °C - 30 °C. Se añadieron 0,4 kg de Polisorbato 20 y 0,28 kg de PEG-40 aceite de ricino hidrogenado a la mezcla con agitación hasta que se formó una solución homogénea. Cada vial de vidrio se rellenó de forma aséptica con 800 mg de la mezcla para su inyección.

- 5 [0150] Cada vial contenía 100 mg de calanolida A adecuada para la administración intramuscular o subcutánea.

EJEMPLO 4

Formulación para solución de calanolida A

[0151] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada como relleno líquido dentro de cápsulas duras y presenta una solubilidad en agua mejorada como se muestra en el ejemplo 9 a continuación.

Ingredientes	mg / cápsula	% p/p
(+)-Calanolida A	50,0	11,10
Polietilenglicol 200	226,8	50,40
Polisorbato 80 (TWEEN 80)	173,2	38,49
Total	450,0	

- 10 [0152] Se calentaron 2,268 kg de polietilenglicol 200 a aproximadamente 50 °C - 60 °C, y se añadieron 0,5 kg de calanolida A y se disolvió en el líquido. Se añadió 1,732 kg de Polisorbato 80 a la mezcla y esta se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se rellenó con 450 mg de la mezcla cada cápsula de recubrimiento duro que contenía 50 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

EJEMPLO 5

- 15 **Formulación para solución de calanolida A**

[0153] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada para rellenar de forma aséptica para la administración parenteral (intramuscular o subcutánea) y presenta una solubilidad en agua mejorada como se muestra en el ejemplo 9 a continuación.

Ingredientes	mg / vial	% p/p
(+)-Calanolida A	100,0	10,00
2-pirrolidona (2-Pyrol®)	500,0	50,00
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	400,0	40,00
Total	1000,0	

- 20 [0154] Se disolvieron 10,0 kg de calanolida A en 50,0 kg de 2-pirrolidona a 20 °C - 30 °C. Se añadieron 40,0 kg de PEG-40 aceite de ricino hidrogenado a la mezcla con agitación hasta que se formó una solución homogénea. Cada vial de vidrio se rellenó de forma aséptica con 1000 mg de la mezcla para su inyección. Cada vial contenía 100 mg de calanolida A adecuada para la administración intramuscular o subcutánea.

EJEMPLO 6

Formulación para solución de calanolida A

- 25 [0155] La siguiente formulación proporciona una solución de calanolida A adecuada como un relleno de gel blando.

Ingredientes	mg / cápsula	% p/p
(+)-Calanolida A	25,0	5,0
Aceite de sésamo	350,0	70,0
Aceite de semilla de albaricoque PEG-6-éster (Labrafil M 1944 CS)	125,0	25,0
Total	500,0	

- 5 [0156] Se calentaron 0,35 kg de aceite de sésamo a aproximadamente 50 °C - 60 °C, y se añadieron 0,025 kg de calanolida A y se disolvió en el aceite de sésamo. Se añadieron 0,125 kg de aceite de semilla de albaricoque PEG-6-éster a la mezcla que se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se rellenaron cápsulas de gelatina blandas con la mezcla. Cada cápsula de gelatina blanda contenía 25 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

EJEMPLO 7

Formulación para comprimido de calanolida A

[0157] La siguiente formulación proporciona una mezcla de polvos de calanolida A adecuada para comprimirse en comprimidos.

Ingredientes	mg / comprimido	% p/p
(+)-Calanolida A	200,0	25,0
Beta-ciclodextrina	412,5	51,6
Polisorbato 80 (TWEEN 80)	15,0	1,9
Excipientes		
Celulosa microcristalina	120,0	15,0
Glicolato de almidón sódico	15,0	1,9
Polivinilpirrolidona K-30 (Povidona K-30)	22,5	2,8
Dióxido de silicio (AEROSIL® 200)	7,5	0,9
Estearato de magnesio	7,5	0,9
Total	800,0	

- 10 [0158] Se mezclaron 2 kg de calanolida A con 4,125 kg de beta-ciclodextrina y el polvo se molió en un molino de bolas durante 20 horas. Se añadieron 0,15 kg de Polisorbato 80 a la mezcla y se mezcló hasta que se formó un polvo homogéneo. Se añadieron al polvo 1,2 kg de celulosa microcristalina, 0,15 kg de glicolato de almidón sódico, 0,225 kg de polivinilpirrolidona K-30 y 0,075 kg de dióxido de silicio y se mezcló durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 0,075 kg de estearato de magnesio y se mezclaron durante 5 minutos. El polvo se comprimió en comprimidos en una máquina de fabricación de comprimidos utilizando punzones de 19 mm. Cada 800 mg de comprimido contenían 200 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

EJEMPLO 8

Formulación para cápsula dura de calanolida A

- 20 [0159] La siguiente formulación proporciona un polvo de calanolida A adecuado para introducirse en cápsulas duras.

Ingredientes	mg / cápsula	% p/p
(+)-Calanolida A	275,0	55,0
Aceite de maíz	50,0	10,0
Polietilenglicol 4000	155,0	31,0
PEG-35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	20,0	4,0
Total	500,0	

- 25 [0160] Se calentó 1,55 kg de polietilenglicol 4000 y 0,5 kg de aceite de maíz a aproximadamente 50 °C - 60 °C y se añadieron 2,75 kg de calanolida A y se disolvieron en el líquido caliente. Se añadieron 0,2 kg de PEG-35 aceite de ricino a la mezcla y esta se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se rellenó con 500 mg de la mezcla de polvo resultante cada cápsula dura que contenía 275 mg de calanolida A adecuada para la administración oral.

EJEMPLO 9

Pruebas de solubilidad

Método de la prueba

[0161] Estas pruebas se realizaron para comparar la solubilidad de la calanolida A de las formulaciones representativas de composiciones farmacéuticas de la invención y la de la composición control como se expone en el ejemplo comparativo A.

5 [0162] Las pruebas de solubilidad se llevaron a cabo de acuerdo con *U S Pharmacopoeia XXII, Dissolution Method II*, (método de paleta).

[0163] Se añadieron muestras de la prueba, cada una con 100 mg de calanolida A, a 900 ml de agua purificada. La mezcla se agitó a 50 rpm durante 30 minutos y se mantuvo a 37 °C. Después se recogieron las alícuotas y se filtraron a través de un filtro Millipore de 0,45 µm. Se analizó la cantidad de calanolida disuelta mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) de la siguiente manera:

Condiciones de la CLAR				
Columna	Hypersil BDS C ₁₈ , 250 x 4,6 mm (longitud x I.D), tamaño de partícula 5 µm.			
Detección	UV a 254 nm			
Índice de flujo	1,0 mL/min			
Volumen de inyección	20 µL			
Tiempo de ejecución	12 minutos			
Fase móvil	Disolvente A: Metanol: Agua (90:10), Disolvente B: Metanol			
Modo de análisis	Gradiente			
	Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Elución
	0 - 1	100	0	Isocrática
	1 - 3	5	95	Gradiente lineal
	3 - 10	5	95	Isocrática
	10 - 12	100	0	Gradiente lineal

10 [0164] En la tabla 1 se exponen los valores de solubilidad de las formulaciones de los ejemplos 1 - 6 y la formulación de la composición control (ejemplo comparativo A). (La calanolida A disuelta se expresa en miligramos/mililitro).

TABLA 1: Valores de solubilidad de Calanolida A

Muestras	Solubilidad (mg/ml)
Ejemplo comparativo A	0,0016 ± 0,0002
Composición 1 (según el Ejemplo 1)	0,1296 ± 0,0067
Composición 2 (según el Ejemplo 2)	0,1115 ± 0,0100
Composición 3 (según el Ejemplo 3)	0,1129 ± 0,0173
Composición 4 (según el Ejemplo 4)	0,1235 ± 0,0095
Composición 5 (según el Ejemplo 5)	0,1296 ± 0,0068

15 [0165] Como se muestra en la tabla 1, resulta evidente que las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas preparadas según la presente invención tienen una solubilidad notablemente mejorada.

[0166] La solubilidad de las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, p. ej., ejemplo 1 - 5, es al menos 60 veces mayor que la de la composición control como se expone en el ejemplo comparativo A.

20 EJEMPLO 10

Prueba de biodisponibilidad oral en ratas

[0167] Las pruebas de biodisponibilidad oral en las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas según la presente invención, como se prepararon en el ejemplo 1 y el ejemplo 2, se compararon con la de la composición control como se expone en el ejemplo comparativo A.

25 [0168] En este experimento, las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención de los ejemplos 1 y 2 y la composición control del ejemplo comparativo A se administraron oralmente, utilizando alimentación forzada oral, a un grupo de ratas Sprague-Dawley macho (n=3) en una dosis

de 100 mg de calanolida A por kg de peso corporal. El agua estaba disponible *ad libitum*. Cada rata, en el intervalo de peso de 300-400 g, ayunó por la noche antes de administrar la dosis.

5 [0169] Se obtuvieron muestras de sangre en serie de 0,25 ml de la vena caudal a las 0,5, 1, 2, 5, 6 y 24 horas después de administrar la dosis y a continuación se centrifugaron para proporcionar muestras plasmáticas. Se determinaron los niveles plasmáticos de calanolida A mediante el método CLAR como se describe en el ejemplo 9.

10 [0170] Las concentraciones de calanolida A en la sangre de las ratas de la prueba se marcaron como una función del tiempo. La figura 1 muestra las curvas de concentración plasmática/sérica-tiempo para la calanolida A en ratas después de la administración oral de composiciones farmacéuticas según la invención (ejemplos 1 y 2) en comparación con la de la composición control (ejemplo comparativo A).

[0171] Los valores del ABC₀₋₂₄ (el Área Bajo la Curva de concentración plasmática-tiempo) se calcularon a partir de la curva utilizando la regla del trapecio y se exponen en la tabla 2.

TABLA 2: Valores ABC₀₋₂₄ de calanolida A en ratas después de la administración oral de calanolida A.

Tiempo después de la administración (Hora)	Nivel de calanolida A en sangre (ng/ml ± S.D) (n = 3)							Parámetros	
	0	0,5	1	2	5	6	24	C _{max} ngml ⁻¹	ABC (0 - 24 h) ngml ⁻¹ .h
Composición control (Ejemplo Comparativo A)	0	840,03 ± 160,75	537,68 ± 95,15	135,4 ± 7,75	51,55 ± 12,37	41,3 ± 1,70	0	840,03 ± 160,75	1791,46
Composición 1 (según el Ejemplo 1)	0	1952,88 ± 231,25	1305,59 ± 211,55	401,95 ± 36,56	151,75 ± 20,15	127,15 ± 13,22	0	1952,88 ± 231,25	4734,57
Composición 2 (según el Ejemplo 2)	0	1779,34 ± 542,72	453,5 ± 227,55	289,45 ± 64,23	159 ± 16,26	126,11 ± 24,59	0	1779,34 ± 542,72	3776,71

15 [0172] Los valores ABC₀₋₂₄ medios de las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas preparadas en el ejemplo 1 y el ejemplo 2 según la presente invención son sustancialmente superiores a los de la composición control preparada en el ejemplo comparativo A.

[0173] A partir de la tabla 2, resulta evidente que las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas según la invención producen un grado más alto de biodisponibilidad oral para calanolida A que el de la composición control, que se determinó de la misma forma y en la misma dosis.

20 [0174] Las biodisponibilidades orales, expresadas en relación con los valores del ABC₀₋₂₄, de las formulaciones representativas de las composiciones farmacéuticas según la invención son, sorprendentemente, más de un 200 % superiores a la de la composición control.

EJEMPLO 11

Prueba de biodisponibilidad parenteral en ratas

25 [0175] Las pruebas de biodisponibilidad parenteral en la formulación representativa de la composición farmacéutica según la presente invención como se prepararon en el ejemplo 3 se compararon con la de la composición control preparada en el ejemplo comparativo A.

30 [0176] En este experimento, la formulación representativa de la composición farmacéutica de la presente invención del ejemplo 3 y la composición control del ejemplo comparativo A se administraron mediante inyección intramuscular, a un grupo de ratas Sprague-Dawley macho (n=3) en una dosis de 15 mg de calanolida A por kg de peso corporal. El agua estaba disponible *ad libitum*. Cada rata, en el intervalo de peso de 300-400 g, ayunó por la noche antes de administrar la dosis.

35 [0177] Se obtuvieron muestras de sangre en serie de 0,25 ml de la vena caudal a las 0,5, 1,5, 2, 5, 7 y 24 horas después de administrar la dosis y a continuación se centrifugaron para proporcionar muestras plasmáticas. Se determinaron los niveles plasmáticos de calanolida A mediante el método CLAR como se describe en el ejemplo 9.

40 [0178] Las concentraciones de calanolida A en la sangre de las ratas de la prueba se marcaron como una función del tiempo. La figura 2 muestra las curvas de concentración plasmática/sérica -tiempo para la calanolida A en ratas después de la administración intramuscular de la composición farmacéutica según la invención (ejemplo 3) en comparación con la de la composición control (ejemplo comparativo A).

[0179] Los valores del ABC_{0-24} (el Área Bajo la Curva de concentración plasmática-tiempo) se calcularon a partir de la curva utilizando la regla del trapecio y se exponen en la tabla 3.

TABLA 3: Valores ABC_{0-24} de calanolida A en ratas después de la administración intramuscular de calanolida A.

Tiempo después de la administración (Horas)	Nivel de calanolida A en sangre (ng/ml \pm S.D) (n = 3)							Parámetros	
	0	0,5	1,5	2	5	7	24	C_{max} ngml ⁻¹	ABC (0 - 24 h) ngml ⁻¹ .h
Composición control (Ejemplo Comparativo A)	0	1099,1 \pm 8,66	679,3 \pm 16,69	397,33 \pm 57,45	254,04 \pm 39,25	0	0	1099,1 \pm 8,66	2664,84
Composición 3 (según el Ejemplo 3)	0	2556,48 \pm 229,03	2819,84 \pm 1031,24	1822,29 \pm 412,54	899,06 \pm 66,57	290,12 \pm 17,93	0	2556,48 \pm 229,03	12225,03

5 [0180] El valor ABC_{0-24} medio de la formulación representativa de la composición farmacéutica preparada en el ejemplo 3 según la presente invención es sustancialmente superior al de la composición control preparada en el ejemplo comparativo A.

10 [0181] A partir de la tabla 3, resulta evidente que la formulación representativa de la composición farmacéutica según la invención produce un grado más alto de biodisponibilidad parenteral (intramuscular) para calanolida A que el de la composición control, que se determinó de la misma forma y en la misma dosis.

[0182] La biodisponibilidad parenteral (intramuscular), expresada en relación con el valor del ABC_{0-24} , de la formulación representativa de la composición farmacéutica según la invención es, sorprendentemente, más de un 400 % superior a la de la composición control.

15 [0183] Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden calanolida proporcionan un aumento en la biodisponibilidad oral o parenteral en el ABC_{0-24} de calanolida al menos un 20 por ciento superior al de la misma calanolida en una composición control (ejemplo comparativo A).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden calanolida también proporcionan un aumento en la biodisponibilidad oral o parenteral en la C_{max} de calanolida al menos un 30 por ciento superior al de la misma calanolida en una composición control (ejemplo comparativo A).

20 REFERENCIAS

[0184]

- 1) Terri Creagh *et al.*, "Safety and Pharmacokinetics of Single Doses of (+)-Calanolide A, a Novel, Naturally Occurring Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Healthy, Human Immunodeficiency Virus-Negative Human Subjects", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 45, n.º 5, pp. 1379-1386 (mayo 2001).
- 25 2) David A. Eiznhamer *et al.*, "Safety and Pharmacokinetic Profile of Multiple Escalating Doses of (+)-Calanolide A, a Naturally Occurring Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Healthy HIV-Negative Volunteers", *HIV Clin Trials*, vol. 3, n.º 6, pp. 435-450 (2002).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de calanolida, para administración oral o parenteral, que comprende:
 - a) una calanolida o mezcla de calanolidas,
 - 5 b) uno o más potenciadores de solubilidad seleccionados de entre el grupo consistente en aceite de sésamo, aceite de oliva, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dicaprilato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y mezclas de los mismos, y
 - 10 c) uno o más surfactantes seleccionados de entre el grupo consistente en PEG-20 monolaurato de sorbitán, PEG-20 monopalmitato de sorbitán, PEG-20 monoestearato de sorbitán, PEG-20 monooleato de sorbitán, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-35 aceite de ricino, PEG-6 aceite de semilla de albaricoque y mezclas de los mismos.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición se encuentra en forma líquida, semisólida, o sólida.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que:
 - a) la calanolida o mezcla de calanolidas está presente en una cantidad comprendida entre 0,5 % y 80 % en peso de la composición total;
 - 20 b) el potenciador de solubilidad está presente en una cantidad comprendida entre 0,5 % y 90 % en peso de la composición total; y
 - c) el surfactante está presente en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 80 % en peso de la composición final;

o

 - a) la calanolida o mezcla de calanolidas está presente en una cantidad comprendida entre 5 % y 50 % en peso de la composición total;
 - 25 b) el potenciador de solubilidad está presente en una cantidad comprendida entre 10 % y 60 % en peso de la composición total; y
 - c) el surfactante está presente en una cantidad comprendida entre 5 % y 50 % en peso de la composición final;

30 o

 - a) la calanolida o mezcla de calanolidas está presente en una cantidad comprendida entre 10 % y 35 % en peso de la composición total;
 - b) el potenciador de solubilidad está presente en una cantidad comprendida entre 25 % y 50 % en peso de la composición total; y
 - 35 c) el surfactante está presente en una cantidad comprendida entre 20 % y 40 % en peso de la composición final.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la calanolida se selecciona de entre el grupo consistente en calanolidas, sus sales, ésteres, amidas e isómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
- 40 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas de calanolida presentes en la composición se encuentran en forma cristalina, semicristalina, amorfa, semiamorfa, líquida, sólida dispersa o una combinación o combinaciones de forma de los mismos.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición está presente en una forma galénica unitaria para administración oral o parenteral.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un agente adicional donde el agente adicional es un agente anti-VIH, un agente antimicobacteriano o una combinación de los mismos.
- 50 9. Proceso para la preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas de:

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas con uno o más potenciadores de solubilidad como se define en la reivindicación 1, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes como se define en la reivindicación 1 para formar una mezcla homogénea; y

5 donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas,
o

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de 0,5 % a 80 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 0,5 % y 90 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 80 % para formar una mezcla homogénea; y

15 donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas,
o

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de 5 % a 50 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 10 % y 60 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 5 % y 50 % para formar una mezcla homogénea; y

20 donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas,
o

- i) mezclar una calanolida o mezcla de calanolidas en una cantidad de 10 % a 35 % en peso de la composición total con uno o más potenciadores de solubilidad como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 25 % y 50 % en peso de la composición total, a una temperatura entre 20 °C y 65 °C;
- ii) mezclar la mezcla resultante obtenida en la etapa (i) con uno o más surfactantes como se define en la reivindicación 1 en una cantidad comprendida entre 20 % y 40 % para formar una mezcla homogénea; y

25 donde el proceso de mezcla en la etapa (i) puede comprender además una etapa adicional de molienda de la mezcla de polvos en un molino de dispersión durante 1 a 40 horas.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para utilizarse en el tratamiento y la prevención de enfermedades retrovirales en mamíferos.

35 **11.** Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para utilizarse en el tratamiento y la prevención de enfermedades micobacterianas en mamíferos.

12. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para utilizarse según la reivindicación 10 u 11, donde el mamífero es un ser humano.

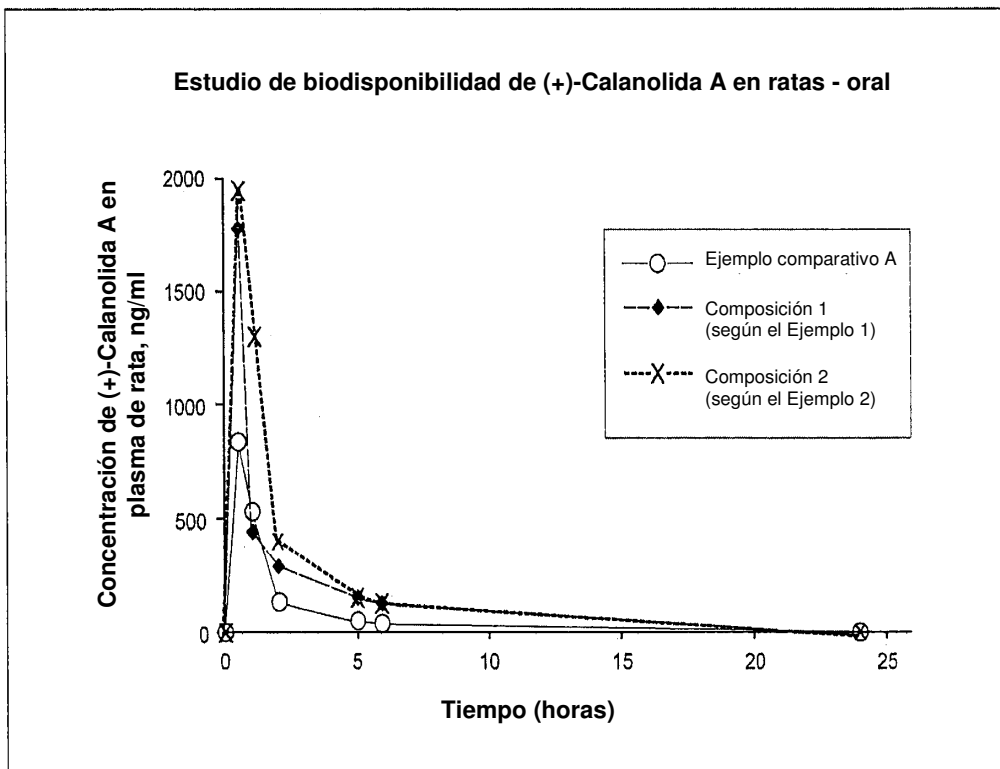


Figura 1

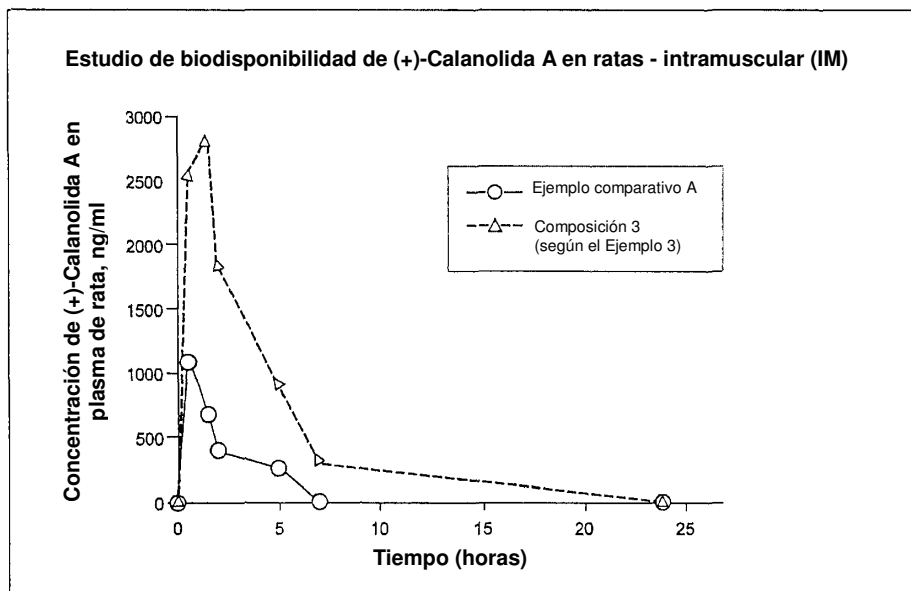


Figura 2