(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 578 026**

(51) Int. CI.:

C07K 7/64 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2010 E 10721335 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2432801**

(54) Título: **Nuevos materiales sólidos del {ácido [2S,5R,8S,11S)-5-bencil-11-(3-guanidino-propil)-8-isopropil-7-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-ciclopentadec-2-il]-acetico} y métodos para obtener los mismos**

(30) Prioridad:

20.05.2009 EP 09006790

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2016

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

JONCZYK, ALFRED;
KUEHN, CLEMENS;
SEEMANN, KERSTIN;
SAAL, CHRISTOPH;
SCHOLZ, GERALD;
PETERSEN, SOENKE;
UNTENECKER, HARALD y
LANGE, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Nuevos materiales sólidos del {ácido [2S,5R,8S,11S)-5-bencil-11-(3-guanidino-propil)-8-isopropil-7-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-ciclopentadec-2-il]-acetico} y métodos para obtener los mismos.

La presente invención se refiere a nuevos materiales sólidos del {ácido [2S,5R,8S,11S)-5-bencil-11-(3-guanidino-propil)-8-isopropil-7-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-ciclopentadec-2-il]-acético}, a métodos para producirlos y al uso de estos materiales sólidos en productos farmacéuticos.

El {ácido [2S,5R,8S,11S)-5-bencil-11-(3-guanidino-propil)-8-isopropil-7-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-ciclopentadec-2-il]-acético} o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se describió por primera vez en las patentes/solicitudes de patente US 6,001,961 y EP 0 770 622, las cuales se publicaron por primera vez en 1997. En tales patentes, las diferentes formas salinas de tal compuesto, se describieron, por ejemplo, el clorhidrato, el acetato y el metasulfonato. Después, se describió un método mejorado de fabricación que condujo a la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) en el documento WO 00/53627. Sin embargo, los sólidos obtenidos de acuerdo con los procedimientos descritos aparecieron como un material amorfo.

Por supuesto, la actividad farmacéutica es el prerrequisito básico que será satisfecho por un agente farmacéuticamente activo, principio farmacéuticamente activo o principio activo farmacéutico (API), antes de que se apruebe el mismo como un medicamento en el mercado. Sin embargo, hay una variedad de requerimientos adicionales que tiene que cumplir un agente farmacéuticamente activo. Estos requerimientos se basan en diferentes parámetros que se relacionan con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin ser restrictivo, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad del agente activo o principio activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del agente activo o principio activo en las composiciones de medicamentos finales. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible, y su estabilidad en almacenamiento a largo plazo debe garantizarse en diversas condiciones ambientales. Esto es absolutamente esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contienen, además de la sustancia activa real, por ejemplo, productos de ruptura o descomposición de la misma. En tales casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser menor que el especificado y/o el medicamento podría fracasar en el control de calidad.

Los factores técnicos como tamaño de partícula o distribución uniforme del principio activo o componente activo en la formulación pueden ser un factor crítico, particularmente cuando el medicamento es una formulación compleja y/o el medicamento tiene que administrarse en dosis bajas. Para permitir que los sistemas de formulación compleja y/o asegurar una distribución uniforme, el tamaño de partícula de la sustancia activa puede ajustarse a un nivel apropiado, por ejemplo, por trituración. Dado que tiene que minimizarse la ruptura de la sustancia farmacéuticamente activa, como un efecto secundario de las etapas de procesamiento, tales como purificación, disolución, fusión, trituración, micronización, mezclado y/o extrusión, a pesar de las condiciones severas requeridas durante las etapas de procesamiento, es absolutamente esencial que la sustancia activa sea altamente estable a través de todas las etapas de procesamiento. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante las etapas de procesamiento, es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que satisfaga siempre los requerimientos de calidad y contenga la cantidad especificada de sustancia activa de manera reproducible.

Otro problema que puede surgir en el proceso de molienda para preparar la formulación farmacéutica deseada es la entrada de energía y/o presión causada por las etapas de procedimiento, tales como el esfuerzo sobre la superficie de las partículas del API, ya sea amorfo o cristalino. En algunas circunstancias, esto puede conducir a cambios polimórficos, a un cambio en la configuración amorfa o a un cambio en la red cristalina, dependiendo de la forma o del material sólido empleado en las etapas de procesamiento. Dado que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa deba tener siempre la misma morfología, preferiblemente la misma morfología cristalina, la estabilidad y las propiedades del API están sometidas a requerimientos estrictos también desde este punto de vista. De esta manera, es de real importancia la estabilidad y también una vida de almacenamiento larga del API mismo.

Muchos sólidos farmacéuticos pueden existir en diferentes formas físicas. El polimorfismo se caracteriza, preferiblemente, como la capacidad de un compuesto, tal como una sustancia farmacológica, para existir en dos o más modificaciones cristalinas, que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina (D. J. W. Grant. Theory and origin of polymorphism. In H. G. Brittain (ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999, págs. 1-34). Los sólidos amorfos consisten en disposiciones desordenadas de moléculas y no poseen una red cristalina y/o un orden a larga distancia. Los solvatos son sólidos cristalinos que contienen cantidades o bien estequiométricas o bien no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, los solvatos también se conocen comúnmente como hidratos. El polimorfismo se refiere a la presencia de diferentes modificaciones cristalinas del mismo compuesto o sustancia farmacológica. El polimorfismo en este comentario, se define como en la International Conference on Harmonization (ICH) Guideline Q6A (International Conference on Harmonization Q6A Guideline:

Specifications for New Drug Substances and Products: Chemical Substances, octubre de 1999, incorporándose la divulgación de la misma en esta solicitud como referencia en su totalidad), para incluir solvatos y formas amorfas.

Los solvatos estequiométricos se consideran, preferiblemente, como compuestos moleculares. El término implica de preferencia una razón fijada, aunque no necesariamente integral, de disolvente con respecto a compuesto. De preferencia, los solvatos no estequiométricos son un tipo de compuesto de inclusión. La característica más importante de esta clase de solvatos es que la estructura se retiene, mientras que el contenido de disolvente puede adoptar potencialmente todos los valores entre posiblemente cero y un múltiplo de la razón del compuesto molar. La cantidad de disolvente en la estructura depende de la presión parcial del disolvente en el entorno del sólido y la temperatura (ver: UJ. Griesser, “The Importance of Solvates” en R. Hilfiker (Editor) “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley VCH, 2006).

Los polimorfos y/o solvatos de un sólido farmacéutico pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, tales como punto de fusión, higroscopicidad, reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor y/o densidad. Estas propiedades pueden tener un impacto directo sobre la procesabilidad de las sustancias farmacológicas y la calidad/desempeño de los productos farmacológicos, tales como estabilidad, disolución y/o biodisponibilidad. Una forma en estado sólido, farmacéutica, metaestable puede cambiar una estructura cristalina o solvatar/desolvatar en respuesta a los cambios en las condiciones ambientales, procesamiento o con el tiempo.

La estabilidad de un API también es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar la vida de almacenamiento del medicamento particular; la vida de almacenamiento es el periodo durante el cual un producto farmacológico se espera que se mantenga dentro de la especificación aprobada, con la condición de que se almacene en las condiciones definidas. Dentro de la vida de almacenamiento definida, un medicamento puede administrarse sin ningún riesgo para el paciente. Por lo tanto, la alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en diversas condiciones de almacenamiento, es una ventaja adicional para el paciente y para el fabricante.

Además de los requerimientos indicados anteriormente, en general, debería tenerse en cuenta que cualquier cambio de la forma de estado sólido de una composición farmacéutica que es capaz de mejorar su estabilidad física y química, proporciona una ventaja significativa sobre las formas menos estables del mismo medicamento. De esta manera, el objetivo de la invención es proporcionar un nuevo material sólido, estable del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), el cual satisfaga los requerimientos estrictos impuestos sobre las sustancias farmacéuticamente activas como se mencionó anteriormente. De esta manera, un objetivo de la presente invención es el suministro de nuevos materiales sólidos o las formas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con propiedades de estado sólido mejoradas.

Se encontró ahora que ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y especialmente, la sal interna del mismo, pueden obtenerse como un material cristalino y también en formas cristalinas especiales. De manera sorprendente, se ha encontrado una clase total de nuevas formas cristalinas de tipos estructurales similares (además también llamadas las formas pseudopolimórficas, PP) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), la cual, de hecho, exhibe propiedades de estado sólido benéficas y, de preferencia, también posee combinaciones ventajosas de las propiedades de estado sólido benéficas, por ejemplo, propiedades benéficas combinadas del material conocido con propiedades benéficas del nuevo material de acuerdo con la invención.

Además, se encontró sorprendentemente que los diferentes métodos para obtener el nuevo material cristalino conducen, preferiblemente, a diferentes formas o modificaciones cristalinas dentro de tal clase de formas cristalinas. Estas formas o modificaciones cristalinas del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y especialmente la sal interna del mismo, y los métodos para elaborarlas son el objetivo preferido de la presente solicitud.

El nuevo material sólido y las formas o modificaciones cristalinas muestran propiedades y ventajas valiosas en comparación con los materiales amorfos conocidos anteriormente, que incluyen, pero no se limitan a, una estabilidad termodinámica superior, higroscopicidad reducida, una cristalinidad superior, propiedades de manejo mejoradas, propiedades de disolución ventajosas y/o una estabilidad de almacenamiento mejorada.

El compuesto {ácido [2S,5R,8S,11S)-5-bencil-11-(3-guanidino-propil)-8-isopropil-7-metil-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-ciclopentadec-2-il]-acético} o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), también conocido con la DCI (denominación común internacional) cilengitida, muestra una actividad biológica ventajosa, que incluye, pero no se limita a su actividad inhibidora de integrina, actividad anti-angiogénica y actividad de mejora de radioterapia, se usa ampliamente como principio activo en las aplicaciones farmacéuticas.

Para el uso como un principio activo en las aplicaciones farmacéuticas o brevemente para el uso como API, son cruciales los factores, tales como alta pureza, excelentes propiedades de manejo, suficiente estabilidad y procedimientos de fabricación confiables. Además, para que tal compuesto peptídico tenga centros o radicales

básicos y ácidos, una estequiometría exacta en la formación de la sal es otro factor crucial y, por lo tanto, una tarea para la producción del API. Las sales ácidas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se han encontrado que se producen fácilmente, pero se encuentran que son menos estables debido a la degradación catalizada por ácido. En general, las sales básicas se han encontrado que poseen propiedades de disolución y manejo indeseables. Las formas amorfas descritas y conocidas previamente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) se han encontrado que son desfavorablemente higroscópicas, un inconveniente principal en la producción de las formas de dosificación y también en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas apropiadas.

De esta manera, una forma sólida con una estabilidad mejorada, manejo mejorado, pureza mayor y/o una mayor velocidad de purificación del API, en comparación con la forma amorfa conocida, en general, es altamente deseable y una necesidad real para una fabricación a gran escala técnica, confiable del API. Esto es aún mayor si tiene que proporcionarse una formulación de dosificación sólida o formulación en suspensión del API.

De esta manera, los objetivos de la presente invención son:

Un material sólido de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (I)

en el que el material sólido comprende una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, caracterizado por una celda unitaria con los parámetros de red:

a = 9,5 ± 0,5 Å,

b = 23,0 ± 5,0 Å, y

c = 14,7 ± 1,0 Å.

Tal celda unitaria es, preferiblemente, una celda unitaria cristalográfica o una celda unitaria determinada cristalográficamente.

En tal celda unitaria, el ángulo α es de preferencia de 90° ± 2°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 2° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 2°.

De preferencia, el material sólido comprende al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 30% en peso, aún más preferiblemente de 60% en peso y, especialmente de al menos 90% en peso o al menos 95% en peso, de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se definió anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, el material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95, aproximadamente 99 o aproximadamente 100% en peso de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente y/o a continuación.

De preferencia, especialmente, el material sólido comprende al menos 10% en mol, más preferiblemente al menos 30% en mol, aún más preferiblemente 60% en mol y, especialmente, al menos 90% en mol o al menos 95% en mol, de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se definió anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, el material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95, aproximadamente 99 o aproximadamente 100% en mol de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente y/o a continuación.

Los porcentajes en peso dados para el material sólido, de acuerdo con la invención, se refieren, de preferencia, a la razón entre el peso de una o más formas cristalinas, como se definió anteriormente y/o a continuación, contenidas en el material sólido y la cantidad total, en peso, del compuesto de la fórmula I contenida en tal material sólido. En otras palabras, los porcentajes en peso proporcionados, de preferencia, son los porcentajes en peso de la suma de una o más formas cristalinas como se definió anteriormente y/o a continuación, basadas en la cantidad total, en peso, del compuesto de la fórmula I. De esta manera, los porcentajes en peso proporcionados para el contenido de una o más formas cristalinas con el material sólido, de acuerdo con la invención, son preferiblemente independientes de la cantidad o contenido de los compuestos o impurezas diferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenidos en el material sólido. De esta manera, los porcentajes en peso proporcionados para el material sólido se corrigen, de preferencia, para las moléculas de disolvente contenidas, es decir, los porcentajes en peso proporcionados para el material sólido, de preferencia, son independientes de, o calculados sin las moléculas de disolvente en el material sólido.

Los porcentajes molares (% en mol) proporcionados para el material sólido de acuerdo con la invención, se refieren de preferencia con la razón molar entre una o más formas cristalinas, como se definió anteriormente y/o a

continuación, contenidas en el material sólido, y la cantidad molar total del compuesto de la fórmula I contenida en el material sólido. En otras palabras, los porcentajes molares proporcionados son, de preferencia, los porcentajes molares de la suma de una o más formas cristalinas como se definió anteriormente y/o a continuación, basadas en la cantidad molar total del compuesto de la fórmula I. De esta manera, los porcentajes molares proporcionados para el contenido de una o más formas cristalinas en el material sólido, de acuerdo con la invención, son, preferiblemente, independientes de la cantidad o contenido de los compuestos o impurezas diferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenidas en tal material sólido. De esta manera, los porcentajes molares (% en mol) proporcionados para el material sólido se corrigen preferiblemente para las moléculas de disolvente contenidas, es decir, los porcentajes molares (% en mol) proporcionados para el material sólido son, preferiblemente, independientes de, o calculados sin las moléculas de disolvente en tal material sólido.

Una o más formas cristalinas con respecto a tal material sólido significa, preferiblemente, que el material sólido comprende al menos una o más formas o modificaciones cristalinas del compuesto de la fórmula I, que tienen una celda unitaria dentro de los parámetros de red, como se definió anteriormente y/o a continuación, o que el material sólido comprende mezclas de dos o más, por ejemplo, dos o tres, formas o modificaciones cristalinas del compuesto de la fórmula I, teniendo cada una, una celda unitaria dentro de los parámetros de red, como se definió anteriormente y/o a continuación.

De preferencia, el material sólido comprende uno, dos, tres o cuatro formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se definió anteriormente y/o a continuación.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, teniendo cada una, una celda unitaria con los parámetros de red (ULP) seleccionados del grupo que consiste en:

ULP1: a1 = 9,5 ± 0,5 Å,

b1 = 26,0 ± 1,5 Å, y

c1 = 14,3 ± 0,7 Å, y

ULP2: a2 = 9,8 ± 0,5 Å,

b2 = 20,0 ± 1,5 Å, y

c2 = 15,4 ± 0,7 Å.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, teniendo cada una, una celda unitaria con los parámetros de red (ULP) seleccionados de un grupo que consiste en:

ULP1: a1 = 9,5 ± 0,3 Å,

b1 = 26,0 ± 1,0 Å, y

c1 = 14,3 ± 0,5 Å,

y

ULP2: a2 = 9,8 ± 0,3 Å,

b2 = 20,0 ± 1,0 Å, y

c2 = 15,4 ± 0,5 Å.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP1 y/o ULP2, el ángulo α es de preferencia de 90° ± 2°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 2° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 2°.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP1 puede caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP2, el ángulo α, es de preferencia de 90° ± 0,5°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 0,5° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 0,5°. En la celda unitaria con los parámetros de red ULP2, los ángulos α, β y γ, son más preferiblemente de 90° ± 0,1°.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP2 puede caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, seleccionadas de la forma cristalina A1, caracterizadas por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å y c = 15,4 ± 0,1 Å,

forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,4 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 14,1 ± 0,1 Å,

forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,3 ± 0,1 Å, b = 26,6 ± 0,5 Å y c = 14,7 ± 0,1 Å, y

forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,6 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 13,9 ± 0,1 Å.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, seleccionadas de:

forma cristalina A1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å y c = 15,4 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$;

forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,4 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 14,1 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 2°$, y especialmente con $\alpha = 90° \pm 1°$, $\beta = 91° \pm 1$, $\gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = 90°$, $\beta = 91{,}2°$, $\gamma = 90°$;

forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red: a = 9,3 ± 0,1 Å, b = 26,6 ± 0,5 Å y c = 14,7 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$; y

forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,6 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 13,9 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$.

De preferencia, las formas cristalinas S1, S2 y S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de las celdas unitarias.

Las formas cristalinas S1, S2 y S3, preferiblemente, se caracterizan adicionalmente como solvatos.

En el contexto de la presente invención, de preferencia, los solvatos son aductos sólidos cristalinos que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina, es decir, las moléculas de disolvente forman preferiblemente una parte de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, los solvatos también se conocen comúnmente como hidratos.

Como resultado, el disolvente en los solvatos, forma preferiblemente una parte de la estructura cristalina y, de esta manera, es, en general, detectable por los métodos de rayos X y, de preferencia, detectable por los métodos de rayos X como se describe en el presente documento.

En general, para una estructura cristalina dada, hay un límite superior para la cantidad de disolvente incorporado en tal estructura (sin inducir una transición en otra estructura cristalina). En algunos casos, sin embargo, es posible remover al menos una parte del disolvente incorporado por tratamiento físico de la estructura cristalina, por ejemplo, mediante procedimientos de secado, por ejemplo mediante almacenamiento a temperaturas elevadas (pero preferiblemente menor de una fusión u otro punto de transición de fase) y/o presión reducida, que incluye preferencia, aplicar vacío y presión parcial reducida. En tales casos principales, el disolvente puede ser parcial o completamente removido de la estructura cristalina, introduciendo, de esta manera, huecos en la estructura cristalina. La probabilidad de una transición de fase y/o una transición polimórfica, por ejemplo, la transición en una forma polimórfica diferente o, especialmente, la transición en una forma amorfa, un solvato o hidrato que contiene menos disolvente o moléculas de agua o una forma deshidratada, aumenta con la cantidad de disolvente incorporado, convergiendo a cero.

En tales casos, el disolvente contenido y/o la cantidad del mismo y, de esta manera, la composición de los solvatos respectivos o estructura del solvato, pueden variarse preferiblemente mediante un tratamiento adecuado, incluyendo, pero no se limita a acondicionamiento y/o recristalización. Por ejemplo, un disolvente puede ser parcial o completamente removido de tal solvato, un disolvente puede ser parcial o completamente sustituido por un disolvente diferente en tal solvato, y/o la cantidad de disolvente en tal solvato puede aumentarse o disminuirse. Por lo tanto, un solvato que contiene un disolvente específico puede transformarse potencialmente en un solvato que contiene una mezcla de solvatos y viceversa.

El acondicionamiento, en este aspecto, se refiere preferiblemente a tratamientos físicos, en los que se mantiene esencialmente la estructura cristalina original del solvato respectivo. En principio, los métodos, medios y/o parámetros apropiados para el acondicionamiento de solvatos son conocidos por la persona experimentada. Ejemplos de los métodos de acondicionamiento apropiados se describen en la presente solicitud y incluyen, de preferencia, pero no se limitan a, vapor de disolvente, exposición a condiciones térmicas (por ejemplo, por calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría y/o almacenamiento a temperaturas o gradientes de temperatura específicos), suspensión (por ejemplo, formación y/o tratamiento de una suspensión de un solvato en un líquido que comprende uno o más disolventes), exposición a una presión parcial variable de uno o más disolventes, exposición a presión parcial específica y/o gradientes de presión parcial específica de uno o más disolventes y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la suspensión y/o la exposición a una presión parcial variable de uno o más disolventes puede realizarse a temperaturas o gradientes de temperatura específicos. Una forma preferida de acondicionamiento es la solvatación o desolvatación. Las suspensiones y las técnicas de trabajo para las suspensiones o suspensión, son conocidas en la técnica, por ejemplo, de Martyn D. Ticehurst,* Richard A. Storey, Claire Watt, International Journal of Pharmaceutics 247 (2002) 1-10.

Adicional o alternativamente, el disolvente contenido y/o la cantidad del mismo y, de esta manera, la composición de los solvatos respectivos o estructura de solvato, también pueden, preferiblemente, variarse por recristalización, especialmente por recristalización en un disolvente diferente o mezcla de disolventes, con la condición de que la estructura cristalina original del solvato sea reproducida o esencialmente reproducida.

En este aspecto, el solvato significa preferiblemente que la celda unitaria o la celda unitaria cristalográfica contiene una cantidad aproximadamente estequiométrica – entera o no entera – de las moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I contenida en tal celda unitaria. La cantidad aproximadamente estequiométrica de las moléculas de disolvente en tal celda unitaria por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en tal celda unitaria, se encuentra de preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,01 moléculas de disolvente a aproximadamente 8 moléculas de disolvente, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 moléculas de disolvente a aproximadamente 7 moléculas de disolvente y aún más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente hasta aproximadamente 4,5 moléculas de disolvente, por ejemplo, aproximadamente 0,1 moléculas de disolvente, aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 3 moléculas de disolvente, aproximadamente 4 moléculas de disolvente o aproximadamente 7 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I. Se prefieren especialmente los solvatos que tienen aproximadamente cuatro moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenido en tal celda unitaria. Si la celda unitaria o la celda unitaria cristalográfica contiene aproximadamente 4 moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en tal celda unitaria, se considera de preferencia como un tetrasolvato, y si contiene aproximadamente 7 moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en tal celda unitaria, se considera preferiblemente como un heptasolvato.

En este aspecto, solvato significa preferiblemente que la celda unitaria o la celda unitaria cristalográfica contiene una cantidad aproximadamente estequiométrica, de preferencia entera o no entera, más preferiblemente aproximadamente entera, de moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en tal celda unitaria. La cantidad aproximadamente estequiométrica de las moléculas de disolvente en tal celda unitaria por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en la celda unitaria, se encuentra preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente a aproximadamente 6 moléculas de disolvente, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente a aproximadamente 4,5 moléculas de disolvente y aún más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente hasta aproximadamente 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenido en tal celda unitaria, por ejemplo, aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 4 moléculas de disolvente o aproximadamente 6 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenido en tal celda unitaria. Se prefieren especialmente los solvatos que tienen aproximadamente cuatro moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenido en tal celda unitaria. Si la celda unitaria o la celda unitaria cristalográfica contiene aproximadamente 4 moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I contenido en tal celda unitaria, se considera preferiblemente como un tetrasolvato.

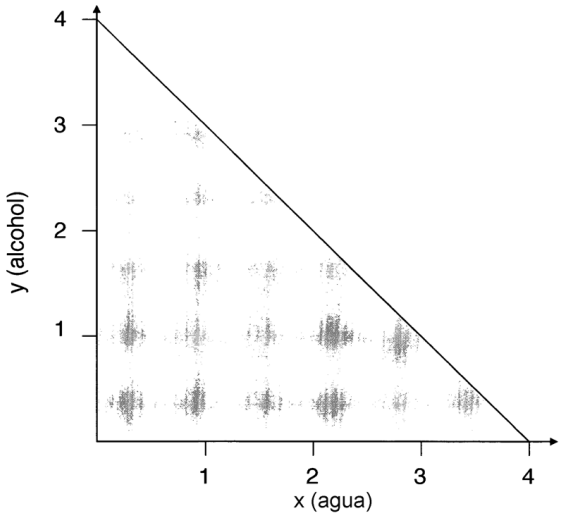
Los disolventes o moléculas de disolvente preferidos en este aspecto, se seleccionan del grupo que consiste en agua y alcoholes, y más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en agua, metanol y etanol.

Por ejemplo, la celda unitaria de una forma cristalina contiene una molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, a aproximadamente cuatro moléculas de disolvente; preferiblemente tal forma será considerada como un tetrasolvato. Si la celda unitaria de una forma cristalina contiene dos moléculas del compuesto de la fórmula I y aproximadamente ocho moléculas de disolvente, tal forma también será considerada, preferiblemente, como un tetrasolvato. Si la celda unitaria de una forma cristalina contiene cuatro moléculas del compuesto de la fórmula I y aproximadamente dieciséis moléculas de disolvente, preferiblemente, tal forma también será considerada como un tetrasolvato. Lo mismo es cierto si la celda unitaria de una forma cristalina contiene 2 ½ moléculas del compuesto de acuerdo con una fórmula I y aproximadamente 10 moléculas de disolvente.

De esta manera, el solvato significa, más preferiblemente, que la forma cristalina respectiva contiene una cantidad aproximadamente estequiométrica – entera o no entera – de las moléculas de disolvente de uno o más disolventes, por molécula del compuesto de la fórmula I. La cantidad aproximadamente estequiométrica de (una o más) moléculas de disolvente en tal solvato se encuentra, preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,1 moléculas de disolvente a aproximadamente 7 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I hasta aproximadamente 4,5 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I y aún más preferiblemente, en un intervalo de aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, hasta aproximadamente 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, por ejemplo, aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 3 moléculas de disolvente, aproximadamente 4 moléculas de disolvente o aproximadamente 7 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, contenido en la celda unitaria. Se prefieren especialmente los solvatos que tienen aproximadamente cuatro moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

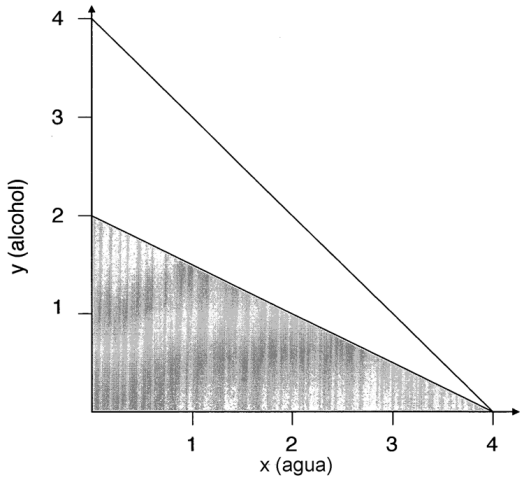
De esta manera, solvato significa, más preferiblemente que la forma cristalina respectiva contiene una cantidad aproximadamente estequiométrica de las moléculas de disolvente de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I. La cantidad aproximadamente estequiométrica de (una o más) moléculas de disolvente en tal solvato se encuentra preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente a aproximadamente 6 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente hasta aproximadamente 4,5 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, y aún más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, hasta aproximadamente 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, por ejemplo, aproximadamente 0,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 1,5 moléculas de disolvente, aproximadamente 4 moléculas de disolvente o aproximadamente 6 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I. Se prefieren especialmente los solvatos que tienen aproximadamente cuatro moléculas de disolvente por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Las estequiometrías más preferidas del solvato se definen como se representa en el área sombreada de gris en la gráfica a continuación (gráfica I):



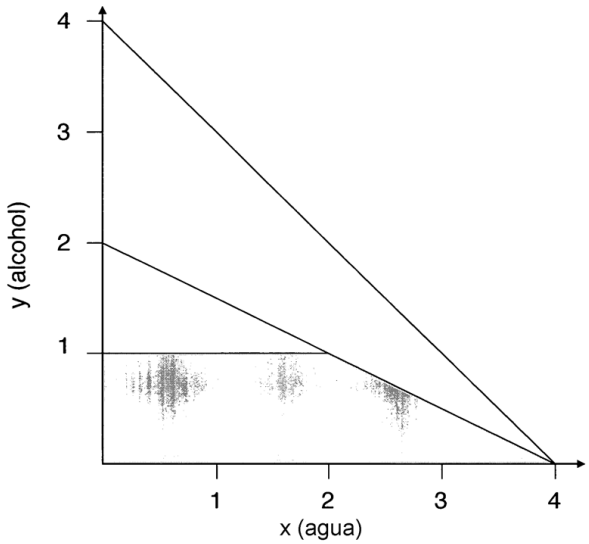
En esta gráfica, x es el número de moléculas de agua por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I (que puede ser entero o no entero) e y es el número de moléculas de alcohol, de preferencia metanol o etanol o mezclas de los mismos, y puede ser un entero o no entero. Por lo tanto, de preferencia, el número de moléculas de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I está entre 0 y aproximadamente 4, y de preferencia, entre 0,1 y 4, y el número de moléculas está entre 0 y aproximadamente 4, y de preferencia entre 0,1 y 4.

Las estequiometrías aún más preferidas del solvato se definen como se representa en el área sombreada de gris en la gráfica a continuación (gráfica II):



En esta gráfica, x es el número de moléculas de agua por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I (que puede ser entero o no entero) e y es el número de moléculas de alcohol, de preferencia metanol o etanol o mezclas de los mismos, y puede ser entero o no entero. Por lo tanto, de preferencia, el número de moléculas de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I está entre 0 y aproximadamente 2, y de preferencia entre 0,1 y 2, y el número de moléculas de agua está entre 0 y aproximadamente 4, y de preferencia entre 0,1 y 4.

Las estequiometrías todavía aún más preferidas del solvato se definen como se representa en el área sombreada de gris en la gráfica a continuación (gráfica III):



En esta gráfica x es el número de moléculas de agua por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I (que puede ser entero o no entero) e y es el número de moléculas de alcohol, de preferencia metanol o etanol o mezclas de los mismos, y puede ser entero o no entero. Por lo tanto, de preferencia, el número de moléculas de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I está entre 0 y aproximadamente 1, más preferiblemente entre 0,1 y 1, y el número de moléculas de agua está entre 0 y aproximadamente 4, más preferiblemente entre 0,1 y 4.

Los disolventes o moléculas de disolvente especialmente preferidos en este aspecto, se seleccionan del grupo que consiste en agua y alcoholes, y más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en agua, metanol y etanol.

Los solvatos del compuesto de acuerdo con la fórmula I, que tienen la composición o estequiometría como se describe en la gráfica I, gráfica II y/o gráfica III y, de preferencia, también como se describe en los párrafos que se refieren a las mismas, respectivamente, son el objetivo especialmente preferido de la presente invención. Los solvatos anteriores y/o descritos anteriormente son ejemplos especialmente preferidos de los solvatos que tienen una composición o estequiometría dentro de los intervalos, como se describe en la gráfica I, gráfica II y/o gráfica III y, de esta manera, son objetivos especialmente preferidos de la presente invención.

Con base en la descripción dada anteriormente y/o a continuación y, de preferencia, también en la descripción de los solvatos o formas cristalinas S1, S2 y/o S3, llega a ser evidente que los solvatos o formas cristalinas, caracterizados por una celda unitaria con los parámetros de la celda unitaria ULP1, pueden comprender de 0 a aproximadamente 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria, más preferiblemente 0,01 a aproximadamente 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria y especialmente, de 0,5 a 4 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

De esta manera, un rasgo común o característico de los solvatos o formas cristalinas, caracterizados por una celda unitaria con los parámetros de la celda unitaria ULP1 es el límite superior del contenido de disolvente de aproximadamente cuatro moléculas de uno o más disolventes, de preferencia, los disolventes como se describe en el presente documento, por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I. De acuerdo con la técnica, los solvatos o formas cristalinas, caracterizados por un límite superior del contenido de disolvente de aproximadamente cuatro moléculas de uno o más disolventes por molécula del compuesto de la fórmula I en tal celda unitaria, se refieren, preferiblemente, como tetrasolvatos.

Sin embargo, como se describe ampliamente en el presente documento, tales solvatos o formas cristalinas, caracterizados por una celda unitaria con los parámetros de la celda unitaria ULP1, pueden desolvatarse hasta un contenido de disolvente de aproximadamente 3 o menos moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria, hasta un contenido de disolvente de aproximadamente 2 o menos moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria, hasta un contenido de disolvente de aproximadamente 1 o menos moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria, o incluso hasta un contenido de disolvente cerca de 0,5, 0,1 ó 0 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria. Estos desolvatos de los solvatos o formas cristalinas, caracterizados por una celda unitaria con los parámetros de la celda unitaria ULP1, también son un objetivo preferido de la presente invención.

Como resultado, el término “tetrasolvato” y/o “tetrahidrato” como se usan en el presente documento, también incluye de preferencia las formas parcial o totalmente desolvatadas de los tetrasolvatos y/o tetrahidratos, de preferencia, mientras que se mantenga o se mantenga esencialmente la estructura cristalina respectiva del tetrasolvato o tetrahidrato original.

Como un resultado adicional, el término “tetrasolvato” como se usa en el presente documento también incluye, preferiblemente, solvatos de alcohol (o alcoholatos) o solvatos de agua-alcohol mixtos, que incluyen preferiblemente, pero no se limitan a dihidrato-dialcoholato, el dihidrato-alcoholato y el dihidrato-monoalcoholato y/o las formas parcial o totalmente desolvatadas de los mismos, de preferencia mientras que se mantenga, o esencialmente se mantenga, la estructura cristalina del tetrasolvato original y especialmente, de preferencia, la estructura cristalina original del tetrahidrato S3.

Como un resultado adicional, el término “tetrasolvato”, como se usa en el presente documento, también incluye solvatos de alcohol (o alcoholatos) o solvatos de agua-alcohol mixtos, que incluyen preferiblemente, pero no se limitan a dihidrato-dialcoholato, el dihidrato-alcoholato y el dihidrato-monoalcoholato y el dialcoholato (proporcionados preferiblemente por la fórmula $(Cil)_1(Alcohol)_2(H_2O)_0$), y/o las formas parcial o totalmente desolvatadas de los mismos, de preferencia mientras que se mantenga o se mantenga esencialmente la estructura cristalina respectiva del tetrasolvato original, y especialmente, de preferencia la estructura cristalina original del tetrahidrato S3. De esta manera, todas las formas cristalinas dentro de los parámetros de la celda unitaria de acuerdo con ULP1, como se define en el presente documento, se consideran preferiblemente como tetrasolvatos de acuerdo con la presente invención.

De preferencia, los dialcoholatos de acuerdo con la invención, serán considerados como tetrasolvatos y/o desolvatos de los mismos, los cuales contienen de preferencia, de aproximadamente dos moléculas de alcohol por molécula del compuesto de la fórmula I, pero que contienen preferiblemente menos de una molécula, más preferiblemente menos de 0,5 moléculas y especialmente, menos de 0,1 moléculas de agua por molécula del compuesto de la fórmula I. De

esta manera, los dialcoholatos preferidos de acuerdo con la invención contienen de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I y aproximadamente 8 moléculas de alcohol en la celda unitaria, pero preferiblemente, menos de una molécula de agua. De preferencia, el alcohol en tales dialcoholatos, se selecciona de metanol y etanol y mezclas de los mismos. De esta manera, los dialcoholatos de acuerdo con la invención, de preferencia, también pueden considerarse como desolvatos o, más específicamente, como deshidratos de los dihidrato-dialcoholatos de acuerdo con la invención.

La forma cristalina A1 se caracteriza de preferencia como un anhidrato o ansolvato.

En este aspecto, anhidrato o ansolvato significa, de preferencia, que la celda unitaria está libre o esencialmente libre de cantidades aproximadamente estequiométricas de las moléculas de disolvente de uno o más disolventes. En este aspecto, anhidrato o ansolvato significa más preferiblemente, que la celda unitaria está esencialmente libre de agua y moléculas de disolvente. En este aspecto, esencialmente libre de moléculas de disolvente significa que la cantidad de las moléculas de disolvente en la celda unitaria es menor que 0,5, más preferiblemente menor que 0,1, aún más preferiblemente menor que 0,01 y especialmente menor que 0,001.

Dado que los ansolvatos y los anhidratos se caracterizan por la ausencia de los disolventes respectivos y, de esta manera, se caracterizan por la ausencia de cualquier disolvente, los términos anhidrato y ansolvato se considerarán preferiblemente como sinónimos en el contexto de la presente invención.

La cantidad de moléculas en la celda unitaria se determina, preferiblemente, por los métodos cristalográficos, más preferiblemente, por difracción de rayos X monocristalina y/o difracción de rayos X de polvo.

Alternativamente, la cantidad de disolvente en tales formas cristalinas, tales solvatos y/o en la celda unitaria respectiva, puede determinarse o estimarse por análisis elemental, cromatografía de gases o titulación de Karl-Fischer. En este contexto, esencialmente libre de moléculas de disolvente significa, preferiblemente, un contenido de disolvente menor de 5%, aún más preferiblemente menor de 2%, aún más preferiblemente menor de 1% y especialmente menor de 0,1%, por ejemplo, del 5% al 0,1% o del 2% al 0,01%. En este aspecto, los porcentajes dados (%) se seleccionan preferiblemente del % en mol y % en peso y especialmente, de preferencia, están en % en peso.

Las formas cristalinas A1, S2 y/o S3 se caracterizan adicionalmente, de preferencia, por una celda unitaria ortorrómbica.

La forma cristalina S1 se caracterizada adicionalmente, de preferencia, por una celda unitaria monoclínica.

La celda unitaria y los parámetros de red, que incluyen de preferencia, pero no se limitan a: a, b, c, α, β y/o γ, son parámetros cristalográficos conocidos por los experimentados en la técnica. Por esto, pueden determinarse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. De preferencia, lo mismo se mantiene cierto para la forma ortorrómbica y/o monoclínica de la celda unitaria.

Las celdas unitarias proporcionadas anteriormente y los parámetros de red que se relacionan con las mismas, se determinan preferiblemente por difracción de rayos X, más preferiblemente por difracción de rayos X monocristalina y/o por difracción de rayos X de polvo, de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, los métodos o técnicas como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y/o como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 6: Difracción de rayos X), y/o H. G. Brittain, “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (capítulo 6 y las referencias en ese documento).

De preferencia, alternativamente, las celdas unitarias dadas anteriormente y los parámetros de red que se relacionan con las mismas, pueden obtenerse por rayos X monocristalino, opcionalmente, junto con los datos adicionales de la estructura, llevados a cabo preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con monocromador de grafito y un detector CCD, usando radiación de Mo K_α, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K; y/o en un difractómetro de cuatro círculos CAD4 de Nonius, equipado con monocromador de grafito y contador de centelleo, usando radiación de Mo K_α, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K.

Las celdas unitarias dadas anteriormente y los parámetros de red que se relacionan con las mismas, se determinan, de preferencia, por difracción de rayos X, más preferiblemente por difracción de rayos X de polvo, de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, los métodos o técnicas como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición capítulo 2,9.33, y/o como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 6: Difracción de rayos X) y/o H. G. Brittain, “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (Capítulo 6 y las referencias en ese documento).

En general, se prefieren los contenidos mayores de una o más formas cristalinas como se definió anteriormente y/o a continuación, en el material sólido como se definió anteriormente y/o a continuación.

Un material sólido como se definió anteriormente y/o a continuación, que consiste esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, caracterizado por una celda unitaria con los parámetros de red:

a = 9,5 ± 0,5 Å,

b = 23. 0 ± 5,0 Å, y

c = 14,7 ± 1,0 Å,

y caracterizado especialmente como se describió anteriormente y/o a continuación.

Que consiste esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I significa, de preferencia, que el compuesto de la fórmula I contenido en tal material sólido se selecciona esencialmente de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, o en otras palabras, que una o más formas cristalinas en tal forma sólida, proporcionan la cantidad esencial del compuesto de la fórmula I en tal forma sólida. Más específicamente, esencialmente en este aspecto significa, de preferencia, que una o más formas cristalinas en tal forma sólida proporcionan 90% o más, de preferencia 95% o más, aún más preferiblemente 99% o más, y especialmente 99,9% o más, de la cantidad del compuesto de la fórmula I en tal forma sólida. En este aspecto, los porcentajes dados (%) se seleccionan preferiblemente del % en mol y el % en peso y, especialmente, de preferencia están en % en mol.

Tales cantidades pueden proporcionarse por una forma monocristalina como se describe en el presente documento, o por mezclas de dos o más formas cristalinas como se describe en el presente documento. De preferencia, tales cantidades se proporcionan por una forma monocristalina como se describe en el presente documento. Más preferiblemente, tales cantidades se proporcionan por una forma monocristalina, seleccionada de la forma cristalina A1, forma cristalina S1, forma cristalina S2 y forma cristalina S3, como se describe en el presente documento.

Si el material sólido comprende dos o más formas cristalinas como se describe en el presente documento, una de estas formas cristalinas es, de preferencia, la forma cristalina principal y una o más formas cristalinas adicionales presentes, están incluidas en cantidades menores. La forma cristalina principal proporciona, de preferencia, 60% en peso o más, más preferiblemente 75% o más, aún más preferiblemente 90% o más y especialmente 95 ó 99% o más, de la cantidad total de las formas cristalinas presentes. En este aspecto, los porcentajes dados (%) se seleccionan de preferencia del % en mol y % en peso y, especialmente, de preferencia están en % en mol.

Si no se especifica lo contrario, los porcentajes (o %) dados en el presente documento para los compuestos y/o disolventes, son, preferiblemente, cualesquiera porcentajes en peso o tanto por ciento en mol, de preferencia tanto por ciento en mol. Dado que el contenido de una o más formas cristalinas en el material sólido de acuerdo con la invención, y, si es aplicable, la razón de dos o más formas cristalinas en el material sólido de acuerdo con la invención, puede determinarse ventajosamente por medio de los métodos que incluyen, pero no se limitan a, Difracción de rayos X de polvo, espectroscopía de Raman y espectroscopía infrarroja, y más preferiblemente, se determinan por Difracción de rayos X de polvo, espectroscopía de Raman y/o espectroscopía infrarroja; los valores porcentuales relacionados con los mismos son, especialmente, de preferencia valores en tanto por ciento en mol, si no se establece explícitamente lo contrario.

De preferencia, si no se especifica lo contrario, los porcentajes (o %) dados en el presente documento

i) para los datos espectrales, tales como transmisión, especialmente transmisión IR, intensidad de Raman;

ii) intensidades de difracción de rayos X de polvo (intensidades PXRD); y/o

iii) parámetros analíticos, tales como humedad relativa (rh o r.h.) y similares,

son preferiblemente porcentajes relativos (es decir, tanto por ciento del valor máximo respectivo).

Un objetivo preferido de la invención son una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se describe en el presente documento, y especialmente, como se describió anteriormente y/o a continuación.

La una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I se seleccionan de las formas cristalinas como se describió anteriormente y/o a continuación, que tienen una celda unitaria monoclínica o una celda unitaria ortorrómbica.

De preferencia, una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I se seleccionan de anhidratos o ansolvatos y solvatos.

De preferencia, los solvatos se seleccionan de hidratos, metanolatos (solvatos de metanol) y etanolatos (solvatos de etanol) y mezclas de los mismos. Tales mezclas se seleccionan preferiblemente de solvatos de agua-metanol mixtos, solvatos de agua-etanol mixtos, solvatos de metanol-etanol mixtos y solvatos de metanol-etanol-agua mixtos.

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1, pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por una temperatura de fusión/descomposición de > 282°C, más preferiblemente de 288 ± 5°C o mayor, y especialmente de 288 ± 5°C.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos en el presente documento, se determinan preferiblemente por DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos DSC y TGA o, en general, los métodos termoanalíticos y los dispositivos apropiados para determinarlos se conocen en la técnica, por ejemplo, de la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34, en donde se describen las técnicas convencionales apropiadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o termoanálisis, en general, se usan un Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, de preferencia, como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34.

Las mediciones de DSC y TGA que muestran el análisis térmico (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min) y la temperatura de fusión/descomposición dada anteriormente se muestra en la figura 1 y figura 2.

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por Difracción de rayos X de polvo y, más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, que comprenden más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 8 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y que comprenden especialmente todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
4	8,24	10,7	1	1	0
7	6,91	12,8	1	0	2
8	6,05	14,6	1	2	0
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1
12	4,37	20,2	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,2	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
4	8,24	10,7	1	1	0
7	6,91	12,8	1	0	2
8	6,05	14,7	0	2	2
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1
12	4,37	20,3	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,5	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
4	8,24	10,7	1	1	0
7	6,91	12,8	1	0	2
8	6,05	14,6	1	2	0
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
12	4,37	20,2	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,2	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
4	8,24	10,7	1	1	0
7	6,91	12,8	1	0	2
8	6,05	14,7	0	2	2
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1
12	4,37	20,3	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,5	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, más preferiblemente, que comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
3	8,75	10,1	1	0	1
4	8,24	10,7	1	1	0
5	7,69	11,5	0	2	0
6	7,16	12,4	0	2	1
7	6,91	12,8	1	0	2
8	6,05	14,6	1	2	0
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1
12	4,37	20,2	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,2	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,08	7,3	0	1	1
2	9,75	9,1	0	0	2
3	8,75	10,1	1	0	1
4	8,24	10,7	1	1	0
5	7,69	11,5	0	2	0
6	7,16	12,4	0	2	1
7	6,91	12,8	1	0	2

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
8	6,05	14,7	0	2	2
9	4,88	18,2	0	0	4
10	4,54	19,5	2	1	1
11	4,43	20,0	1	3	1
12	4,37	20,3	2	0	2
13	4,21	21,1	2	1	2
14	4,12	21,5	2	2	0
15	3,79	23,4	2	1	3

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o se determina preferiblemente como se describe en el presente documento y, se realiza o se determina especialmente mediante técnicas convencionales, como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y se obtiene aún más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-$K_{\alpha1}$ y/o λ = 1,5406 Å, de preferencia en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

La figura 3 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina A1.

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de la estructura de rayos X monocristalina, por ejemplo, los de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos en un difractómetro equipado de preferencia, con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando de preferencia radiación Mo K_{α}, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K, y aún más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction, equipado con monocromador de grafito y un detector CCD, usando radiación de Mo K_{α} a aproximadamente 298 K.

De acuerdo con los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos, el anhidrato del compuesto de la fórmula I y, especialmente la forma cristalina A1, cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico *P* 2_1 2_1 2_1 con los parámetros de red a = 9,8 Å, b = 15,4 Å, c = 19,5 Å (± 0,1 Å) y el volumen de celda unitaria es de aproximadamente de 2940 (± 10) $Å^3$.

A partir de la estructura monocristalina es obvio que la forma A1 representa un anhidrato o ansolvato.

La estructura de rayos X monocristalina se representa en la figura 4.

De preferencia, los anhidratos y ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja, que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3431 cm^{-1} (s), 3339 cm^{-1} (s), 3189 cm^{-1} (s), 2962 cm^{-1} (m), 2872 cm^{-1} (m), 1676 cm^{-1} (s), 1660 cm^{-1} (s), 1617 cm^{-1} (s), 1407 cm^{-1} (s), 1316 cm^{-1} (m), 1224 cm^{-1} (m), 1186 cm^{-1} (m), 711 cm^{-1} (m).

Más preferiblemente, los anhidratos y ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja, que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3431 cm^{-1} (s), 3339 cm^{-1} (s), 3189 cm^{-1} (s), 3031 cm^{-1} (m), 2962 cm^{-1} (m), 2872 cm^{-1} (m), 1676 cm^{-1} (s), 1660 cm^{-1} (s), 1617 cm^{-1} (s), 1539 cm^{-1} (s), 1493 cm^{-1} (s), 1407 cm^{-1} (s), 1358 cm^{-1} (m), 1316 cm^{-1} (m), 1247 cm^{-1} (m), 1224 cm^{-1} (m), 1186 cm^{-1} (m), 994 cm^{-1} (w), 921 cm^{-1} (w), 711 cm^{-1} (m), 599 cm^{-1} (m).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen de preferencia como sigue: *"s" = fuerte (transmitancia de preferencia ≤ 50%), "m" = media (de preferencia 50% < transmitancia ≤ 70%), "w" = débil (transmitancia de preferencia > 70%).

El espectro IR o FT-IR se obtiene preferiblemente usando un disco de KBr como una técnica de preparación de la muestra.

Los datos de la espectroscopía de IR se obtienen, de preferencia, por espectroscopía FT-IR. Los datos de espectroscopía IR o datos de espectroscopía FT-IR se obtienen, de preferencia, mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24. Para la medición de los espectros de FT-IR, de preferencia, se usa un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FT-IR se corrigen en la línea base, de preferencia, usando el software Bruker OPUS.

Los espectros FT-IR de los anhidratos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1, se proporcionan en la figura 5.

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, aún más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3064 cm^{-1} (w), 2976 cm^{-1} (m), 2934 cm^{-1} (m), 2912 cm^{-1} (m), 2881 cm^{-1} (m), 1603 cm^{-1} (w), 1209 cm^{-1} (w), 1029 cm^{-1} (w), 1003 cm^{-1} (m), 852 cm^{-1} (w).

Más preferiblemente, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 18 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3064 cm^{-1} (w), 2976 cm^{-1} (m), 2934 cm^{-1} (m), 2912 cm^{-1} (m), 2881 cm^{-1} (m), 1677 cm^{-1} (w), 1648 cm^{-1} (w), 1603 cm^{-1} (w), 1584 cm^{-1} (w), 1465 cm^{-1} (w), 1407 cm^{-1} (w), 1314 cm^{-1} (w), 1242 cm^{-1} (w), 1209 cm^{-1} (w), 1129 cm^{-1} (w), 1029 cm^{-1} (w), 1003 cm^{-1} (m), 943 cm^{-1} (w), 901 cm^{-1} (w), 852 cm^{-1} (w), 623 cm^{-1} (w), 589 cm^{-1} (w).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: "s" = fuerte (intensidad de Raman relativa de preferencia ≥ 0,04), "m" = media (de preferencia 0,04 > intensidad relativa de Raman ≥ 0,02), "w" = débil (intensidad de Raman relativa, de preferencia < 0,02).

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando bandejas de aluminio como los portamuestras para el material sólido respectivo.

Los datos de espectroscopía de Raman se obtienen de preferencia por espectroscopía de FT-Raman. Los datos de espectroscopía de Raman o datos de espectroscopía de FT-Raman se obtienen de preferencia mediante las técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ta Edición, capítulo 2,02,48. Para la medición de los espectros de FT-Raman, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker RFS 100.

Los espectros de FT-Raman se corrigen de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-Raman de los anhidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1, se proporcionan en la figura 6.

De preferencia, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, mediante experimentos de sorción de vapor dinámico. Los

resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento). El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra pequeños niveles de captación de agua de hasta 98% de humedad relativa (rh o r.h.) y los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1 puede clasificarse como acc. no higroscópico para los criterios de la Ph. Eur. No se observa formación o conversión a un hidrato. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma cristalina A1 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 7.

Los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 muestra una o más propiedades seleccionadas de las propiedades ventajosas descritas anteriormente. Más específicamente, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1 pueden mostrarse que son la forma ansolvatada termodinámicamente estable y/o la forma estable termodinámica y, sorprendentemente la forma termodinámicamente estable en presencia de disolventes de base acuosa, que incluyen de preferencia, pero no se limitan a, suspensiones y material humectado, y especialmente en los sistemas esencialmente acuosos, tales como solución salina acuosa y similares, tales como, pero no se limitan a, suspensiones o material humectado, y especialmente, en tales sistemas acuosos en ausencia de metanol y/o etanol. El material humectado en este aspecto es de preferencia una mezcla del anhidrato o ansolvato respectivo con al menos 5% en peso, más preferiblemente al menos 10% en peso y especialmente de 20% en peso, del sistema acuoso respectivo.

Más específicamente, los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1, pueden mostrarse que son la forma ansolvatada termodinámicamente estable y/o la forma termodinámica estable y, sorprendentemente, la forma termodinámicamente estable aún en presencia de humedad relativa alta.

Además, los anhidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina A1, muestra propiedades superiores en términos del comportamiento de higroscopicidad, con estabilidad física de la forma cristalina a través del intervalo de humedad relativa total (0-98%) y/o la cristalinidad y comportamiento térmico son excelentes.

Lo anterior resulta en propiedades excelentes para el procesamiento (por ejemplo, separación de fases por filtración, secado, molienda, micronización) y almacenamiento, siendo, de esta manera superior para la formulación de las suspensiones. Los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina A1, exhiben propiedades superiores para la purificación del compuesto de la fórmula I, dado que puede lograrse fácilmente una reducción de las impurezas estructuralmente relacionadas, compuestos iónicos y disolvente residual. De esta manera, la purificación puede lograrse en una etapa, en la que las formas sólidas, por ejemplo, formas amorfas, de acuerdo con los procedimientos conocidos de la técnica previa, convencionales y/u otros, las formas cristalinas polimórficas no anhidratadas requieren significativamente un mayor esfuerzo para una pureza en línea con las normas de BPF, por ejemplo, tres o más procedimientos de purificación subsecuentes.

El compuesto de la fórmula I también forma una clase de pseudopolimorfos que incorporan diferentes disolventes en cantidades y/o relaciones variables, de preferencia relaciones, y, de esta manera, son solvatos. Estos solvatos se relacionan estructuralmente más estrechamente como se muestra, por ejemplo, por datos de difracción de rayos X de polvo, que incluyen indexación de estas formas, lo que conduce a celdas unitarias similares. También, los ejemplos seleccionados para las estructuras serán descritos con base en la estructura monocristalina y las soluciones estructurales con base en los datos de polvo. Por último, será dada una descripción sobre las propiedades benéficas específicas de esta clase pseudopolimórfica. Después, se describen tres ejemplos preferidos para las formas pseudopolimórficas del compuesto de acuerdo con la fórmula I:

S1 (de preferencia, también se refiere como un solvato de metanol-agua y/o solvato de metanol).

S2 (de preferencia, también se refiere como solvato de etanol-agua y/o solvato de etanol), y

S3 (de preferencia, también se refiere como hidrato y/o tetrahidrato). Estos ejemplos preferidos pueden caracterizarse adicionalmente como tetrasolvatos.

De esta manera, las formas cristalinas sólidas que tienen una celda unitaria con parámetros de red ULP1, como se definió anteriormente, se caracterizan preferiblemente en el presente documento como solvatos y, más preferiblemente, como tetrasolvatos. Los solvatos y/o tetrasolvatos incluyen preferiblemente una o más formas cristalinas seleccionadas de S1, S2 y S3 como se define en el presente documento, y de preferencia, también mezclas de los mismos.

Las formas cristalinas S1, S2 y/o S3 se caracterizan preferiblemente como solvatos y especialmente como tetrasolvatos, es decir, muestran preferiblemente una cantidad aproximadamente estequiométrica de moléculas de disolvente en la celda unitaria respectiva, que es aproximadamente hasta 4 moléculas de disolvente por celda unitaria y por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

En estos solvatos y más preferiblemente en estos tetrasolvatos, las moléculas de disolvente se seleccionan preferiblemente de moléculas de agua y alcoholes y, más preferiblemente, se seleccionan de agua, metanol y etanol y mezclas de los mismos.

Por lo tanto, los solvatos pueden caracterizarse preferiblemente como hidratos, solvatos de alcohol (o alcoholatos) o solvatos de agua-alcohol mixtos, y más preferiblemente, como hidratos, solvatos de metanol (o metanolatos), solvatos de etanol (o etanolatos), solvatos de agua-metanol mixtos, solvatos de agua-etanol mixtos o solvatos de agua-metanol-etanol mixtos. Más específicamente, si los solvatos se producen de, o se ponen en contacto con mezclas de disolventes, por ejemplo, recristalizados en, o acondicionados con mezclas de disolventes, pueden obtenerse solvatos mixtos. De preferencia, de esta manera, pueden obtenerse especialmente los solvatos de agua-alcohol mixtos y especialmente solvatos de agua-metanol mixtos, solvatos de agua-etanol mixtos y/o solvatos de agua-metanol-etanol mixtos. Además, las moléculas de disolvente dentro de un solvato son intercambiables parcial o completamente por una molécula de disolvente de otro disolvente. De esta manera, es claro que los solvatos, más preferiblemente, los tetrasolvatos y especialmente las formas cristalinas S1, S2 y S3 pertenecen todos a una clase específica de formas cristalinas sólidas.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina S3, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente por una temperatura de fusión/descomposición de > 210°C, más preferiblemente 217±5 °C de fusión/descomposición o mayor, y especialmente 217±5°C de fusión/descomposición. De preferencia, la temperatura de fusión/descomposición obtenida para los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y obtenida especialmente para la forma cristalina S3 es de < 250°C.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o comportamientos térmicos descritos en el presente documento se determinan, preferiblemente, por DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos de DSC y/o TGA o, en general, los métodos de termoanálisis y los dispositivos apropiados para determinarlos son conocidos en la técnica, por ejemplo, de European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34, en donde se describen las técnicas convencionales apropiadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o el termoanálisis en general, se usan un Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, de preferencia como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34.

Las mediciones de DSC y TGA que muestran el análisis térmico (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min) y la temperatura de fusión/descomposición dada anteriormente se muestra en la figura 23 y la figura 24.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente, los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprende más preferiblemente 3 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
5	7,50	11,8	1	1	1
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
5	7,50	11,8	1	1	1
11	4,88	18,3	0	5	1
12	4,67	19,1	2	1	0
13	4,49	19,8	2	0	1
14	4,11	21,7	1	1	3
15	3,99	22,4	2	3	1

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por Difracción de rayos X de polvo, más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, que comprende más preferiblemente 9 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	0	1
4	7,83	11,3	1	1	0
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
7	6,94	12,7	0	0	2
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,2	1	2	2
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	1	0
4	7,83	11,3	1	0	1
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1
7	6,94	12,8	0	0	2
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,3	1	2	2
11	4,88	18,3	0	5	1
12	4,67	19,1	2	1	0
13	4,49	19,8	2	0	1
14	4,11	21,7	1	1	3
15	3,99	22,4	2	3	1

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprende más preferiblemente 10 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 13 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	0	1
4	7,83	11,3	1	1	0
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1
7	6,94	12,7	0	0	2
8	6,50	13,6	0	4	0
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,2	1	2	2
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	1	0

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
4	7,83	11,3	1	0	1
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1
7	6,94	12,8	0	0	2
8	6,50	13,7	0	4	0
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,3	1	2	2
11	4,88	18,3	0	5	1
12	4,67	19,1	2	1	0
13	4,49	19,8	2	0	1
14	4,11	21,7	1	1	3
15	3,99	22,4	2	3	1

La figura 25 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S3.

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o se determina, de preferencia, como se describe en el presente documento y, especialmente, se realiza o se determina mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y se obtiene aún más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-$K_{\alpha1}$ y/o λ = 1,5406 Å, de preferencia, en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de la estructura de rayos X monocristalina, por ejemplo, los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos en un difractómetro equipado, de preferencia con un monocromador de grafito y detector CCD, usando de preferencia radiación Mo K_{α}, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K, y aún más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction, equipado con monocromador de grafito y detector CCD, usando radiación Mo K_{α} a aproximadamente 298 K.

De acuerdo con los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos, los tetrahidratos del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, y especialmente la forma cristalina S3, cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico *P* 2_1 2_1 2_1 con los parámetros de red a = 9,6 Å, b = 25,9 Å, c = 13,9 Å (± 0,1 Å) y el volumen de celda unitaria es de preferencia de 3396 (± 10) $Å^3$. A partir de la estructura monocristalina es obvio que la forma S3 representa un tetrasolvato y más específicamente un tetrahidrato.

La estructura de rayos X monocristalina se representa en las figuras 26. La información estructural adicional con base en los datos de la estructura de rayos X monocristalina se proporciona en las figuras 26a, 26b y 26c.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 3 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 6 o más posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3319 cm^{-1} (s), 3067 cm^{-1} (s), 2966 cm^{-1} (s), 1668 cm^{-1} (s), 1541 cm^{-1} (s), 1395 cm^{-1} (s), 704 cm^{-1} (m).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, aún más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3428 cm^{-1} (s), 3319 cm^{-1} (s), 3067 cm^{-1} (s), 2966 cm^{-1} (s), 2874 cm^{-1} (m), 1668 cm^{-1} (s), 1541 cm^{-1} (s), 1455 cm^{-1} (s), 1395 cm^{-1} (s), 1232 cm^{-1} (m), 704 cm^{-1} (m).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: “s” = fuerte (transmitancia de preferencia ≤ 50%), “m” = media (de preferencia 50% < transmitancia ≤ 70%), “w” = débil (transmitancia de preferencia > 70%).

El espectro IR o FT-IR se obtiene preferiblemente usando un disco de KBr como una técnica de preparación de la muestra.

Los datos de espectroscopía IR se obtienen preferiblemente por espectroscopía FT-IR. Los datos de espectroscopía IR o los datos de espectroscopía FT-IR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24. Para la medición de los espectros de FT-IR, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FT-IR se corrigieron de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-IR de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 se proporcionan en la figura 27.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 4 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 7 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3069 cm^{-1} (m), 2931 cm^{-1} (s), 1666 cm^{-1} (m), 1607 cm^{-1} (w), 1443 cm^{-1} (w), 1339 cm^{-1} (w), 1205 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (s), 911 cm^{-1} (m).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3069 cm^{-1} (m), 2931 cm^{-1} (s), 1666 cm^{-1} (m), 1607 cm^{-1} (w), 1585 cm^{-1} (w), 1443 cm^{-1} (w), 1339 cm^{-1} (w), 1205 cm^{-1} (w), 1122 cm^{-1} (w), 1033 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (s), 936 cm^{-1} (w), 911 cm^{-1} (m), 825 cm^{-1} (w), 624 cm^{-1} (w), 519 cm^{-1} (w).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: “s” = fuerte (intensidad de Raman relativa de preferencia ≥ 0,04), “m” = media (de preferencia 0,04 > intensidad de Raman relativa ≥ 0,02), “w” = débil (intensidad de Raman relativa de preferencia < 0,02).

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene de preferencia, usando bandejas de aluminio como portamuestras para el material sólido respectivo.

Los datos de espectroscopía de Raman se obtienen, de preferencia, por espectroscopía de FT-Raman. Los datos de espectroscopía de Raman o datos de espectroscopía de FT-Raman se obtienen mediante técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24 y/o 2,02,48. Para la medición de los

espectros de FT-Raman, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-Raman de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, la forma cristalina S3 se muestra en la figura 28.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrahidratos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por experimentos de sorción de vapor dinámico. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento).

El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra una pérdida de moléculas de agua (aprox. 9% en peso) dentro de la etapa de secado inicial (0% de humedad relativa (rh)). Durante el ciclo de adsorción de agua, puede mostrarse un conjunto de las moléculas de agua en la red (aprox. 10% en peso) a rh elevada. En el segundo ciclo de adsorción, puede mostrarse una pérdida de esta cantidad de agua. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S3 se muestra en la figura 29.

En general, los datos del análisis térmico proporcionados en el presente documento confirman la estructura de tetrahidrato, con una deshidratación completa observada a una temperatura elevada (para el tetrahidrato, el contenido de agua calculado es de 10,9% en peso) en el TGA. Los datos de sorción de vapor de agua muestran que en condiciones secas (0% de rh) a 25°C, sólo ~9% en peso de agua se separa, lo que muestra que preferiblemente no se presenta una deshidratación completa de la estructura. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma cristalina S3 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 29.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las moléculas de agua dentro de los hidratos de acuerdo con la invención, y especialmente, las moléculas de agua dentro de los tetrahidratos de acuerdo con la invención, pueden ser sustituidas, parcial o completamente, por moléculas de alcohol, de preferencia moléculas de alcohol seleccionadas del grupo que consiste en monooles, dioles o trioles, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente monooles que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y, especialmente, monooles seleccionados del grupo que consiste en metanol y etanol, y mezclas de los mismos.

Los métodos experimentales, tales como experimentos de sorción/desorción de vapor dinámico, experimentos de rayos X monocristalino y/o experimentos de rayos X de polvo, muestran que partiendo, por ejemplo, del tetrahidrato caracterizado como la forma cristalina S3, las moléculas de agua del tetrahidrato pueden removerse parcialmente y/o aproximadamente totalmente del tetrahidrato, y/o sustituirse por metanol y/o etanol.

Por ejemplo, los experimentos de sorción/desorción de vapor dinámico, usando preferiblemente vapores de disolventes orgánicos y/o agua, de preferencia vapores de disolventes orgánicos seleccionados de uno o más alcoholes, de preferencia los alcoholes como se definen en el presente documento y/o agua, y especialmente, vapores de metanol, etanol y/o agua, muestran que las moléculas de agua del tetrahidrato pueden sustituirse continuamente por moléculas de alcohol y, especialmente, moléculas de metanol y/o etanol, potencialmente hasta que se forma un solvato de tetraalcohol o un solvato o tetrasolvato de alcohol-agua mixto.

Como otro ejemplo, el acondicionamiento de:

a) material amorfo del compuesto de acuerdo con la fórmula I o

b) formas hidratadas

bajo atmósferas de agua-alcohol mixtas – de preferencia, atmósferas de agua-etanol – que representan diferentes presiones parciales de agua y alcohol, produjeron, en ambos casos, solvatos cristalinos que exhiben diferentes estequiometrías con hasta 4 moléculas de agua o hasta 2 moléculas de etanol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, por ejemplo, el tetrahidrato S3 (4 moléculas de agua) o el dietanolato S2 (2 moléculas de etanol, ver, por ejemplo, figura 31)), que dependen de las condiciones respectivas usadas. Las estequiometrías como se determina por la titulación de Karl-Fischer para la cuantificación de agua y HS-GC para la cuantificación de etanol se representan en la FIG 30. En el diagrama también se representan los puntos que representan las estequiometrías con más de 4 moléculas de agua por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I. Ya que no hay espacio para más de 4 moléculas de agua en la red cristalina de los tetrahidratos, las cantidades en exceso de más de 4 moléculas de agua representan la humedad adsorbida.

Los resultados (ver también el ejemplo 13) muestran que hay una transición flotante de la forma de hidrato S3 a la de forma de solvato de agua-etanol mixto o etanol sin agua S2, con el aumento de la presión de vapor del etanol.

Todos los solvatos (incluyendo los hidratos) tienen parámetros de red similares, lo que sólo aumenta ligeramente con el conjunto de las moléculas de etanol.

Como otro ejemplo, el acondicionamiento del material amorfo del compuesto de acuerdo con la fórmula I o las formas hidratadas bajo la atmósfera de metanol, produjeron solvatos cristalinos con 2 moléculas de metanol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

De esta manera, se obtienen formas cristalinas que pueden caracterizarse como tetrasolvatos, las cuales tienen un contenido de disolvente entre hasta aproximadamente 100% de agua (con referencia a 4 moléculas de agua por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, es decir, con referencia a un tetrahidrato) y un contenido de disolvente de hasta aproximadamente 100% de alcohol (con referencia a 4 moléculas de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, es decir, con referencia a un tetraalcoholato) y, de preferencia, los intermediarios entre los mismos.

Los resultados se describen además anteriormente y/o a continuación y, especialmente, se describen en las tablas 1 y 2 dadas a continuación. Por ejemplo, los solvatos cristalinos metaestables que son dihidrato-dialcoholatos mixtos (con referencia a 2 moléculas de agua y 2 moléculas de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I), después, en detalle, se caracterizan como dihidrato-dimetanolato y la forma cristalina S1 y como dihidrato-dietanolato y la forma cristalina S2, respectivamente, pueden obtenerse y se describen en detalle anteriormente y/o a continuación. Estas estequiometrías se derivaron y/o extrapolaron de los experimentos de sorción de vapor dinámico descritos en el presente documento. Nuevos experimentos de rayos X demuestran que los solvatos cristalinos metaestables también pueden estar presentes como dihidrato-alcoholatos mixtos o, más específicamente, como dihidrato-monoalcoholatos (con referencia a 2 moléculas de agua y 1 molécula de alcohol por molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I), como manifestaciones adicionales de esta clase no estequiométrica de pseudopolimorfos, después, en detalle, se caracterizan como dihidrato-metanolato, dihidrato-monometanolato y/u otra manifestación de la forma cristalina S1, y como dihidrato-etanolato, dihidrato-monoetanolato y/u otra manifestación de la forma cristalina S2, respectivamente, pueden obtenerse y se describen en detalle anteriormente y/o a continuación.

Se da una referencia especial en este aspecto a las tablas 1 y 2 proporcionadas a continuación, y los párrafos que se relacionan con las mismas.

Las siguientes tablas muestran los contenidos de agua y/o metanol gravimétricos calculados, respectivos para los tetrasolvatos que oscilan de tetrahidrato a tetraalcoholato; en este cálculo, las etapas de enteros en la estequiometría del solvato se han usado con base en una molécula del compuesto de acuerdo con la fórmula I, y en cuatro moléculas totales del disolvente o mezcla de disolventes respectivos en tales tetrasolvatos. De preferencia, esto puede expresarse por las siguientes fórmulas:

[ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)]·[Alcohol]$_x$·[H_2O]$_{(y)}$ (con $0 \leq x \leq 4$ y $0 \leq y \leq 4$), más específicamente:

[ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)]·[Alcohol]$_x$·[H_2O]$_{(4-x)}$ con $0 \leq x \leq 4$) (para la interconversión entre los tetrahidratos y los tetraalcoholatos) o

[ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)]·[Alcohol]$_x$·[H_2O]$_{(y)}$ con $0 \leq y \leq 4$ y $x \leq 2 - 0,5 * y$ y $x \leq 1$) (para la interconversión entre los tetrahidratos y los dihidrato-alcoholatos o más específicamente dihidrato-monoalcoholatos). (“*” = signo de multiplicación).

Tabla 1: (intercambio de agua/metanol)

Equivalentes de metanol [x]	Equivalentes de agua [y]	Masa molar [g/mol]	Contenido de metanol gravimétrico [%]	Contenido de agua gravimétrico [%]	Masa molar de solvato con relación a tetrahidrato [%]
0	4	660,75	0,0	10,9	100,0%
1	3	674,77	4,7	8,0	102,1%
2	2	688,79	9,3	5,2	104,2%
3	1	702,81	13,7	2,6	106,4%

Equivalentes de metanol [x]	Equivalentes de agua [y]	Masa molar [g/mol]	Contenido de metanol gravimétrico [%]	Contenido de agua gravimétrico [%]	Masa molar de solvato con relación a tetrahidrato [%]
4	0	716,83	17,9	0,0	108,5%
1	2	656,75	4,9	5,5	99,4
2	0	652,75	9,8	0,0	98,8

Tabla 2: (intercambio de agua/etanol)

Equivalentes de etanol [x]	Equivalentes de agua [y]	Masa molar [g/mol]	Contenido de etanol gravimétrico [%]	Contenido de agua gravimétrico [%]	Masa molar de solvato con relación a tetrahidrato [%]
0	4	660,75	0,0	10,9	100,0
1	3	688,80	6,7	7,8	104,3
2	2	716,85	12,9	5,0	108,5
3	1	744,90	18,6	2,4	112,7
4	0	772,95	23,8	0,0	117,0
1	2	670,78	6,9	5,4	101,5
2	0	680,81	13,5	0,0	103,0

En los experimentos de sorción de vapor dinámico respectivos descritos en mayor detalle en el presente documento, usando vapor de metanol a 98% de saturación relativa para dihidrato-dimetanolato/forma cristalina S1 a 25°C, comenzando con el tetrahidrato, se obtuvo una ganancia de masa de 9%. Esto está muy de acuerdo con los resultados mostrados anteriormente para el tetrametanolato (calculado 108,5%, es decir 8,5% de ganancia de masa).

En los experimentos de sorción de vapor dinámico respectivos descritos en mayor detalle en el presente documento, usando vapor de etanol a 98% de saturación relativa para dihidrato-dietanolato/forma cristalina S2 a 25°C, comenzando con el tetrahidrato, se obtuvo una ganancia de masa de 17%. Esto está muy de acuerdo con los resultados mostrados anteriormente para el tetraetanolato (calculado 117,0%, es decir 17,0% de ganancia de masa).

Como se muestra anteriormente y/o a continuación, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención de preferencia se pueden convertir, más preferiblemente se pueden convertir entre los tetrahidratos esencialmente puros y, esencialmente, los tetraalcoholatos esencialmente puros, y potencialmente todos los intermediarios entre los mismos, y, de preferencia, los desolvatos de los mismos (que exhiben un menor contenido de agua y/o alcohol), ejemplificados de preferencia por: los dihidrato-dialcoholatos mixtos que se describen en detalle anteriormente y/o a continuación, y

los dihidrato-alcoholatos o dihidrato-monoalcoholatos (como se describe por la fórmula [ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)]·$[Alcohol]_x$·$[H_2O]_{(y)}$ con $0 \leq y \leq 4$ y $x \leq 2 - 0,5 * y$ y $x \leq 1$), y más específicamente S1 y/o S2.

Dado que estos tetrasolvatos tienen características estructurales similares, por ejemplo, los parámetros cristalográficos, los datos analíticos y/o las propiedades físicas y, además, se pueden convertir, es claro que los tetrasolvatos forman una clase o subclase de las formas cristalinas de acuerdo con la invención y/o de los materiales sólidos de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, los tetrasolvatos son un objetivo preferido de la presente invención y están de acuerdo con la invención, de preferencia los tetrasolvatos como se caracterizan en el presente documento.

Por razones de claridad, los tetrasolvatos que contienen tres o más equivalentes de agua (es decir, tienen un contenido de agua >75% en mol, con base en la cantidad total de disolvente contenido en la forma cristalina respectiva) y contienen menos de un equivalente o más disolventes diferentes de agua, de preferencia menos de un equivalente de uno o más alcoholes, seleccionados de preferencia de metanol y etanol, se refieren preferiblemente como hidratos, hidratos de acuerdo con la invención o hidrato-tetrasolvatos.

Por razones de claridad, los tetrasolvatos que contienen cerca de cuatro equivalentes de agua (es decir, tiene un contenido de agua >90% en mol y de preferencia de >95% en mol, con base en la cantidad total de disolvente contenido en la forma cristalina respectiva) se refieren preferiblemente como tetrahidratos o tetrahidratos de acuerdo con la invención.

Por razones de claridad, los tetrasolvatos que contienen uno o más equivalentes de alcohol (es decir, tienen un contenido de alcohol de 25% en mol o mayor, con base en la cantidad total de disolvente contenido en la forma cristalina respectiva) se refieren preferiblemente como alcoholatos, alcoholatos de acuerdo con la invención o alcoholato-tetrasolvatos. Ejemplos de tales alcoholatos o alcoholato-tetrasolvatos son el metanolato y/o etanolato (o metanolato-tetrasolvato y/o etanolato-tetrasolvato) de acuerdo con la invención.

Por razones de claridad, los tetrasolvatos que contienen cerca de cuatro equivalentes de uno o más alcoholes (es decir, tienen un contenido de alcohol de > 90% en mol y de preferencia de > 95% en mol, con base en la cantidad total de disolvente contenido en la forma cristalina respectiva) se refieren preferiblemente como tetraalcoholatos o tetraalcoholatos de acuerdo con la invención. Ejemplos de tales tetraalcoholatos son el tetrametanolato y/o tetraetanolato o el tetrametanolato y/o tetraetanolato de acuerdo con la invención.

Se describen a continuación dos tetrasolvatos más que pueden describirse como solvatos de alcohol, alcoholato-tetrasolvatos o desolvatos de los mismos o, más preferiblemente descritos como dihidrato-dialcoholatos, dihidrato-alcoholatos o dihidrato-monoalcoholatos:

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos y, especialmente, la forma cristalina S1, pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por una temperatura de fusión/descomposición de > 205°C, más preferiblemente de fusión/descomposición de 210±5°C o mayor, y especialmente fusión/descomposición 210±5°C. De preferencia, la temperatura de fusión/descomposición obtenida para los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, obtenida más preferiblemente para el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos y se obtienen especialmente para la forma cristalina S1 es < 250°C.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o comportamientos térmicos descritos en el presente documento se determinan preferiblemente por DSC (calorimetría diferencial de barrido y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos de DSC y/o TGA o, en general, métodos termoanalíticos y los dispositivos apropiados para determinarlos son conocidos en la técnica, por ejemplo, de la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34, en donde se describen las técnicas convencionales apropiadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o el termoanálisis en general, se usan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, de preferencia como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34.

Las mediciones de DSC y TGA que muestran el análisis térmico (DSC 821 de Mettler-Toledo, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min) y la temperatura de fusión/descomposición dada anteriormente se muestra en la figura 8 y la figura 9.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente, el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, más preferiblemente que comprende 6 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 9 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	13,05	7,9	0	2	0
2	12,47	8,3	0	1	1
5	7,88	13,1	1	0	-1
7	7,60	13,6	1	1	-1
8	7,41	13,9	0	3	1
9	7,09	14,5	0	0	2
10	6,51	15,8	0	4	0
11	6,23	16,5	0	2	2
12	5,92	17,4	0	4	1
13	4,89	21,1	0	5	1
14	4,80	21,5	0	4	2

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difractometría de rayos X de polvo, de preferencia por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, que comprende más preferiblemente 8 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
0	14,20	7,3	0	0	1
1	13,05	7,9	0	2	0
2	12,47	8,3	0	1	1
3	9,62	10,7	0	2	1
4	8,81	11,7	1	1	0
5	7,88	13,1	1	0	-1
6	7,74	13,3	1	0	1
7	7,60	13,6	1	1	-1
8	7,41	13,9	0	3	1
9	7,09	14,5	0	0	2

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
10	6,51	15,8	0	4	0
11	6,23	16,5	0	2	2
12	5,92	17,4	0	4	1
13	4,89	21,1	0	5	1
14	4,80	21,5	0	4	2

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, más preferiblemente, que comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
0	14,20	7,3	0	0	1
1	13,05	7,9	0	2	0
2	12,47	8,3	0	1	1
3	9,62	10,7	0	2	1
4	8,81	11,7	1	1	0
5	7,88	13,1	1	0	-1
6	7,74	13,3	1	0	1
7	7,60	13,6	1	1	-1
8	7,41	13,9	0	3	1
9	7,09	14,5	0	0	2
10	6,51	15,8	0	4	0
11	6,23	16,5	0	2	2
12	5,92	17,4	0	4	1
13	4,89	21,1	0	5	1
14	4,80	21,5	0	4	2

El difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S1 se muestra en la figura 10.

El patrón de PXRD puede indexarse exitosamente con la siguiente celda unitaria monoclínica (grupo espacial P21):

a = 9,4 Å, b = 25,9 Å, c = 14,1 Å (± 0,1 Å), β = 91,2° (± 0,1), V ~ 3430 (± 10) $Å^3$.

La difracción de rayos X de polvo y, más particularmente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o se determina preferiblemente como se describe en el presente documento, y especialmente, se realiza o se determina mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y se obtiene aún más preferiblemente con los parámetros de radiación de Cu-$K_{\alpha 1}$ y/o λ = 1,5406 Å, de preferencia en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de la estructura de rayos X monocristalina, por ejemplo, los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos en un difractómetro, equipado de preferencia con un monocromador de grafito y detector CCD, usando de preferencia radiación de Mo K_α, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K, y aún más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con monocromador de grafito y detector CCD, usando radiación Mo K_α a aproximadamente 298 K.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 3 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 6 o más posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3311 cm^{-1} (s), 2965 cm^{-1} (m), 2875 cm^{-1} (w), 1668 cm^{-1} (s), 1542 cm^{-1} (s), 1396 cm^{-1} (m), 1028 cm^{-1} (w), 707 cm^{-1} (m).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los disolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, aún más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia, junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3311 cm^{-1} (s), 3067 cm^{-1} (m), 2965 cm^{-1} (m), 2937 cm^{-1} (m), 2875 cm^{-1} (w), 1668 cm^{-1} (s), 1542 cm^{-1} (s), 1456 cm^{-1} (m), 1396 cm^{-1} (m), 1028 cm^{-1} (w), 707 cm^{-1} (m).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: *"s" = fuerte (transmitancia de preferencia ≤ 50%), "m" = media (de preferencia 50% < transmitancia ≤ 70%), "w" = débil (transmitancia de preferencia > 70%).

El espectro de IR o FT-IR se obtiene preferiblemente usando un disco de KBr como una técnica de preparación de la muestra.

Los datos de espectroscopía IR se obtienen preferiblemente por espectroscopía FT-IR. Los datos de espectroscopía IR o los datos de espectroscopía FT-IR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24. Para la medición de los espectros de FT-IR, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FT-IR se corrigen de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-IR de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 se proporcionan en la figura 11.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman

que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 5 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 8 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3067 cm^{-1} (w), 2936 cm^{-1} (s), 1668 cm^{-1} (m), 1606 cm^{-1} (w), 1446 cm^{-1} (w), 1338 cm^{-1} (w), 1203 cm^{-1} (w), 1033 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (s), 904 cm^{-1} (m), 624 cm^{-1} (w).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3067 cm^{-1} (w), 2936 cm^{-1} (s), 1668 cm^{-1} (m), 1606 cm^{-1} (w), 1585 cm^{-1} (w), 1446 cm^{-1} (w), 1338 cm^{-1} (w), 1203 cm^{-1} (w), 1123 cm^{-1} (w), 1033 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (s), 904 cm^{-1} (m), 824 cm^{-1} (w), 624 cm^{-1} (w), 523 cm^{-1} (w).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: “s” = fuerte (intensidad de Raman relativa de preferencia ≥ 0,04), “m” = media (de preferencia 0,04 > intensidad de Raman relativa ≥ 0,02), “w” = débil (intensidad de Raman relativa, de preferencia < 0,02).

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando bandejas de aluminio como sujetadores de muestra para el material sólido respectivo.

Los datos de espectroscopía de Raman se obtienen de preferencia por espectroscopía de FT-Raman. Los datos de espectroscopía de Raman o datos de espectroscopía de FT-Raman se obtienen mediante técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,48. Para la medición de los espectros de FT-Raman, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen de preferencia en la línea base, usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-Raman de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S1 se proporcionan en la figura 12.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por experimentos de vapor dinámico, usando vapor de agua y/o vapor de metanol. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento).

El comportamiento de sorción de vapor de agua de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dimetanolato, el dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S1, muestra una pérdida de masa de aproximadamente 8% en peso en el primer ciclo de desorción (que es ligeramente menor que la ganancia de masa observada de metanol en el experimento de sorción de vapor de metanol). Con la adsorción de vapor de agua, se observa un conjunto de las moléculas de agua en la red, con una ganancia de peso máxima de aproximadamente 8% en peso a una rh elevada. En el segundo ciclo de desorción, se observa una pérdida de masa total de aproximadamente 9,9% en peso. Para un dihidrato di-metanolato del compuesto de la fórmula I, el contenido de metanol calculado es igual a 9,3% en peso. La forma S1 puede mostrarse que es la forma termodinámicamente estable en una atmósfera de 100% de vapor de metanol. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma cristalina S1 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 13. La isoterma de sorción de vapor de metanol (25°C) de una forma hidratada a la forma S1 (SMS DVS Advantage) figura 14.

De esta manera, la forma cristalina S1 es una forma de solvato de metanol cristalino o una forma de solvato de agua/metanol mixto, seleccionada de preferencia del dihidrato-metanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dimetanolato y/o los desolvatos de las mismas, que pueden obtenerse, por ejemplo, por medio de la sorción de vapor de metanol, de preferencia por medio de la sorción de vapor de metanol comenzando con una estructura hidratada, tal como los hidratos de acuerdo con la invención, y especialmente, el tetrahidrato de acuerdo con la invención, es decir la forma cristalina S3. De la curva de sorción de vapor de metanol como se muestra en la figura

13, y como se describe anteriormente, puede observarse que a la presión parcial de metanol elevada, aproximadamente 9% en peso de metanol se toman por la muestra.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente, la forma cristalina S2, pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por una temperatura de fusión/descomposición >205°C, más preferiblemente, fusión/descomposición de 210±5°C o mayor, y especialmente, fusión/descomposición de 210±5°C. De preferencia, la temperatura de fusión/descomposición obtenida para los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la obtenida para la forma cristalina S2 es < 250°C.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o comportamientos térmicos descritos en el presente documento se determinan preferiblemente por DSC (calorimetría diferencial de barrido y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos de DSC y/o TGA o, en general, los métodos de termoanálisis y los dispositivos apropiados para determinarlos son conocidos en la técnica, por ejemplo, de la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34, en donde se describen las técnicas convencionales apropiadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o el termoanálisis en general, se usan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, como se describe preferiblemente en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34.

Las mediciones de DSC y TGA que muestran el análisis térmico (DSC 821 de Mettler-Toledo, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min) y la temperatura de fusión/descomposición dada anteriormente se muestra en la figura 15 y la figura 16.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprenden más preferiblemente 3 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 5 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
9	4,82	21,3	1	3	0
10	4,58	22,5	1	0	2

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			k	l	hl
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
9	4,82	21,3	3	2	1
10	4,58	22,5	1	0	2

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo, más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, que comprende más preferiblemente 4 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
7	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	1	3	0
10	4,58	22,5	1	0	2

o más preferiblemente

b)

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			k	l	hl
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
7	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	3	2	1
10	4,58	22,5	1	0	2

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, más preferiblemente, que comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

a)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha 1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
0	14,73	6,9	0	1	0
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
3	8,78	11,7	1	0	1
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
7	7,10	14,5	1	2	0
8	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	1	3	0
10	4,58	22,5	1	0	2

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
11	4,38	23,6	1	1	2
12	4,28	24,1	1	3	1
13	3,81	27,1	4	0	2
14	3,69	28,0	4	1	2

o más preferiblemente

b)

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			k	l	h
0	14,73	6,9	0	1	0
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
3	8,78	11,7	1	0	1
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
7	7,10	14,5	1	2	0
8	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	3	2	1
10	4,58	22,5	1	0	2
11	4,38	23,6	1	1	2
12	4,28	24,1	1	3	1
13	3,81	27,1	6	2	0
14	3,69	28,0	0	4	0

El difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S2 se muestra en la figura 17.

El patrón de PXRD puede indexarse exitosamente con la siguiente celda unitaria ortorrómbica (grupo espacial $P2_12_12_1$):

a = 9,3 Å, b = 26,6 Å, c = 14,7 Å (± 0,1 Å), V ~ 3600 (± 10) $Å^3$.

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe en el presente documento y, especialmente, se realiza o determina mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y se obtiene aún más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-$K_{\alpha 1}$ y/o λ = 1,5406 Å, de preferencia en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de la estructura de rayos X monocristalina, por ejemplo, los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos en un difractómetro equipado de preferencia con un monocromador de grafito y detector CCD, usando preferiblemente radiación Mo K_{α}, de preferencia a una temperatura de 298 K ± 5 K, y aún más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con monocromador de grafito y detector CCD, usando radiación Mo K_{α} a aproximadamente 298 K.

De acuerdo con los datos obtenidos de la estructura de rayos X monocristalina, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente, el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2, cristalizan en el grupo espacial ortorrómbico *P* 2_1 2_1 2_1 con los parámetros de red a = 9,3 Å, b = 26,3 Å, c = 13,7 Å (± 0,1 Å) y el volumen de celda unitaria es de preferencia de 3351 (± 10) $Å^3$.

A partir de la estructura monocristalina es obvio que la forma S2 representa un tetrasolvato de acuerdo con la invención y, más específicamente un solvato de etanol-agua mixto y aún más específicamente un dihidrato-monoetanolato.

La estructura de rayos X monocristalina se representa en figura 32.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 3 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 6 o más posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3306 cm^{-1} (s), 2968 cm^{-1} (m), 1668 cm^{-1} (s), 1546 cm^{-1} (s), 1395 cm^{-1} (m), 1223 cm^{-1} (w), 1049 cm^{-1} (w), 705 cm^{-1} (w).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, aún más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3306 cm^{-1} (s), 2968 cm^{-1} (m), 2872 cm^{-1} (m), 1668 cm^{-1} (s), 1546 cm^{-1} (s), 1452 cm^{-1} (w), 1395 cm^{-1} (m), 1223 cm^{-1} (w), 1086 cm^{-1} (w), 1049 cm^{-1} (w), 746 cm^{-1} (w), 705 cm^{-1} (w).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: *"s" = fuerte (transmitancia de preferencia ≤ 50%), "m" = media (de preferencia 50% < transmitancia ≤ 70 %), "w" = débil (transmitancia de preferencia > 70%).

El espectro de IR o FT-IR se obtiene preferiblemente usando un disco de KBr como una técnica de preparación de la muestra.

Los datos de espectroscopía IR se obtienen preferiblemente por espectroscopía FT-IR, Los datos de espectroscopía IR o los datos de espectroscopía FT-IR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24. Para la medición de los espectros de FT-IR, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros FT-IR se corrigen preferiblemente en la línea base, usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-IR de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención y especialmente la forma cristalina S2 se proporcionan en la figura 18.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención y, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden más preferiblemente 5 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 8 o más de las pociones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3068 cm^{-1} (w), 2934 cm^{-1} (s), 1668 cm^{-1} (w), 1606 cm^{-1} (w), 1449 cm^{-1} (w), 1337 cm^{-1} (w), 1204 cm^{-1} (w), 1120 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (m), 904 cm^{-1} (w), 825 cm^{-1} (w), 624 cm^{-1} (w), 521 cm^{-1} (w).

Más preferiblemente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden, más preferiblemente, 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, que comprenden aún más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, y que comprenden especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm^{-1}) dadas a continuación, de preferencia junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

3068 cm^{-1} (w), 2934 cm^{-1} (s), 1668 cm^{-1} (w), 1606 cm^{-1} (w), 1586 cm^{-1} (w), 1449 cm^{-1} (w), 1337 cm^{-1} (w), 1204 cm^{-1} (w), 1120 cm^{-1} (w), 1033 cm^{-1} (w), 1004 cm^{-1} (m), 904 cm^{-1} (w), 825 cm^{-1} (w), 624 cm^{-1} (w), 521 cm^{-1} (w).

Las intensidades relativas dadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue: “s” = fuerte (intensidad de Raman relativa de preferencia ≥ 0,04), “m” = media (de preferencia 0,04 > intensidad de Raman relativa ≥ 0,02), “w” = débil (intensidad de Raman relativa de preferencia < 0,02).

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando bandejas de aluminio como sujetadores de muestra para el material sólido respectivo.

Los datos de espectroscopía de Raman se obtienen de preferencia por espectroscopía de FT-Raman. Los datos de espectroscopía de Raman o datos de espectroscopía de FT-Raman se obtienen mediante técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,48. Para la medición de los espectros de FT-Raman, se usa de preferencia un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

Los espectros de FT-Raman de los tetrahidratos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 se proporcionan en la figura 19.

De preferencia, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por experimentos de vapor dinámico usando vapor de agua y/o vapor de metanol. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento).

El comportamiento de sorción de vapor de agua de los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato, el dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina S2 muestra una pérdida de masa de aproximadamente 6,5% en peso en el primer ciclo de desorción (que es menor que la ganancia de masa del etanol observada en el experimento de sorción de vapor de etanol). Con la adsorción de vapor de agua, se observa un conjunto de las moléculas de agua en la red, con una ganancia de peso máxima de aproximadamente 6,4% en peso a una rh elevada. En el segundo ciclo de desorción, se observa una pérdida de masa total de aproximadamente 9,2% en peso. Para un dihidrato di-etanolato del compuesto de la fórmula I, el contenido de etanol calculado es igual a 12,5% en peso. La forma S2 puede mostrarse que es la forma termodinámicamente estable en una atmósfera de 100% de vapor de etanol. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma cristalina S2 (SMS DVS intrinsic) se proporciona en la figura 20. La isoterma de sorción de vapor de etanol (25°C) de una forma hidratada a la forma S2 (SMS DVS Advantage) se proporciona en la figura 21.

De esta manera, la forma cristalina S2 es una forma de solvato de etanol cristalino o una forma de solvato de agua/etanol mixto, seleccionada de preferencia del dihidrato-etanolato, el dihidrato-monoetanolato, el dietanolato y/o los desolvatos de las mismas, que pueden obtenerse, por ejemplo, por medio de la sorción de vapor de etanol, de preferencia por medio de la sorción de vapor de etanol comenzando con una estructura hidratada, tal como los hidratos de acuerdo con la invención, y especialmente, el tetrahidrato de acuerdo con la invención, es decir la forma cristalina S3. De la curva de sorción de vapor de etanol como se muestra en la figura 21, y como se describió anteriormente, puede observarse que a la presión parcial de etanol elevada, aproximadamente 17% en peso de etanol se toman por la muestra.

Como puede verse a partir de los datos proporcionados y descritos en el presente documento, los solvatos y especialmente los tetrasolvatos del compuesto de la fórmula I, forman una clase de nuevas formas cristalinas (también llamadas formas pseudopolimórficas o abreviadas PP) con base en el mismo tipo estructural, que tienen propiedades físicas altamente similares y que se convierten fácilmente, de preferencia con potencialmente todas las formas de transición que se derivan y, especialmente, todas las formas de transición entre las formas pseudopolimórficas descritas en el presente documento que son potencialmente derivables.

La similitud del tipo estructural se muestra adicionalmente mediante una gráfica superpuesta de los patrones de PXRD de los tres pseudopolimorfos seleccionados S1, S2 y S3 dados en la figura 22. Puede verse que los tres pseudopolimorfos seleccionados exhiben patrones de PXRD muy similares, y, además, conducen básicamente a las mismas celdas unitarias, ya que un reemplazamiento de agua por metanol o etanol conduce únicamente a una ligera expansión de las celdas unitarias y, de esta manera, a un ligero aumento en el volumen de la celda unitaria. Como se espera de los volúmenes molares de los disolventes, esto es más pronunciado para el solvato de etanol que para el solvato de metanol.

En presencia de alcoholes, de preferencia metanol y/o etanol y/o agua, estando presentes en diferentes concentraciones o presiones parciales, se presenta fácilmente la interconversión dentro de la clase pseudopolimórfica, que comprende los solvatos, y especialmente, los tetrasolvatos de acuerdo con la invención. Ya que los alcoholes, de preferencia metanol y/o etanol, son disolventes útiles en el procedimiento de fabricación, el uso de los pseudopolimorfos es preferiblemente benéfico para obtener el compuesto de la fórmula I en una modificación de estado sólido cristalino que exhibe una solubilidad ventajosamente alta combinada con una buena cristalinidad.

Los solvatos, y especialmente los tetrasolvatos dentro de la clase o sistema pseudopolimórfico, son cristalinos y exhiben de preferencia una estabilidad de estado sólido ventajosa sin pérdida de la estructura huésped de cilengitida, en comparación con el material sólido amorfo descrito previamente. Esta clase de formas pseudopolimórficas descritas en el presente documento exhiben una solubilidad sorprendentemente alta, especialmente en medios acuosos, lo que las hace especialmente útiles para la preparación de formulaciones líquidas. Además, esta clase de formas polimórficas muestran una higroscopicidad ventajosamente reducida en comparación con el material amorfo conocido previamente.

Solubilidad de la forma de tetrahidrato S3 en diferentes disolventes:

Disolvente	Solubilidad
H_2O	21,6 mg/ml
Solución fisiológica de NaCl	21,1 mg/ml
Tampón pH 7,4	24,4 mg/ml
H_2O/MeOH (1:1)	12,8 mg/ml
H_2O/EtOH (1:1)	13,0 mg/ml
H_2O/iPrOH (1:1)	22,9 mg/ml
H_2O/Acetona (1:1)	22,7 mg/ml
H_2O/Acetonitrilo (1:1)	24,3 mg/ml

La combinación de higroscopicidad reducida, buena solubilidad y buena cristalinidad conduce a propiedades superiores, comparado con la fase amorfa. En comparación, la purificación, el manejo y el procesamiento del material amorfo es muy difícil, debido a, por ejemplo, la muy alta higroscopicidad y la baja estabilidad del material sólido amorfo.

Además, las formas pseudopolimórficas y/o los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención, muestran una estabilidad física y/o química mejorada comparado con la fase amorfa, que conduce de preferencia a una formación reducida de los productos de degradación durante el almacenamiento, por ejemplo, por hidrólisis. Esta estabilidad hidrolítica mejorada del material sólido de acuerdo con la invención y especialmente de las formas cristalinas de acuerdo con la invención, se cree que es causada por la reducción de las cantidades traza de impurezas iónicas que están presentes normalmente en el material amorfo de la técnica previa.

Como resultado, todos los factores descritos en el presente documento se cree que representan ventajosamente la estabilidad de estado sólido mejorada del material sólido de acuerdo con la invención, las formas cristalinas de acuerdo con la invención y, especialmente, de los solvatos y/o anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención.

Además, todos los factores descritos en el presente documento, se cree que representan la estabilidad ventajosamente mejorada de los medicamentos de acuerdo con la invención, que contienen el material sólido de acuerdo con la invención, de preferencia, las formas cristalinas de acuerdo con la invención y, especialmente, los solvatos y/o anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención, lo que conduce, por ejemplo, a una vida de almacenamiento más larga debido a una estabilidad térmica y/o almacenamiento mayor.

Un objetivo preferido de la invención es un material sólido como se describió anteriormente y/o a continuación para su uso en el tratamiento de trastornos.

Los trastornos en este aspecto, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en trastornos cancerosos, trastornos de angiogénesis o angiogénicos, trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios y trastornos oculares, y más preferiblemente, del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer de próstata, y metástasis de los mismos, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía, retinopatía diabética, aterosclerosis, degeneración macular y degeneración macular relacionada con la edad.

Se prefiere especialmente un material sólido como se describió anteriormente y/o a continuación, para su uso en el tratamiento de trastornos, seleccionados de trastornos cancerosos.

Se prefiere especialmente un material sólido como se describió anteriormente y/o a continuación, para su uso en el tratamiento de trastornos cancerosos, en el que los trastornos cancerosos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer de próstata y metástasis de los mismos.

Un objetivo preferido de la presente invención son composiciones para su uso en un método para el tratamiento de trastornos cancerosos en un paciente, que comprende administrar al paciente un material sólido como se describió anteriormente y/o a continuación.

Se prefiere especialmente un método como se describió anteriormente, en el que los trastornos cancerosos se seleccionan de uno o más de los grupos de los trastornos descritos anteriormente.

Un objetivo preferido de la presente invención es el uso de un material sólido de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos. De preferencia, los trastornos se seleccionan de uno o más de los grupos de trastornos descritos anteriormente.

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es el uso de un material sólido que consiste esencialmente en, o que consiste en una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos, de preferencia trastornos como se describen en el presente documento.

Un objetivo aún más preferido de la presente invención es el uso de un material sólido que consiste esencialmente, o que consiste en una o más formas cristalinas, seleccionado del grupo que consiste en la forma cristalina A1, la forma cristalina S1, forma cristalina S2 y la forma cristalina S3, y mezclas de las mismas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos, de preferencia los trastornos como se describen en el presente documento.

Un objetivo especialmente preferido de la invención es el uso de un material sólido, que consiste especialmente, o que consiste en la forma cristalina A1 o la forma cristalina S3, o mezclas de las mismas, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos, de preferencia trastornos como se describen en el presente documento.

Sorprendentemente, el material sólido de acuerdo con la invención y, especialmente, una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, pueden prepararse poniendo en contacto el compuesto de acuerdo con la fórmula I con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o una mezcla de disolventes polar y/o prótico.

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es un procedimiento para la preparación o fabricación del material sólido de acuerdo con la invención y, especialmente, para la preparación o fabricación de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, que comprende poner en contacto un compuesto de acuerdo con la fórmula I con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y aislar el material sólido de acuerdo con la invención, obtenido mediante tal contacto, del disolvente o mezcla de disolventes.

Tal aislamiento del disolvente o mezcla de disolventes, se logra por:

i) cristalización y/o precipitación del material sólido de acuerdo con la invención, del disolvente o mezcla de disolventes, y/o

ii) separación del material sólido de acuerdo con la invención del disolvente, de preferencia por medios físicos, tales como filtración o centrifugación, o alternativamente por sedimentación y/o decantación.

Sin embargo, se conocen en la técnica una pluralidad de técnicas de separación para lograr una separación sólido/fluido. De preferencia, ya sea una de éstas puede aplicarse exitosamente para tal separación.

De preferencia, el material sólido de acuerdo con la invención y especialmente una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, pueden prepararse comenzando con un material sólido del compuesto de acuerdo con la fórmula I, que está esencialmente libre o de preferencia libre de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, y luego poniéndolo en contacto con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico.

De preferencia, alternativamente, el material sólido de acuerdo con la invención y, especialmente, una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, pueden prepararse comenzando con una disolución del compuesto de acuerdo con la fórmula I, que está esencialmente libre o de preferencia libre de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, y luego poniéndolo en contacto con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, o transfiriendo la disolución del compuesto de acuerdo con la fórmula I que está esencialmente libre o de preferencia libre de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, en tal disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia el disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico.

En general, para obtener la forma sólida de acuerdo con la invención y/o una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, el contacto con el disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia el disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, o el contacto con el disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia el disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, es seguida por una etapa de aislamiento, en la que el material sólido de acuerdo con la invención y/o una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención pueden obtenerse en un estado sólido.

Poner en contacto o el contacto en este aspecto, significa de preferencia el contacto en el sentido más amplio, tal como “siendo en presencia de”. Por lo tanto, ejemplos de poner en contacto o el contacto con el disolvente o mezcla de disolventes incluyen, pero no se limitan a, disolver o disolver parcialmente el disolvente o mezcla de disolventes, suspender en tal disolvente o mezcla de disolventes, agitar en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, triturar con, o en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, dejar en reposo en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, calentar en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, enfriar en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, cristalizar o recristalizar en el disolvente o mezcla de disolventes y/o precipitar del disolvente o mezcla de disolventes.

Las maneras preferidas de poner en contacto o el contacto en este aspecto, se seleccionan preferiblemente de un grupo que consiste en: disolver o disolver parcialmente en tal disolvente o mezcla de disolventes, agitar en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, triturar con o en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, calentar o enfriar, de preferencia calentar en presencia de tal disolvente o mezcla de disolventes, cristalizar o recristalizar en el disolvente o mezcla de disolventes y/o precipitar de tal disolvente o mezcla de disolventes.

Una manera especialmente preferida de poner en contacto en este aspecto, se considera disolver, esencialmente disolver o suspender el material inicial del compuesto de la fórmula I y/o las sales de los mismos en un (primer) disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, seguido de preferencia por la recristalización y/o precipitación del producto formado del disolvente o mezcla de disolventes, el cual es preferiblemente un material sólido de acuerdo con la invención. De preferencia, la recristalización, cristalización y/o precipitación del producto formado se

induce o facilita por enfriamiento y/o adición de disolvente o mezcla de disolventes adicional (o segundo), de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes adicional que tiene una polaridad diferente y que tiene, más preferiblemente, una polaridad menor que el (primer) disolvente o mezcla de disolventes, en el que se comenzó el contacto.

En este aspecto, otra manera especialmente preferida de poner en contacto comprende la formación de una suspensión del material inicial del compuesto de la fórmula I, como se describió anteriormente y/o a continuación, y un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y/o agitar tal suspensión, de preferencia durante un tiempo de reacción como se describe en el presente documento, y una temperatura de reacción o temperatura procesada como se describe en el presente documento. De preferencia, esto también se denomina como “conversión por suspensión”.

Los disolventes y mezclas de disolventes apropiados para el uso en los métodos y/o procedimientos de acuerdo con la invención se conocen en la técnica. Los disolventes y mezclas de disolventes preferidos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en disolventes orgánicos, agua, solución salina, disoluciones tampón y mezclas de los mismos. Los términos “disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico” se conocen y son claros para los experimentados en la técnica.

Ejemplos de los disolventes polares y/o próticos incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina o fisiológica de NaCl, disolución de tampón fosfato, alcoholes inferiores, tales como monooles, dioles o trioles que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, cetonas inferiores, tales como acetona o metil etil cetona, acetonitrilo, propionitrilo, DMF, DMSO y similares. Los disolventes polares y/o próticos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en agua, solución salina, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, propionitrilo, DMF y DMSO.

Ejemplos de las mezclas de disolventes polares y/o próticos incluyen, pero no se limitan a, mezclas de los disolventes polares y/o próticos anteriores, más preferiblemente mezclas de agua con uno o más de los disolventes polares y/o próticos dados anteriormente, diferentes de agua, mezclas de solución salina o fisiológica de NaCl o disolución de tampón fosfato con uno o más de los disolventes polares y/o próticos dados anteriormente.

Las mezclas de disolventes polares y/o próticos preferidas se seleccionan del grupo que consiste en mezclas de agua con metanol, etanol e/o isopropanol, mezclas de metanol, etanol e/o isopropanol, mezclas de acetona con agua y/o acetonitrilo, mezclas de metanol con acetona, acetonitrilo y/o agua, y mezclas de etanol con acetona, acetonitrilo y, preferiblemente, también se seleccionan de las mezclas dadas anteriormente, en las que el agua se sustituye por solución salina, solución fisiológica de NaCl o disolución de tampón fosfato. Se prefieren dentro de estas mezclas las mezclas que comprenden la totalidad, que consisten esencialmente en: 2, 3, ó 4 de los disolventes dados. Especialmente se prefieren dentro de estas mezclas, las mezclas que comprenden al menos 5% y, especialmente, al menos 10% de cada uno de los disolventes contenidos en la mezcla.

Ejemplos de los disolventes y/o mezcla de disolventes preferidos en este aspecto, se seleccionan del grupo que consiste en agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

En tal método de fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, el material inicial del compuesto de la fórmula I se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:

a) material amorfo o esencialmente amorfo del compuesto de la fórmula I,

b) una sal de adición de base o adición de ácido del compuesto de la fórmula I,

c) un material sólido amorfo o esencialmente amorfo de una sal de adición de base o adición de ácido del compuesto de la fórmula I, y

d) una disolución del compuesto en bruto de la fórmula I y/o una sal de adición de base o adición de ácido del mismo, de preferencia como se obtiene de la síntesis del compuesto y/o la sal del mismo,

y mezclas de los mismos.

Además, se encontró sorprendentemente que una primera forma cristalina de acuerdo con la invención puede transformarse en una o más de otras formas cristalinas de acuerdo con la invención, de preferencia reversiblemente. Además, se encontró que una primera mezcla de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención puede transformarse o bien en una segunda mezcla de formas cristalinas de acuerdo con la invención, siendo diferente de la primera mezcla, o bien en una forma simple pura o esencialmente pura de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento para transformar un primer material sólido de acuerdo con la invención, que comprende una o más de la primera formas cristalinas, en un segundo material sólido de acuerdo con la invención, que comprende una o más de las segunda formas cristalinas. Este método puede realizarse preferiblemente de la misma manera, y de preferencia, usando el mismo disolvente y/o mezclas de disolventes como el método de fabricación descrito anteriormente y/o a continuación, pero usando un (primer) material sólido de acuerdo con la invención como el material inicial del método.

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es un procedimiento para la fabricación o la transformación, de preferencia fabricación, de un material sólido de acuerdo con la invención, que comprende:

a) poner en contacto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal de adición de base o adición de ácido del mismo, con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico,

b) precipitar y/o cristalizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y

c) aislar opcionalmente un material sólido de acuerdo con la invención.

En tal procedimiento para la transformación, el material inicial empleado en la etapa a) es de preferencia una forma sólida (primera) de acuerdo con la invención, que contiene ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como la sal interna, y el material sólido de acuerdo con la invención obtenido en la etapa b) y aislado opcionalmente de acuerdo con la etapa c) es un material sólido diferente (segundo) de acuerdo con la invención. De preferencia, la diferencia entre el primer material sólido de acuerdo con la invención y el segundo material sólido diferente de acuerdo con la invención es la cantidad de formas cristalinas contenidas en la segunda forma sólida, la selección de las formas cristalinas contenidas en la forma sólida o la razón de las formas cristalinas contenidas en la forma sólida.

En el procedimiento para la fabricación, el material inicial empleado en la etapa a) se selecciona de preferencia de:

i) una forma sólida del compuesto de la fórmula I diferente de la forma sólida de acuerdo con la invención,

ii) una disolución de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal de adición de base o adición de ácido del mismo, en el que la disolución es preferiblemente una disolución cruda u obtenida, más preferiblemente obtenida directamente, de la síntesis del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y/o

iii) obtenida de la disolución de una forma sólida del compuesto de la fórmula I diferente de la forma sólida de acuerdo con la invención.

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, que comprende:

a) poner en contacto una sal de adición de base o adición de ácido de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) con un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico,

b) precipitar y/o cristalizar la sal interna del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y

c) aislar opcionalmente un material sólido de acuerdo con la invención.

En el procedimiento para la fabricación y/o la transformación, la etapa a), b) y/o c) se realiza preferiblemente a un valor en el intervalo de 5,5 a 8, más preferiblemente a un valor de pH en intervalo de 6 a 7,5, más preferiblemente a un valor de pH en el intervalo de 6,5 a 7,2 y especialmente a un valor de pH en el intervalo de 6,7 a 6,9, por ejemplo, a un valor de pH de aproximadamente 6,8. Más preferiblemente, dos o más de las etapas seleccionadas de a), b) y c) se realizan a los valores de pH dados anteriormente, y especialmente, todas las etapas a), b) y c) se realizan a los valores de pH dados anteriormente. La realización de una o más de las etapas seleccionadas de a), b) y c) a los valores de pH dados anteriormente, es ventajosa para convertir una sal de adición de base o adición de ácido de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), o para mantener o estabilizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) dentro del procedimiento.

En tal procedimiento para la fabricación y/o la transformación, la etapa a), b) y/o c) se realiza preferiblemente en condiciones aproximadamente isoeléctricas. Más preferiblemente, dos o más de las etapas seleccionadas de a), b) y c) se realizan en condiciones aproximadamente isoeléctricas, y especialmente, todas las etapas a), b) y c) se realizan en condiciones aproximadamente isoeléctricas. La realización de una o más de las etapas seleccionadas de a), b) y c) en condiciones aproximadamente isoeléctricas también es ventajoso para convertir una sal de adición de

base o adición de ácido de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), o para mantener o estabilizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) dentro del procedimiento.

En el procedimiento para la fabricación y/o transformación, la etapa a), b) y/o c) se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo entre -20°C y +200°C, más preferiblemente en el intervalo entre -5°C y + 150°C, aún más preferiblemente en el intervalo entre +5°C y +110°C y especialmente, en el intervalo entre + 10°C y +100°C, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), a aproximadamente 50°C o a aproximadamente 75°C o a aproximadamente 100°C.

En general, las mayores temperaturas tienden a acelerar los procedimientos para la fabricación y/o los procedimientos para la transformación como se describe en el presente documento.

En general, las temperaturas en el extremo superior de los intervalos de temperatura dados, tienden a promover la formación de anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención.

En general, las temperaturas en el extremo inferior de los intervalos de temperatura dados tienden a promover la formación de solvatos de acuerdo con la invención.

En los procedimientos para la fabricación de los materiales sólidos de acuerdo con la invención y/o en los procedimientos para la conversión o transformación de los materiales sólidos de acuerdo con la invención y/o para la forma cristalizada de acuerdo con la invención, el tiempo de procesamiento o “tiempo de reacción”, es decir, el tiempo durante el cual el contacto, la precipitación, la cristalización y/o el aislamiento se lleva a cabo preferiblemente, en general, entre cinco minutos a cuatro semanas. De preferencia, tal tiempo de procesamiento no es un factor muy crucial para los procedimientos de acuerdo con la invención, dado que durante los tiempos dados anteriormente, se lleva a cabo muy poca, o no se lleva a cabo la descomposición del compuesto de acuerdo con la fórmula I, especialmente dentro de los parámetros de procedimiento preferidos o las condiciones de procedimiento descritas en el presente documento. Además, el producto del procedimiento, es decir, el material sólido de acuerdo con la invención, en general es estable en las condiciones en que se forma.

Por lo tanto, de preferencia, los tiempos de procesamiento están en el intervalo de 10 minutos a tres semanas, más preferiblemente de 15 minutos a una semana, más preferiblemente de 30 minutos a 72 horas y, especialmente, de una hora a 48 horas.

Los tiempos de procesamiento para la formación o conversión, de preferencia formación, de los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención, y especialmente para la formación de la forma cristalina A1, están de preferencia en el intervalo de una hora a tres semanas, más preferiblemente en el intervalo de una hora a dos semanas y especialmente en el intervalo de una hora a 72 horas.

Los tiempos de procesamiento para la formación o conversión, de preferencia formación, de los solvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, aún más preferiblemente una o más formas cristalinas S1, S2 y/o S3 y, especialmente, para la formación de la forma cristalina S1, de preferencia, están en el intervalo de cinco minutos a tres semanas, más preferiblemente en el intervalo de cinco minutos a una semana, aún más preferiblemente en el intervalo de cinco minutos a 48 horas y especialmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

En general, las temperaturas inferiores durante tales procedimientos conducen a mayores tiempos de procesamiento, como se conoce en la técnica.

En general, el agua, metanol y/o etanol, y mezclas de los mismos son disolventes o mezclas de disolventes polares y/o próticos para el uso en la etapa a), b) y/o c) y, especialmente, para el uso en la etapa a), b) y c).

En tal procedimiento para la fabricación y/o la transformación, el disolvente de la etapa a), b) y/o c), de preferencia a), b) y c), consiste esencialmente en agua, metanol o etanol.

De preferencia, el mismo o esencialmente el mismo disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico se usa en las etapas de procedimiento a), b) y c).

En general, el uso de disolvente o mezclas de disolventes en la etapa a), b) y/o c) que contienen al menos 5% en peso, más preferiblemente al menos 10% en peso y especialmente al menos 20% en peso de uno o más alcoholes, se seleccionan preferiblemente de metanol, etanol e isopropanol, se seleccionan más preferiblemente de metanol y etanol, promueven la formación de los solvatos de acuerdo con la invención.

Más específicamente, el uso de las mezclas de disolventes en la etapa a), b) y/o c) que comprenden:

i) del 5 al 90% en peso de al menos un alcohol, seleccionado del grupo que consiste en metanol y etanol, y

ii) del 10 al 95% en peso de agua,

promueven de preferencia la formación de los solvatos de acuerdo con la invención.

Aún más específicamente, el uso de las mezclas de disolventes en la etapa a), b) y/o c) que comprenden:

i) del 5 al 50% en peso y específicamente del 10 al 60% en peso de al menos un alcohol, se seleccionan de preferencia del grupo que consiste en metanol y etanol, y

ii) del 50 al 95% en peso y especialmente del 40 al 90% en peso de agua,

promueven preferiblemente la formación de los solvatos de acuerdo con la invención.

De esta manera, se prefiere un procedimiento como se describió anteriormente y/o a continuación, para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, de preferencia los solvatos de acuerdo con la invención, y especialmente de uno o más tetrasolvatos de acuerdo con la invención, en el que el disolvente o mezcla de disolventes de la etapa a), b) y/o c) comprende:

i) del 5 al 90% en peso, de preferencia del 5 al 50% en peso, de al menos un alcohol, seleccionado del grupo que consiste en metanol y etanol, y

ii) del 10 al 95% en peso, de preferencia del 50 al 95% en peso de agua.

De esta manera, se prefiere un procedimiento como se describió anteriormente y/o a continuación, para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, de preferencia, anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención, y especialmente de la forma cristalina A1, en el que el disolvente de la etapa a), b) y/o c) consiste esencialmente en agua, metanol y etanol y, más preferiblemente, consiste esencialmente en agua.

De esta manera, se prefiere un procedimiento como se describió anteriormente y/o a continuación, para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, de preferencia anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención, y especialmente, de la forma cristalina A1, en el que las etapas a), b) y/o c) se realizan a una temperatura mayor de +40°C, más preferiblemente a una temperatura de +50° o mayor y especialmente a una temperatura de +60° o mayor.

Dentro de los parámetros de procedimiento que se prefieren para la formación de los solvatos y, especialmente los tetrasolvatos de acuerdo con la invención, un contenido de alcohol en el extremo inferior de los intervalos dados y/o un contenido de agua en el extremo superior de los intervalos dados promueven la formación de los hidratos de acuerdo con la invención. Alternativamente, un contenido de alcohol en el extremo superior de los intervalos dados y/o un contenido de agua en el extremo inferior de los intervalos dados promueven la formación de solvatos de alcohol.

Los solvatos especialmente preferidos en este aspecto son los tetrasolvatos, de preferencia, seleccionados de tetrahidrato, los solvatos de metanol y los solvatos de etanol y las formas mixtas de los mismos, aún más preferiblemente los seleccionados del tetrahidrato, el solvato de metanol S1 y el solvato de etanol S2, y especialmente, el tetrahidrato S3.

De esta manera, un procedimiento preferido para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención comprende o de preferencia, consiste esencialmente en:

i) cristalizar o recristalizar un material amorfo o un material esencialmente amorfo del compuesto de la fórmula I, en un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico como se describe en el presente documento, y opcionalmente,

ii) aislar el material sólido de esta manera obtenido de acuerdo con la invención, del disolvente o mezcla de disolventes mediante una técnica se separación de sólido/fluido, de preferencia una técnica de separación de sólido/fluido como se describe en el presente documento, y especialmente por filtración.

De esta manera, un procedimiento preferido para la transformación de un primer material sólido de acuerdo con la invención en un segundo material sólido de acuerdo con la invención comprende o, de preferencia, consiste esencialmente en:

a) precipitar, cristalizar o recristalizar un primer material sólido de acuerdo con la invención, en un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico como se describe en el presente documento, y opcionalmente,

b) aislar el material sólido de esta manera obtenido de acuerdo con la invención, del disolvente o mezcla de disolventes mediante una técnica se separación de sólido/fluido, de preferencia una técnica de separación de sólido/fluido como se describe en el presente documento, y especialmente por filtración.

En la síntesis del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), el producto final o producto en bruto de tal síntesis es, en muchos casos, una sal de adición de base o adición de ácido del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), de preferencia una sal de adición de ácido del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), por ejemplo, la sal de clorhidrato de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x HCl), la sal del ácido trifluoroacético de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x TFA), la sal de sulfato de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x SO_4 o, más específicamente, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x 0,5 SO_4), o mezclas de las mismas.

De esta manera, los ejemplos preferidos de los procedimientos para la fabricación del material sólido de acuerdo con la invención comienzan con el producto en bruto en la forma de las sales de adición de base o adición de ácido, de preferencia las sales de adición de ácido.

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, que comprende:

a) poner en contacto una sal de adición de base o adición de ácido, de preferencia una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, de preferencia como se define en el presente documento, de preferencia disolviendo y/o suspendiendo tal sal en el disolvente,

b) convertir la sal en la base libre o, de preferencia, la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ajustando preferiblemente el valor de pH, y

c) cristalizar y/o precipitar, y opcionalmente aislar, el material sólido de esta manera obtenido de acuerdo con la invención, del disolvente o mezcla de disolventes.

De esta manera, un objetivo más preferido de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, que comprende:

a) poner en contacto una sal de adición de base o adición de ácido, de preferencia una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, que consiste esencialmente en, o que consiste en agua, de preferencia disolviendo y/o suspendiendo tal sal en el disolvente,

b) convertir la sal en la base libre o, de preferencia, la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ajustando preferiblemente el valor de pH, y

c) preferiblemente cristalizar y/o precipitar, y opcionalmente aislar, el material sólido de esta manera obtenido de acuerdo con la invención, del disolvente o mezcla de disolventes.

Este procedimiento es ventajoso para la fabricación de los materiales sólidos de acuerdo con la invención, que consisten esencialmente en, o consisten preferiblemente en los anhidratos o ansolvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, consisten esencialmente en, o consisten preferiblemente en la forma cristalina A1.

De esta manera, otro objetivo más preferido de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de un material sólido de acuerdo con la invención, que comprende:

a) poner en contacto una sal de adición de ácido o adición de base, de preferencia una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico,

en el que el disolvente o mezcla de disolventes se selecciona de agua y mezclas de 60 a 99,9% en peso de agua y 0,1 a 40% en peso de al menos un alcohol, seleccionado preferiblemente de metanol y etanol,

y más preferiblemente, en el que el disolvente o mezcla de disolventes es agua, de preferencia disolviendo y/o suspendiendo la sal en el disolvente o mezcla de disolventes,

b) convertir la sal en la base libre o de preferencia la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ajustando preferiblemente el valor de pH, y

c) cristalizar y/o precipitar el material sólido de esta manera obtenido de acuerdo con la invención, adicionando preferiblemente alcohol, de preferencia metanol y/o etanol, al disolvente o mezcla de disolventes, hasta que la razón en peso entre el agua y el alcohol en la mezcla de disolventes resultante esté entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:9, y aislar opcionalmente el material sólido de la mezcla de disolventes resultante.

Este procedimiento es ventajoso para la fabricación de materiales sólidos de acuerdo con la invención que consisten esencialmente en, o consisten preferiblemente en los solvatos de acuerdo con la invención y, especialmente, consisten esencialmente en, o consisten preferiblemente en una o más formas cristalinas S1, S2 y S3, que incluyen preferiblemente solvatos de agua-alcohol mixtos de diferentes estequiometrías.

Se describen en el presente documento los disolventes o mezclas de disolventes preferidos, de preferencia los disolventes o mezclas de disolventes polares y/o próticos o mezclas sólidas, los valores de pH a ajustarse así como las temperaturas para los procedimientos descritos anteriormente.

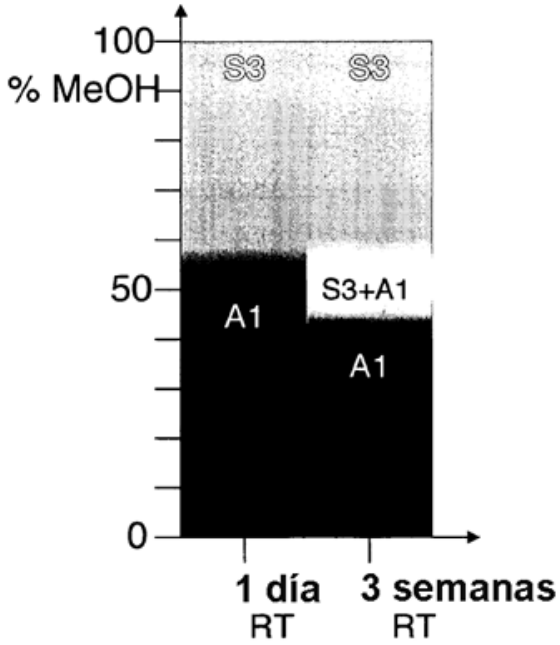
Un ejemplo o modalidad preferido de las etapas de procedimiento a), b) y/o c) comprende el acondicionamiento como se describe en el presente documento. Más preferiblemente, las etapas de contacto y/o conversión pueden considerarse como acondicionamiento o etapas de acondicionamiento como se describen en el presente documento.

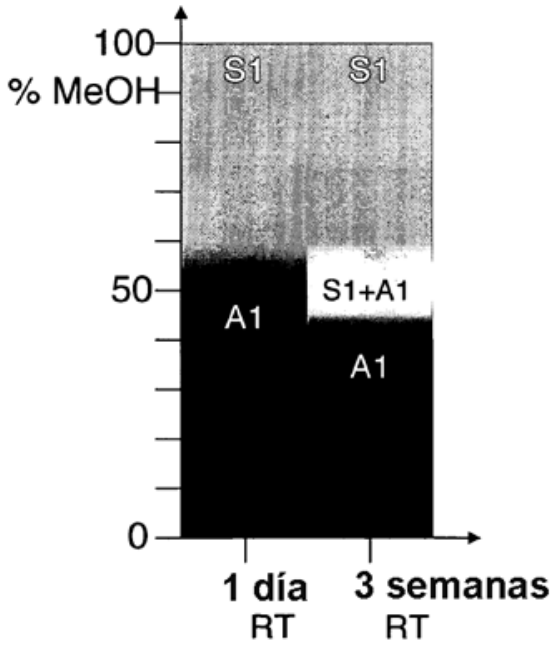
Una forma preferida del procedimiento como se describió anteriormente comprende el acondicionamiento o una o más etapas de acondicionamiento como se describen en el presente documento.

Una forma preferida del procedimiento como se describió anteriormente, consiste esencialmente en el acondicionamiento o una o más etapas de acondicionamiento como se describen en el presente documento.

Los parámetros preferidos para un procedimiento para la fabricación de un sólido de acuerdo con la invención, o un procedimiento para la transformación de la conversión de una o más formas cristalinas de acuerdo con la invención, se presentan por los resultados mostrados gráficamente a continuación de los siguientes experimentos de conversión por suspensión.

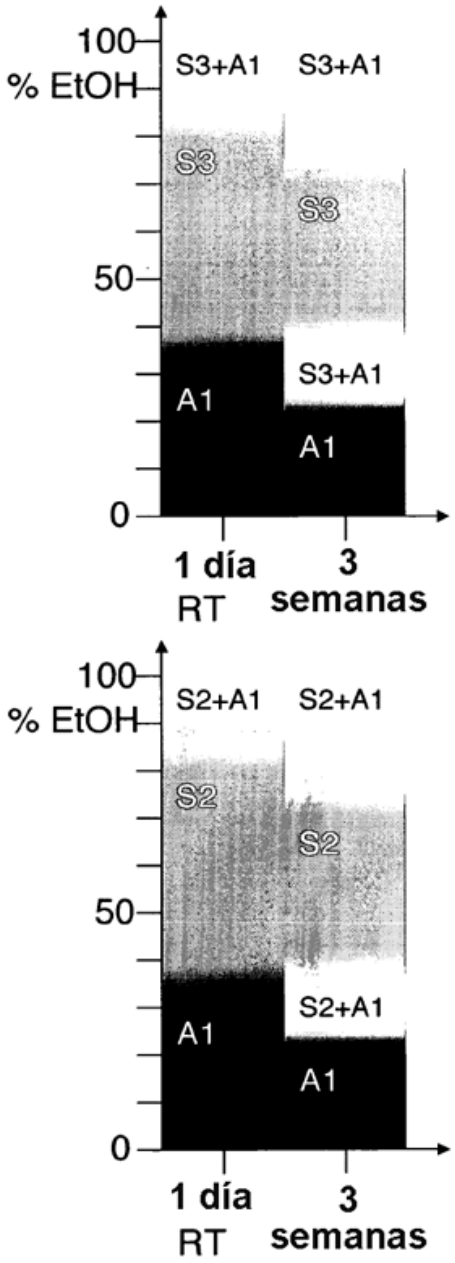
El primer conjunto de dos diagramas proporcionado a continuación muestra los parámetros y resultados de las suspensiones competitivas en las mezclas de MeOH/agua a RT (25°C) como una función del contenido de metanol en la mezcla respectiva y el tiempo de procesamiento respectivo, es decir, después de un día y después de tres semanas:





Con base en las investigaciones de PXRD, se ha mostrado que los residuos obtenidos de las suspensiones competitivas representaban los solvatos que incluían agua y metanol. Por lo tanto, los residuos se han denominado después S1 (indicado en el segundo diagrama) en lugar de S3 (indicado en el primer diagrama).

El primer conjunto de dos diagramas proporcionado a continuación muestra los parámetros y resultados de las suspensiones competitivas en mezclas de EtOH/agua a RT (25°C) como una función del contenido de etanol en la mezcla respectiva y el tiempo de procesamiento respectivo, es decir, después de un día y después de tres semanas:



Con base en las investigaciones de PXRD, se ha mostrado que los residuos obtenidos de las suspensiones competitivas representaban los solvatos que incluían agua y etanol. Por lo tanto, los residuos se han denominado después S2 (indicado en el segundo diagrama) en lugar de S3 (indicado en el primer diagrama).

Los procedimientos especialmente preferidos para la fabricación, procedimientos para la transformación o conversión y adicionalmente las temperaturas, disolventes, mezclas de disolventes, tiempos de reacción, materiales iniciales y/o parámetros de procedimiento preferidos adicionales, se proporcionan en los ejemplos. De esta manera, los ejemplos proporcionan una guía suficiente, junto con la descripción de la presente invención y/o las reivindicaciones, para llevar a cabo la invención en su amplitud total. Sin embargo, los procedimientos y especialmente los parámetros de procedimiento, pueden sacarse de los ejemplos, tanto individualmente como en combinaciones de uno o más de los procedimientos y/o parámetros, y usarse junto con lo expuesto en la descripción y/o reivindicaciones.

Además, podrían obtenerse formas de solvatos cristalinos superiores que contengan hasta aproximadamente siete moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I en las celdas unitarias respectivas, y de preferencia, los desolvatos de los mismos. Estas formas de solvatos cristalinas superiores se conocen de preferencia como heptasolvatos. La celda unitaria de estos heptasolvatos contiene preferiblemente

aproximadamente cuatro moléculas del compuesto de la fórmula I. De preferencia, las moléculas de disolvente contenidas en estos heptasolvatos se seleccionan de agua y alcoholes y, más preferiblemente, se seleccionan de agua, metanol y etanol y mezclas de los mismos. De preferencia, especialmente las moléculas de disolvente en los heptasolvatos consisten esencialmente en agua.

De esta manera, estas formas de solvatos cristalinas superiores se conocen preferiblemente como los heptasolvatos (de acuerdo con la invención), más preferiblemente, el heptahidrato (de acuerdo con la invención), y los desolvatos de los mismos, y especialmente, como la forma cristalina H1. Los heptasolvatos de acuerdo con la invención se caracterizan preferiblemente por una celda unitaria que comprende aproximadamente cuatro moléculas del compuesto de acuerdo con la fórmula I hasta aproximadamente 7 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I. Los heptasolvatos de acuerdo con la invención se representan más preferiblemente por una celda unitaria que comprende o que consiste esencialmente en aproximadamente cuatro moléculas del compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un límite superior de aproximadamente 7 moléculas de disolvente por molécula del compuesto de la fórmula I. De preferencia, los heptasolvatos o heptahidratos de acuerdo con la invención también son preferiblemente los desolvatos de los mismos, con tal de que la estructura cristalina original del heptasolvato respectivo se mantenga esencialmente constante.

Los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, se caracterizan preferente, alternativa o adicionalmente, por una celda unitaria con los parámetros de red de la celda unitaria (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,5 Å,

b1 = 12,9 ± 0,7 Å y

c1 = 35,4 ± 1,5 Å,

más preferiblemente por una celda unitaria con los parámetros de red de la celda unitaria (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,3 Å,

b1 = 12,9 ± 0,5 Å y

c1 = 35. 4 ± 1,0 Å,

y especialmente por una celda unitaria con los parámetros de red de la celda unitaria (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,1 Å,

b1 = 12,9 ± 0,1 Å y

c1 = 35,4 ± 0,1 Å.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP3, el ángulo α es de preferencia de 90° ± 2°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 2° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 2°.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un límite superior para el contenido de moléculas de disolvente, de preferencia, moléculas de agua, de aproximadamente 7 moléculas de disolvente, de preferencia moléculas de agua, por molécula del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

De esta manera, la celda unitaria puede caracterizarse preferente, alternativa o adicionalmente, por un contenido total de aproximadamente cuatro moléculas del compuesto de la fórmula I y un contenido total o límite superior de 28 moléculas de disolvente, de preferencia moléculas de agua.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP3, el ángulo α es de preferencia de 90° ± 0,5°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 0,5° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 0,5°. En la celda unitaria con los parámetros de red ULP3, los ángulos α, β y γ, son más preferiblemente de 90° ± 0,1°.

Los heptasolvatos de acuerdo con la invención, son más preferiblemente heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente, la forma cristalina H1, puede caracterizarse alternativa o adicionalmente, por una temperatura de fusión/descomposición.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos pueden determinarse preferiblemente por DSC (calorimetría diferencial de barrido y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos de DSC y/o TGA o, en general, los métodos de termoanálisis y los dispositivos apropiados para determinarlos, son conocidos en la técnica, por ejemplo, de European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34, en donde se describen las técnicas convencionales apropiadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o el termoanálisis en general, pueden usarse un Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, de preferencia como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34.

De preferencia, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente, la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de la estructura de rayos X monocristalina, por ejemplo, los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenidos en un difractómetro equipado preferiblemente con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando de preferencia radiación Mo K_α, de preferencia a una temperatura de 302 K ± 5 K, y aún más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction, equipado con monocromador de grafito y un detector CCD, usando radiación de Mo K_α a aproximadamente 302 K.

De acuerdo con los datos de la estructura de rayos X monocristalina obtenida, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma H1, cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico P 2_1 2_1 2_1, con los parámetros de red: a = 8,1 ± 0,1 Å, b = 12,9 ± 0,1 Å, c = 35,4 ± 0,1 Å, y el volumen de la celda unitaria es de preferencia de 3728 (± 50) $Å^3$.

Aún más preferiblemente, a = 8,135 ± 0,001 Å, b = 12,936 ± 0,001 Å y c = 35,435 ± 0,001 Å.

A partir de la estructura monocristalina es obvio que la forma H1 representa un heptasolvato y, más específicamente un heptahidrato.

La estructura de rayos X monocristalina se representa en figura 33.

Los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo.

De preferencia, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprenden más preferiblemente 3 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprenden todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	17,7	5,0	0	0	2
3	10,4	8,5	0	1	2
5	7,4	12,0	1	0	2
6	7,3	12,1	0	1	4
8	6,8	13,1	1	1	1
9	6,7	13,2	1	0	3
11	5,9	14,9	1	1	3

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
12	5,4	16,3	1	1	4
13	5,0	17,7	1	2	1
15	4,7	19,1	1	2	3
18	4,0	22,4	2	0	2
21	3,4	26,1	0	1	10

Más preferiblemente, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprenden más preferiblemente 5 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, aún más preferiblemente 9 o más de los picos de rayos X de polvo dados a continuación, y especialmente, que comprende todos los picos de rayos X de polvo dados a continuación:

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	17,7	5,0	0	0	2
2	12,2	7,3	0	1	1
3	10,4	8,5	0	1	2
4	8,9	10,0	0	0	4
5	7,4	12,0	1	0	2
6	7,3	12,1	0	1	4
7	6,9	12,8	1	1	0
8	6,8	13,1	1	1	1
9	6,7	13,2	1	0	3
10	6,4	13,8	1	1	2
11	5,9	14,9	1	1	3
12	5,4	16,3	1	1	4
13	5,0	17,7	1	2	1
15	4,7	19,1	1	2	3
17	4,1	21,8	1	1	7
18	4,0	22,4	2	0	2

No.	D [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
19	3,9	22,8	1	0	8
21	3,4	26,1	0	1	10
22	3,4	26,2	2	1	5

Aún más preferiblemente, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, por el patrón de difracción de rayos X de polvo, que comprende uno o más de los picos de rayos X dados a continuación, que comprenden más preferiblemente 8 o más de los picos de rayos X dados a continuación, aún más preferiblemente 10 o más de los picos de rayos X dados a continuación, y que comprenden especialmente los 12 de los picos de rayos X cristalino, simple dados a continuación:

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	17,7	5,0	0	0	2
2	12,2	7,3	0	1	1
3	10,4	8,5	0	1	2
4	8,9	10,0	0	0	4
5	7,4	12,0	1	0	2
6	7,3	12,1	0	1	4
7	6,9	12,8	1	1	0
8	6,8	13,1	1	1	1
9	6,7	13,2	1	0	3
10	6,4	13,8	1	1	2
11	5,9	14,9	1	1	3
12	5,4	16,3	1	1	4
13	5,0	17,7	1	2	1
14	4,7	18,8	0	1	7
15	4,7	19,1	1	2	3
16	4,1	21,6	1	2	5
17	4,1	21,8	1	1	7
18	4,0	22,4	2	0	2

No.	D±0,1 [Å]	°2θ (radiación Cu-$K_{\alpha1}$) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
19	3,9	22,8	1	0	8
20	3,9	23,0	2	1	1
21	3,4	26,1	0	1	10
22	3,4	26,2	2	1	5
23	3,4	26,3	2	2	2

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo, pueden realizarse o determinarse de preferencia como se describe en el presente documento, y especialmente, realzarse o determinarse mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33, y obtenerse aún más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-$K_{\alpha1}$ y/o λ = 1,5406 Å, de preferencia en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

De preferencia, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopía infrarroja. Los datos de espectroscopía IR pueden obtenerse, preferiblemente, por espectroscopía FT-IR. Los datos de espectroscopía IR o los datos de espectroscopía FT-IR pueden obtenerse preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24. Para la medición de los espectros de FT-IR, puede usarse de preferencia un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FT-IR se corrigen de preferencia en la línea base, usando preferiblemente el software OPUS.

De preferencia, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopía de Raman.

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando bandejas de aluminio como sujetadores de muestra para el material sólido respectivo.

Los datos de espectroscopía de Raman se obtienen de preferencia por espectroscopía de FT-Raman. Los datos de espectroscopía de Raman o los datos de espectroscopía de FT-Raman pueden obtenerse, preferiblemente mediante las técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,48. Para la medición de los espectros de FT-Raman, puede usarse preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen de preferencia en la línea base, usando de preferencia el software Bruker OPUS.

De preferencia, los heptasolvatos de acuerdo con la invención, más preferiblemente los heptahidratos de acuerdo con la invención y los desolvatos de los mismos, y especialmente la forma cristalina H1, pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, por experimentos de sorción de vapor dinámico. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento).

De esta manera, un objetivo preferido de la presente invención es un material sólido de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (I)

en el que el material sólido comprende una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,5 Å,

b1 = 12,9 ± 0,7 Å y

c1 = 35,4 ± 1,5 Å,

más preferiblemente por una celda unitaria con los parámetros de red de la celda unitaria (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,3 Å,

b1 = 12,9 ± 0,5 Å y

c1 = 35,4 ± 1,0 Å,

y especialmente por una celda unitaria con los parámetros de red de la celda unitaria (ULP) ULP3:

a1 = 8,1 ± 0,1 Å,

b1 = 12,9 ± 0,1 Å y

c1= 35,4 ± 0,1 Å.

La celda unitaria es preferiblemente una celda unitaria cristalográfica o una celda unitaria determinada cristalográficamente.

En la celda unitaria, el ángulo α es de preferencia 90° ± 2°, el ángulo β es de preferencia 90° ± 2° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 2°.

De preferencia, el material sólido comprende al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 30% en peso, aún más preferiblemente 60% en peso y especialmente de al menos 90% en peso o al menos 95% en peso, de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se definió anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, el material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95, aproximadamente 99 o aproximadamente 100% en peso de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente y/o a continuación.

De preferencia, especialmente, el material sólido comprende al menos 10% en mol, más preferiblemente al menos 30% en mol, aún más preferiblemente 60% en mol y, especialmente, al menos 90% en mol o al menos 95% en mol, de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, el material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95, aproximadamente 99 o aproximadamente 100% en mol de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, como se definió anteriormente y/o a continuación.

Se prefiere especialmente un material sólido como se definió anteriormente que comprende la forma cristalina H1 o un desolvato de la misma, en el que la forma cristalina H1 se caracteriza por uno o más de los parámetros dados en el presente documento, incluyendo tales parámetros, de preferencia, los parámetros de la celda unitaria ULP3 como se dan el presente documento.

Se prefiere especialmente un material sólido como se definió anteriormente, que consiste esencialmente en la forma cristalina H1 o un desolvato de la misma, en el que la forma cristalina H1 se caracteriza por uno o más de los parámetros dados en el presente documento, incluyendo tales parámetros, de preferencia, los parámetros de la celda unitaria ULP3 como se dan en el presente documento.

Otro objetivo de la invención es, de esta manera, un material sólido que comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, teniendo cada una, una celda unitaria con los parámetros de red (ULP) seleccionados de un grupo que consiste en:

ULP1: a1 = 9,5 ± 0,5 Å,

b1 = 26,0 ± 1,5 Å, y

c1 = 14,3 ± 0,7 Å,

ULP2: a2 = 9,8 ± 0,5 Å,

b2 = 20,0 ± 1,5 Å, y

c2 = 15,4 ± 0,7 Å,

y

ULP3: a3 = 8,1 ± 0,5Å,

b3 = 35,4 ± 1,5 Å, y

c3 = 12,9 ± 0,7 Å.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, teniendo cada una, una celda unitaria con parámetros de red (ULP) seleccionados de un grupo que consiste en

ULP1: a1 = 9,5 ± 0,3 Å,

b1 = 26,0 ± 1,0 Å, y

c1 = 14,3 ± 0,5 Å,

ULP2: a2 = 9,8 ± 0,3 Å,

b2 = 20,0 ± 1,0 Å, y

c2 = 15,4 ± 0,5 Å y

ULP3: a3 = 8,1 ± 0,5 Å,

b3 = 35. 4 ± 1,5 Å, y

c3 = 12,9 ± 0,7 Å.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP1, ULP2 y/o ULP3, el ángulo α es preferiblemente 90° ± 2°, el ángulo β es preferiblemente 90° ± 2° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 2°.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP1, ULP2 y/o ULP3 puede caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

En la celda unitaria con los parámetros de red ULP2 y/o ULP3, en ángulo α es de preferencia de 90° ± 0,5°, el ángulo β es de preferencia de 90° ± 0,5° y/o el ángulo γ es de preferencia de 90° ± 0,5°. En la celda unitaria con los parámetros de red ULP2 y/o ULP3, los ángulos α, β y γ, son más preferiblemente de 90° ± 0,1°.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP1, ULP2 y/o ULP3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

De preferencia, la celda unitaria con los parámetros de red ULP3 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, seleccionadas de:

la forma cristalina A1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å, y c = 15,4 ± 0,1 Å,

la forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,4 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 14,1 ± 0,1 Å,

la forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,3 ± 0,1 Å, b = 26,6 ± 0,5 Å y c = 14,7 ± 0,1 Å,

la forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,6 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 13,9 ± 0,1 Å, y

la forma cristalina H1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 8,1 ± 0,3 Å, b = 35,4 ± 1,0 Å, y c = 12,9 ± 0,5 Å.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, de preferencia una, dos, tres o cuatro, aún más preferiblemente una o dos, formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, seleccionadas de:

la forma cristalina A1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å y c = 15,4 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$;

la forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,4 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 14,1 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 2°$, y especialmente con $\alpha = 90° \pm 1°$, $\beta = 91° \pm 1$, y = 90° ± 1° y especialmente con $\alpha = 90°$, $\beta = 91{,}2°$ y = 90°;

la forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,3 ± 0,1 Å, b = 26,6 ± 0,5 Å y c = 14,7 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$; y

la forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 9,6 ± 0,1 Å, b = 25,9 ± 0,5 Å y c = 13,9 ± 0,1 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$; y

la forma cristalina H1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros de red a = 8,1 ± 0,3 Å, b = 35,4 ± 1,0 Å y c = 12,9 ± 0,5 Å, de preferencia con $\alpha = \beta = \gamma = 90° \pm 1°$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90°$.

De preferencia, las formas cristalinas S1, S2, S3 y/o H1 pueden caracterizarse alternativa o adicionalmente, de preferencia adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de la fórmula I dentro de la celda unitaria.

Las formas cristalinas S1, S2, S3 y/o H1, de preferencia, se caracterizan como solvatos.

Más preferiblemente, la forma cristalina H1 se caracteriza adicionalmente como heptasolvato.

En el contexto de la presente invención, los solvatos y/o heptasolvatos, son de preferencia aductos sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina, es decir, las moléculas de disolvente forman preferiblemente una parte de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, los solvatos también se conocen comúnmente como hidratos.

Como resultado, el disolvente en los solvatos forma preferiblemente una parte de la estructura cristalina y, de esta manera, es detectable en general por los métodos de rayos X y, de preferencia, detectable por los métodos de rayos X como se describe en el presente documento.

De preferencia, una o más reivindicaciones 3 a 8 con respecto a los materiales sólidos y la descripción de los mismos, como se describe en el presente documento, para los materiales sólidos que comprenden una o más formas cristalinas como se describe en el presente documento, diferentes de la forma H1, de preferencia, también son aplicables a la forma cristalina H1 y/o materiales sólidos que comprenden la forma cristalina H1. Los materiales sólidos especialmente preferidos en este aspecto, son el objetivo de las reivindicaciones 3 a 8, que incluyen preferiblemente las modalidades preferidas dadas en la descripción en este aspecto.

De preferencia, uno o más métodos para el tratamiento y la descripción de los mismos, como se describe en el presente documento para los materiales sólidos que comprenden una o más formas cristalinas como se describe en el presente documento, diferentes de la forma H1, de preferencia, también es aplicable a la forma cristalina H1 y/o los materiales sólidos que comprenden la forma cristalina H1. Los métodos especialmente preferidos para el tratamiento, en este aspecto, son el objetivo de los métodos de las reivindicaciones de tratamiento en esta solicitud, que incluyen preferiblemente las modalidades preferidas dadas en la descripción en este aspecto.

De preferencia, uno o más procedimientos de la descripción a la misma como se describe en el presente documento para los materiales sólidos que comprenden una o más formas cristalinas como se describe en el presente documento, diferentes de la forma cristalina H1, de preferencia también es aplicable a la forma cristalina H1 y/o los materiales sólidos que comprenden la forma cristalina H1. Los procedimientos especialmente preferidos, en este aspecto, son el objetivo de las reivindicaciones de procedimiento en esta solicitud, que incluyen preferiblemente las modalidades preferidas dadas en la descripción en este aspecto.

De preferencia, uno o más usos y la descripción a los mismos como se describe en el presente documento para los materiales sólidos que comprenden una o más formas cristalinas como se describe en el presente documento, diferentes de la forma cristalina H1, de preferencia también es aplicable a la forma cristalina H1 y/o los materiales sólidos que comprenden la forma cristalina H1. Los procedimientos especialmente preferidos, en este aspecto, son el objetivo de las reivindicaciones de uso en esta solicitud, que incluyen preferiblemente las modalidades preferidas dadas en la descripción en este aspecto.

Con respecto al compuesto de acuerdo con la fórmula I (ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)), los siguientes tipos para escribir el nombre se considerarán particularmente como equivalentes: ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-[NMe]Val) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-[NMe]-Val) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) = ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) = cRGDfNMeV = c(RGDfNMeV).

De preferencia, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se refiere como cilengitida, que es la DCI (denominación común internacional) de tal compuesto.

Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se emplea de preferencia en el presente documento como una sal farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente, la sal de clorhidrato farmacológicamente aceptable, y especialmente, de preferencia se emplea como la sal interna (o interior), que es el compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal.

Si no se indica lo contrario, una referencia al compuesto de la fórmula I significa preferiblemente una referencia al compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) como tal, el cual es preferiblemente la sal interna de tal compuesto. Por lo tanto, si no se indica lo contrario, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) también significa preferiblemente que es la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val).

Especialmente preferido, de acuerdo con la invención son los objetivos como se describen en el presente documento, en donde las características de dos o más modalidades preferidas, más preferidas y/o especialmente preferidas, aspectos y/u objetivos se combinan en una modalidad, aspecto y/u objetivo.

El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento con respecto a los números, cifras, intervalos y/o cantidades se entiende que significa de preferencia “hacia” y/o “aproximadamente”. El significado de estos términos es bien conocido en la técnica e incluye preferiblemente una varianza, desviación y/o variabilidad del número respectivo, cifra y/o cantidad de más/menos 15% y especialmente, de más/menos 10%.

La invención se explica en mayor detalle a continuación por medio de los ejemplos. La invención puede llevarse a cabo a través de todo el intervalo reivindicado.

Además, los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar a la persona experimentada a entender mejor la presente invención por medio de la ejemplificación.

Parte experimental

Métodos analíticos

Espectroscopía IR:

Los espectros de FT-IR se obtienen preferiblemente en un espectrómetro Bruker Vector 22 a temperatura ambiente. Por lo tanto, se usan preferiblemente las técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,24.

Los espectros de FT-IR se obtienen preferiblemente usando un disco de KBr como la técnica de preparación de la muestra. Por lo tanto, aproximadamente 3 mg de la muestra se trituran, se mezclan con KBr y consecuentemente, la mezcla se tritura en un mortero. Una resolución espectral de 2 cm^{-1} y 32 barridos se eligen para la adquisición de los espectros. Los espectros de FT-IR se corrigen de preferencia en la línea base usando el software Bruker OPUS.

Espectroscopía de Raman:

De preferencia, los espectros de FT-Raman se obtienen en un espectrómetro Bruker RFS100 equipado con un láser NdYAG (longitud de onda 1064 nm) a temperatura ambiente. Por lo tanto, se usan preferiblemente las técnicas convencionales como se describen en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,48.

Los espectros de FT-Raman se obtienen preferiblemente usando bandejas de aluminio como el portamuestras. Aproximadamente 5 mg de las muestras se rellenan mecánicamente en los portamuestras. Una resolución espectral

de 1 cm^{-1} ó 2 cm^{-1}, 500 barridos y de preferencia se elige una potencia láser de 500 mW para la adquisición de los espectros de Raman.

TG o TGA:

Las mediciones de TG se llevan a cabo preferiblemente en un Mettler Toledo TG 851. De preferencia, las mediciones se realizan mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34. Aproximadamente 10-20 mg de las muestras respectivas se preparan preferiblemente en bandejas de aluminio de 100 µl sin tapas. Las mediciones se llevan a cabo preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) con una velocidad de calentamiento de 5 K/min.

DSC:

Las mediciones de DSC se realizan preferiblemente en un Mettler Toledo DSC 821.

Las mediciones se realizan preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,02,34. Aproximadamente 2-10 mg de las muestras respectivas se preparan preferiblemente en bandejas de aluminio de 40 µl con tapas perforadas. De preferencia, las mediciones se llevan a cabo en una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) con una velocidad de calentamiento de 5 K/min.

XRD:

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se obtienen preferiblemente en un Stoe StadiP 611 KL equipado con un detector PSD lineal a temperatura ambiente, de preferencia mediante técnicas convencionales como se describe en la European Pharmacopeia 6ª edición, capítulo 2,9.33. Por lo tanto, se usa preferiblemente la radiación Cu-$K_{\alpha 1}$ o Co-$K_{\alpha 1}$ con una longitud de onda de 1,5406 Å respectivamente, 1,7889 Å. Aproximadamente 30 mg de las muestras se preparan preferiblemente en un capilar. De preferencia, los barridos se llevan a cabo de 5° a 72° con un tamaño de etapa de 0,02° y un tiempo de integración de 150 s.

DVS:

Las mediciones de sorción de vapor dinámico se obtienen preferiblemente en un sistema SMS DVS Intrinsic. De preferencia, los resultados se obtienen mediante técnicas convencionales como se describe por Rolf Hilfiker "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry" Wiley-VCH Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento). Aproximadamente 2-10 mg de las muestras se pesan preferiblemente en una bandeja de aluminio de 100 µl y se colocan en el incubador de la muestra del instrumento de DVS con una microbalanza. Una velocidad de flujo global de nitrógeno de 200 ml/min (vapor seco y húmedo combinado) se usa preferiblemente para la humidificación. Las isotermas de sorción de vapor de agua se adquieren preferiblemente a 25°C en el intervalo de 0% de humedad relativa a 98% de humedad relativa, principalmente con etapas de 10% de humedad relativa. Para todas las etapas de humedad relativa, se usa preferiblemente una condición de equilibrio de dm/dt ≤ 0,0005% en peso/min, con un tiempo de etapa de humedad relativa mínimo de 10 minutos y un tiempo de la etapa de humedad relativa máximo de 360 minutos, el cual se usa preferiblemente como un tiempo límite si no se ha alcanzado el criterio de dm/dt mencionado anteriormente.

Ejemplo A) Cristalización de la sal interna de clorhidrato

1,25 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x HCl se disuelven en 10 ml de agua. Mediante el uso de amoníaco acuoso concentrado, se ajusta el pH a ~6,8. Después de estar en reposo durante la noche a 4°C, aparecen cristales, los cuales se separan por filtración, se lavan con agua con hielo y se secan con aire. Las aguas madre se concentran para producir producto cristalino adicional.

Ejemplo B) Cristalización de la sal interna del trifluoroacetato

1,41 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA se disuelven en 10 ml de agua. Mediante el uso de amoníaco concentrado, se ajusta el pH a ~6,8. Después de estar en reposo durante la noche a temperatura ambiente, aparecen cristales, los cuales se separan por filtración, se lavan con agua con hielo y se secan con aire. Las aguas madre se concentran para producir producto cristalino adicional.

Ejemplo C) Producción cromatográfica de la sal interna

5,04 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA se disuelven en 100 ml de agua y el pH se ajusta ~ 7,0 con NH3 acuoso al 25%. La disolución se infusiona con la ayuda de una bomba A sobre una columna de RP-HPLC de un sistema de gradiente de 2 bombas (Lichrosorb RP8 (10um) 50x250 mm). Primero, la columna se eluye con agua,

segundo, la purificación cromatográfica del compuesto es por elución con un gradiente de 2-propanol al 15-25% en agua a 20 ml/min en 2 horas. La detección es a 215/254 nm. Las fracciones se colectan y se reúnen. Durante la evaporación de 2-propanol de la sal interna cristalina reunida, precipita ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y se colecta por filtración. Las aguas madre se concentran para producir producto cristalino adicional.

Ejemplo D) Producción de los cristales de la sal interna de una mezcla de co-disolvente

1 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se disuelve en 20 ml de agua/2-propanol 8:2 vol. a 40°C. Después de 2 días a RT (25°C) precipita el compuesto cristalino.

Ejemplo E) Determinación de la estructura de rayos X de la sal interna

Un cristal de la forma cristalina S3 se selecciona para el análisis de rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del compuesto en el estado cristalino sólido muestra que está presente un tetrahidrato con 4 moléculas de acuerdo con la fórmula I por celda unitaria.

fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7 \times 4\ H_2O$
peso molecular	661,25 g/mol
tamaño cristalino	(0,65x0,45x0,08) mm^3
temperatura	298 K
difractómetro	Nonius - CAD4
rayos	Mo K_α
longitud de onda	0,71093 Å
monocromía	grafito
cristal	ortorrómbico
grupo espacial	$P\ 2_1 2_1 2_1$
red	a 9,460(2) Å
	b 13,853(3) Å
	c 25,910(6) Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$

número de moléculas del compuesto de la fórmula I por celda unitaria 4

Ejemplo F) Determinación de la estructura de rayos X del anhidrato

Un cristal de la forma cristalina A1 se selecciona para el análisis de rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del compuesto en el estado sólido cristalino muestra que está presente un anhidrato con 4 moléculas de acuerdo con la fórmula I por celda unitaria.

fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7$
peso molecular	588,67 g/mol
tamaño cristalino	(0,30x0,24x0,24) mm^3
temperatura	298 K
difractómetro	XCalibur - Oxford Diffraction

rayos	Mo K_α
longitud de onda	0,71093 Å
monocromía	grafito
cristal	ortorrómbico
grupo espacial	P 2_1 2_1 2_1
red	a 9,7944(5) Å
	b 15,3877(7) Å
	c 19,5090(2) Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$
número de moléculas del compuesto de la fórmula I por celda unitaria	4

Ejemplo G) Determinación de la estructura de rayos X del dihidrato-monoetanolato

Un cristal de la forma cristalina que representa un ejemplo específico de la forma S2 se selecciona para el análisis de rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del compuesto en el estado sólido cristalino muestra que está presente un dihidrato-monoetanolato con 4 moléculas, de acuerdo con la fórmula I, por celda unitaria.

fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7 \times C_2H_5OH \times 2H_2O$
peso molecular	669,75 g/mol
tamaño cristalino	(0,24x0,16x0,04) mm^3
temperatura	298 K
difractómetro	XCalibur - Oxford Diffraction
rayos	Mo K_α
longitud de onda	0,71093 Å
monocromía	grafito
cristal	ortorrómbico
grupo espacial	P 2_1 2_1 2_1
red	a 9,3212(4) Å
	b 13,7377(7) Å
	c 26,337(2) Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$
número de moléculas del compuesto de la fórmula I por celda unitaria	4

Ejemplo H) Fabricación de la forma cristalina H1

La forma cristalina H1 se obtiene de acuerdo con el siguiente procedimiento: La forma cristalina S2 se disuelve en solución salina al 0,9% hasta que se obtiene una disolución clara con una concentración de 15 mg/ml del compuesto

de la fórmula I. La disolución se almacena a + 5°C con agitación continua durante 4 a 9 semanas, por lo que precipitan pequeños cristales en forma de barra. La difracción de rayos X monocristalina de los cristales obtenidos de esta manera prueban que son la forma cristalina H1.

Ejemplo I) Determinación de la estructura de rayos X de la forma cristalina H1

Un cristal de la forma cristalina H1 se selecciona para el análisis de rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del producto en el estado sólido cristalino muestra que se forma un heptahidrato con 4 ciclopéptidos por unidad cristalina.

fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7 \times 7\ H_2O$
peso molecular	714,81
tamaño cristalino	(0,50x0,24x0,20) mm^3
temperatura	298 K
difractómetro	XCalibur - Oxford Diffraction
rayos	Mo K_α
longitud	0,71093 Å
monocromía	grafito
cristal	ortorrómbico
grupo	P 2_1 2_1 2_1
red	a 8,1349(3) Å
	b 12,9357(4) Å
	c 35,435(10) Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$
moles del compuesto de la fórmula I por celda unitaria	4.

1. Procedimiento para obtener las formas pseudopolimórficas por agitación en mezclas de metanol/agua y etanol/agua

a) Los tetrasolvatos cristalinos de acuerdo con la invención y especialmente las formas cristalinas S1 y S2, pueden obtenerse por conversión de la suspensión de la forma A1 en una mezcla de metanol/agua (70% v:30% v) a 25°C durante un tiempo de agitación de 2 días y una mezcla de etanol/agua (60% v:40% v) a 25°C durante un tiempo de agitación de 18 días, respectivamente. Procedimiento general:

Aproximadamente 500 mg de la forma A1 de cilengitida se dispersan en 5 ml de disolvente a temperatura ambiente. La dispersión se agita durante el tiempo mencionado mediante un agitador magnético y finalmente se filtra.

b) Adicionalmente, los tetrasolvatos cristalinos de acuerdo con la invención y especialmente las formas cristalinas S1 y S2, pueden fabricarse por los experimentos competitivos de conversión de la suspensión, con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) con la forma A1 (1:1) en mezclas de agua/metanol y agua/etanol con diferentes contenidos de alcohol a diferentes temperaturas, respectivamente.

Procedimiento general:

Aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y 20 mg de la forma A1 de cilengitida, se dispersan en 300 µl de una mezcla de agua/alcohol a 0°C o temperatura ambiente (25°C). La dispersión se agita durante 24 h y adicionalmente durante 3 semanas a RT (25°C) (experimento a largo plazo) mediante un agitador magnético y por último se filtra.

En la siguiente tabla se listan las condiciones para los experimentos que conducen al tetrasolvato respectivo de acuerdo con la invención:

i) S1:

Disolvente en la mezcla con agua	0°C durante 1 día	RT durante 1 día	RT durante 3 semanas
Metanol	40-100% v	60-100% v	60-100% v
Agua	ad. 100% v	ad. 100% v	ad. 100% v

ii) S2:

Disolvente en la mezcla con agua	0°C durante 1 día	RT durante 1 día	RT durante 3 semanas
Etanol	20-80% v	40-80% v	40-70% v
Agua	ad. 100% v	ad. 100% v	ad. 100% v

c) En contraste con esto, en las siguientes condiciones, ninguna de las formas pseudopolimórficas podría obtenerse, sino que en vez de esto se forma el anhidrato/ansolvato A1 esencialmente puro.

Aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y 20 mg de la forma A1 de cilengitida se dispersan en 300 µl de una mezcla de agua/alcohol a 50°C. La dispersión se agita durante 24 h mediante un agitador magnético y por último se filtra.

En la siguiente tabla se listan las condiciones para los experimentos que conducen a la forma A1.

Disolvente en la mezcla con agua	50°C durante 1 día
Metanol	90-100% v
Agua	ad. 100% v

Disolvente en la mezcla con agua	50°C durante 1 día
Etanol	90-100% v
Agua	ad. 100% v

Agua “ad. 100% v” significa de preferencia que se adiciona agua a la cantidad especificada anteriormente del disolvente diferente de agua (en el tanto por ciento en volumen (% v)) en una cantidad para hacer 100% v de la mezcla de disolvente/agua respectiva.

2. Procedimiento para obtener la forma S1 mediante experimentos de acondicionamiento bajo una atmósfera de metanol en un desecador

Aproximadamente 1 g de una forma pseudopolimórfica (para el ejemplo S2, S3 o mezclas de éstas) se secan en un desecador encima de gel de sílice. Luego, el material se almacena en un desecador con una atmósfera de vapor de metanol al 100% durante 5 días.

3. Procedimiento para obtener la forma S2 mediante experimentos de acondicionamiento bajo una atmósfera de etanol en un desecador

Aproximadamente 1 g de una forma pseudopolimórfica (para el ejemplo S3, S1 o mezclas de éstas) se secan en un desecador encima de gel de sílice. Luego, el material se almacena en un desecador con una atmósfera de vapor de etanol al 100% durante 5 días.

4. Procedimiento para convertir mezclas polimórficas A1/S3 a S2 mediante agitación en mezclas de etanol/agua

Cilengitida (mezcla del polimorfo A1 y S3, 275,5 g) se suspende en una mezcla de agua desionizada (700 ml) y etanol (700 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 h y luego se enfría a 5°C. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con etanol frío. El secado al vacío durante 72 h a 60°C produce 270 g de cilengitida (forma cristalina S2), EtOH al 3,6%, pureza por HPLC: 99,9%).

5. Fabricación de la forma cristalina A1 mediante conversión por suspensión

La forma A1 de cilengitida puede obtenerse mediante conversión por suspensión a partir de las formas pseudopolimórficas (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) en agua a 25°C. Un aumento en la temperatura (50°C) acelera la conversión a la forma A1.

Aproximadamente 10 g de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) de cilengitida, se dispersan en 50 ml de agua desionizada a temperatura ambiente. La dispersión se agita durante 24 h mediante un agitador magnético y por último se filtra.

6. Fabricación de la forma cristalina A1 mediante conversión por suspensión competitiva

También la forma pura A1 puede fabricarse por experimentos de conversión por suspensión competitiva con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y A1 (1:1) en acetona, acetonitrilo, isopropanol, solución fisiológica de NaCl, tampón fosfato (pH 7,4) y mezclas 1:1 (v:v) de acetona, acetonitrilo, isopropanol con agua a RT (25°C).

Aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y 20 mg de la forma A1 de cilengitida se dispersan en 200-700 µl de disolvente a temperatura ambiente. La dispersión se agita durante 5 días y adicionalmente 26 días (experimento a largo plazo) a RT (25°C) mediante un agitador magnético y por último se filtra.

7. Conversión por suspensión competitiva

Además, la forma A1 puede fabricarse por experimentos de conversión por suspensión competitiva con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y la forma A1 (1:1) en mezclas de agua/metanol y agua/etanol con diferentes contenidos de alcohol a diferentes temperaturas. En la siguiente tabla se listan las condiciones para los experimentos que conducen a la forma pura A1.

Disolvente en la mezcla con agua	0°C durante 1 día	RT durante 1 día	RT durante 3 semanas	50°C durante 1 día
Metanol	0% v	0-50% v	0-40% v	0-70% v
Agua	100% v	ad. 100% v	ad. 100% v	ad. 100% v

Disolvente en la mezcla con agua	0°C durante 1 día	RT durante 1 día	RT durante 3 semanas	50°C durante 1 día
Etanol	0-10% v	0-30% v	0-20% v	0-80% v
Agua	ad. 100% v	ad. 100% v	ad. 100% v	ad. 100% v

Aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo, S1, S2, S3 o mezclas de éstas) y 20 mg de la forma A1 de cilengitida, se dispersan en 300 µl de mezcla de agua/alcohol a 0°C, temperatura ambiente y 50°C. La dispersión se agita durante 24 h y adicionalmente durante 3 semanas a RT (25°C) (experimento a largo plazo) mediante un agitador magnético y por último se filtra.

8. Procedimiento para obtener la forma cristalina S2 que incluye la cristalización de mezclas de etanol/agua

Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA x H_2SO_4 (400 g) se disuelve en agua (1600 ml) a 59°C. El pH se ajusta a pH = 6,8 mediante la adición de amoníaco acuoso (30%). Se adiciona metanol (9600 ml) a la disolución durante un periodo de 3 h. La mezcla obtenida se enfría a 23°C dentro de 3 h y se agita a esta temperatura durante la noche. Luego, la mezcla se enfría a 5°C y se agita otras 2 h. El producto en bruto precipitado se aísla mediante filtración por

succión y se lava con metanol frío. El secado al vacío durante 48 h a 50°C produce 335 g de cilengitida (forma cristalina S2, HPLC: 99,8%). La materia prima (335 g) se disuelve en agua (1507 g) a 58°C. Se adiciona metanol (8040 ml) a la disolución durante un periodo de 3 h. La suspensión formada de esta manera luego se enfría a 23°C dentro de 3 h y se agita a esta temperatura durante la noche. La suspensión después se enfría a 5°C y se agita durante otras 3 h. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con metanol. El secado al vacío durante 48 h a 60°C produce 309 g de cilengitida (forma cristalina S1, HPLC: 99,9%, MeOH al 3,8%, IC: < 0,1% de Cl^-, 0,0007% de TFA y 10,3% de de SO_4^{2-}).

Los 150 g del material obtenido anteriormente se disuelven en agua (600 ml) y etanol (600 ml) a 56°C. La mezcla de enfría a 23°C dentro de 3 h y se agita durante la noche. La mezcla (suspensión) se enfría a 5°C y se agita durante 2 h a esta temperatura. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con agua fría. El secado al vacío durante 48 h a 60°C produce 115,4 g de cilengitida (forma cristalina S2, ≤ metanol al 0,05%, EtOH al 5,3%, IC: < 0,01 % de Cl^-, < 0,0011% de TFA, 0,34% de SO_4^{2-}).

9. Fabricación de la forma cristalina A1 mediante cristalización en agua

Un método preferido y muy eficiente para obtener A1 es mediante cristalización en agua, partiendo de la materia prima de cilengitida tal como se desprende de los procedimientos de fabricación:

Cilengitida en bruto (300 g, ya sea material amorfo, forma S1 (?), forma S2, forma S3 o mezclas de éstas) se disuelven en agua desionizada (1200 ml) a 58°C. La disolución se enfría hasta 23°C dentro de 3 h y se agita a esta temperatura durante la noche. La suspensión después se enfría hasta 5°C y se agita durante 2 h a esta temperatura. El producto se aísla por filtración por succión y se lava con agua desionizada. El secado al vacío durante 48 h a 50°C produce aproximadamente 230 g de cilengitida (forma cristalina A1, < 0,001% de TFA, 0,22% de SO_4^{2-}, 0,06% de amonio, pureza por HPLC de 99%, 0,027% de agua).

10. Experimentos de sorción de vapor dinámico de la forma cristalina S3

Se usa un sistema SMS DVS I para los experimentos de vapor dinámico, considerando la forma cristalina S3. Los resultados se han obtenido mediante técnicas convencionales como se describen en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento). El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra una pérdida de moléculas de agua (aprox. 9% en peso) dentro de la etapa de secado inicial (0% de rh, humedad relativa). Durante el ciclo de adsorción de agua se muestra un conjunto de las moléculas de agua (aprox. 10% en peso) en la red a una rh elevada. En el segundo ciclo de desorción hay una pérdida de esta cantidad de agua. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S3 se exhibe en la figura 29.

11. Experimentos de sorción de vapor dinámico de la forma cristalina S1

Se usa un SMS DVS Intrinsic para los experimentos de vapor dinámico. Los resultados se obtienen mediante las técnicas convencionales como se describen en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento). El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra una pérdida de aproximadamente 8% en peso en el primer ciclo de desorción, el cual es ligeramente inferior que la ganancia en masa de metanol observada en el experimento de sorción de vapor de metanol. Con la adsorción de vapor de agua, se observa un conjunto de las moléculas de agua en la red, con una ganancia en peso máxima de aproximadamente 8% en peso a una rh elevada. En el segundo ciclo de desorción, se observa una pérdida de masa total de aproximadamente 9,9% en peso. Para una cilengitida de dihidrato di-metanolato, el contenido de metanol calculado es igual a 9,3% en peso. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S1 se exhibe en la figura 13.

12. Experimentos de sorción de vapor dinámico de la forma cristalina S2

Se usan un SMS DVS Intrinsic para los experimentos de sorción de vapor dinámico. Los resultados se obtienen mediante técnicas convencionales como se describen en Rolf Hilfiker, “Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y las referencias en ese documento). El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra una pérdida de masa de aproximadamente 6,5% en peso en el primer ciclo de desorción, la cual es menor que la ganancia de masa de etanol observada en el experimento de sorción de vapor de etanol. Con la adsorción de vapor de agua, se observa un conjunto de las moléculas de agua en la red, con una ganancia en peso máxima de aproximadamente 6,4% a una rh elevada. En el segundo ciclo de desorción, se observa una pérdida de masa total de aproximadamente 9,2% en peso. Para un dihidrato di-etanolato de cilengitida, el contenido de etanol calculado es igual a 12,5% en peso. La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S2 se exhibe en la figura 20.

13. Experimentos de acondicionamiento

a)

El acondicionamiento de cilengitida amorfa (abreviada: Cil; cilengitida = Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)) bajo atmósferas de agua-etanol mixtas – que representan diferentes presiones parciales de agua y alcohol (ajustadas con diferentes contenidos de EtOH (% en volumen, %v) en la fase líquida) produjo solvatos que exhiben diferentes estequiometrías con hasta 4 moléculas de agua y hasta 2 moléculas de etanol por molécula de cilengitida. La estequiometrías como se determina por titulación de Karl-Fischer (KF) para la cuantificación de agua y cromatografía de gas del espacio de cabeza (HS-GC) (y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)) para la cuantificación de etanol se representan en la tabla 3. En la tabla también son visibles los puntos que representan las estequiometrías con más de 4 moléculas de agua por molécula de cilengitida. Ya que no hay espacio para más de 4 moléculas de agua en la red cristalina, las cantidades en exceso de más de 4 moléculas de agua representan la humedad adsorbida.

También se compilan en la tabla 3 las modificaciones y los parámetros de red para indexar los difractogramas.

Tabla 3:

Fase líquida de EtOH [% v]	H_2O KF [% p]	EtOH HS-GC [% p]	Σ TG [% p]	Cil	H_2O KF	EtOH HS-GC [mol]	EtOH RMN	PXRD Forma	Parámetros de red a [Å]	b [Å]	c [Å]	V [Å^3]
0	13,1	-	11,7	1	4,9	0,0	-	S3				
1	14,1	0,5	13,2	1	5,4	0,1	-	S3	9,5	26,0	13,9	3416
2,5	12,5	1,2	13,3	1	4,7	0,2	0,2	S3	9,5	26,1	13,9	3431
5	11,3	2,0	12,7	1	4,2	0,3	-	S3	9,5	26,1	13,9	3436
10	9,5	3,2	12,5	1	3,6	0,5	0,5	S2	9,4	26,2	13,9	3438
20	8,4	4,3	13,0	1	3,1	0,6	0,7	S2	9,5	26,3	13,9	3456
50	7,8	6,9	13,7	1	3,0	1,0	1,0	S2	9,4	26,4	13,9	3470
50	6,8	6,2	12,6	1	2,5	0,9	-	S2	9,5	26,5	14,0	3512
70	6,2	6,4	12,4	1	2,3	0,9	-	S2	9,4	26,4	13,9	3479
80	5,9	6,7	12,8	1	2,2	1,0	-	S2	9,5	26,5	13,9	3492
85	4,1	9,1	12,9	1	1,5	1,3	-	S2				
90	1,7	12,5	13,8	1	0,6	1,9	-	S2	9,3	26,6	14,7	3636
90	1,2	12,5	13,6	1	0,5	1,9	-	S2				
95	0,4	13,1	13,7	1	0,2	1,9	-	S2				
100	0,7	13,6	14,0	1	0,3	2,0	2,0	S2	9,3	26,6	14,7	3648

En la tabla 3 se muestra que hay una transición de flotación de la forma de hidrato S3 en la mezcla de agua-etanol o en la forma de solvato de etanol sin agua S2 con un aumento de la presión de vapor de etanol. De acuerdo con los datos de rayos X obtenidos de los solvatos respectivos, todos los solvatos (incluyendo los hidratos) tienen parámetros de red similares, lo que aumenta sólo ligera y continuamente con el conjunto de las moléculas de etanol.

b)

El acondicionamiento de cilengitida amorfa (abreviada: Cil; cilengitida = Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) bajo atmósfera de metanol produjo un solvato con 2 moléculas de metanol por molécula de cilengitida.

Fase líquida de MeOH [% v]	H_2O	MeOH	Σ	Cil	H_2O	EtOH	PXRD	Parámetros de red			
	KF	HS-GC	TG		KF	HS-GC		a	b	c	V
	[% p]	[% p]	[% p]		[mol]		Forma	[Å]	[Å]	[Å]	[$Å^3$]
100	0,3	10,0	10,4	1	0,1	2,1	S1	9,5	25,9	13,9	3407

REIVINDICACIONES

1. Material sólido de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (I)

en el que el material sólido comprende una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, caracterizado porque tiene una celda unitaria con los parámetros de red:

a = 9,5 ± 0,5 Å,

b = 23. 0 ± 5,0 Å, y

c = 14,7 ± 1,0 Å.

en el que la celda unitaria es monoclínica u ortorrómbica.

2. Material sólido según la reivindicación 1, en el que consiste esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, caracterizado porque tiene una celda unitaria con los parámetros de red:

a = 9,5 ± 0,5 Å,

b = 23. 0 ± 5,0 Å, y

c = 14,7 ± 1,0 Å

en el que la celda unitaria es monoclínica u ortorrómbica.

3. Material sólido según la reivindicación 1 y/o 2, en el que la una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I se selecciona de anhidratos, ansolvatos y solvatos.

4. Material sólido según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que los solvatos se seleccionan de hidratos, metanolatos y etanolatos y/o solvatos de agua-metanol mixtos, solvatos de agua-etanol mixtos, solvatos de agua-metanol-etanol mixtos; y sus mezclas.

5. Material sólido según una o más de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de trastornos.

6. Material sólido según una o más de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de trastornos, seleccionados de trastornos cancerosos.

7. Material sólido según la reivindicación 6, en el que los trastornos cancerosos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer de próstata, y metástasis de los mismos.

8. Uso de un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos.

9. Uso según la reivindicación 8, en el que los trastornos se seleccionan de los trastornos según las reivindicaciones 6 y/o 7.

10. Procedimiento para la fabricación de un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que comprende poner en contacto un compuesto según la fórmula I con un disolvente o mezcla de disolventes, de preferencia un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y aislar el material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 obtenido por tal contacto del disolvente o mezcla de disolventes.

11. Procedimiento para la fabricación de un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

a) poner en contacto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal de adición de base y/o adición de ácido del mismo con un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico

b) precipitar y/o cristalizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en un disolvente o mezcla de disolventes polar y/o prótico, y

c) aislar opcionalmente un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 y/u 11, en el que tal contacto y/o la etapa a), b) y/o c) se realiza a un valor de pH en el intervalo de 5,5 a 8.

13. Procedimiento según la reivindicación 10 y/u 11, en el que tal contacto y/o la etapa a), b) y/o c) se realiza en condiciones aproximadamente isoeléctricas.

14. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 10 a 13, en el que tal contacto y/o la etapa a), b) y/o c) se realiza en un intervalo de temperatura entre -50°C y +200°C.

15. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el disolvente o mezcla de disolventes de tal contacto y/o etapa a), b) y/o c) se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol y etanol, y mezclas de los mismos.

16. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 11 a 15, para la fabricación de un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente o mezcla de disolventes de la etapa a), b) y/o c) comprende:

i) del 5 al% en peso de al menos un alcohol, seleccionado del grupo que consiste en metanol y etanol, y

ii) del 10 al 95% en peso de agua.

17. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 11 a 15, para la fabricación de un material sólido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente de la etapa a), b) y/o c) consiste esencialmente en agua, metanol y etanol.

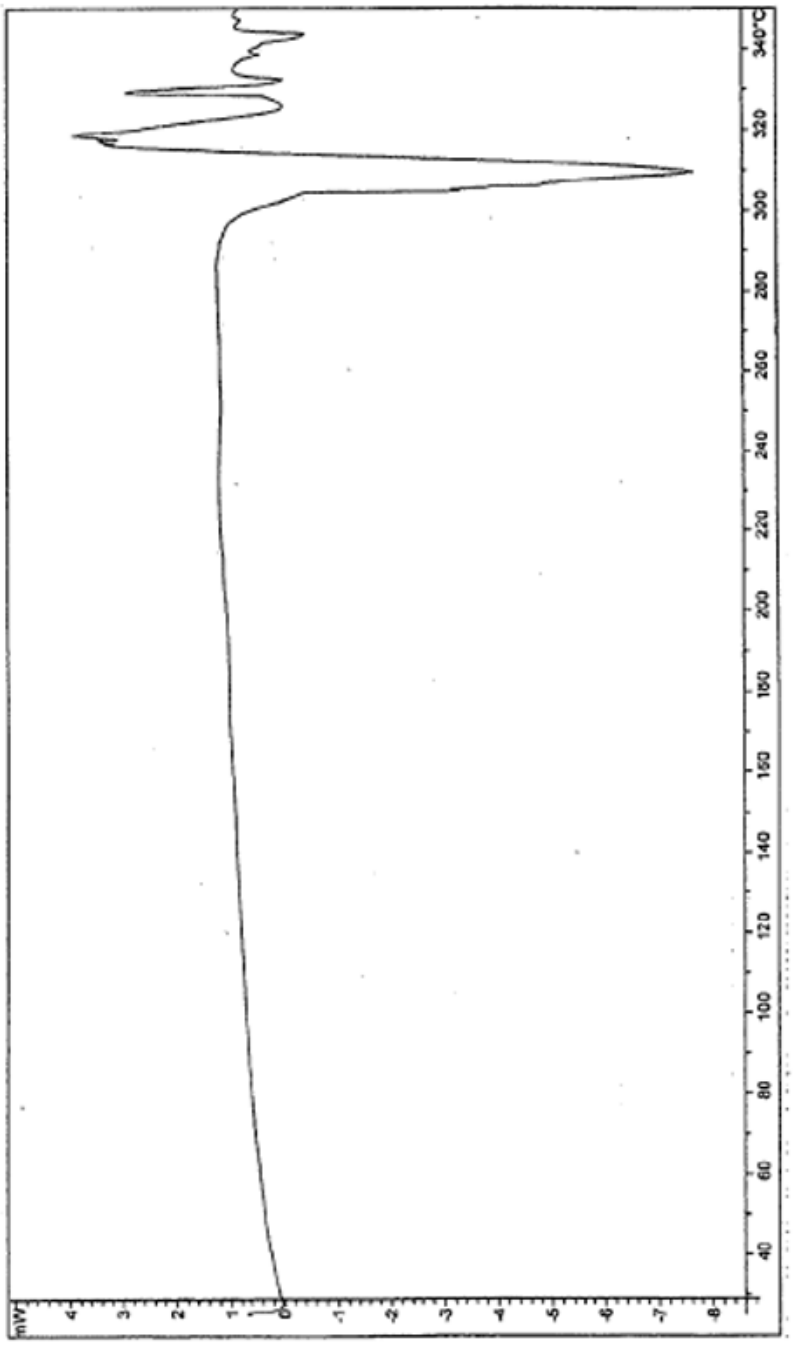
18. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 11 a 15 y 17, para la fabricación de un material sólido que consiste esencialmente en un anhidrato según una o más de las reivindicaciones 2 y 3, en el que las etapas a), b) y/o c) se realizan a una temperatura mayor de +60°C.

19. Material sólido de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (I)

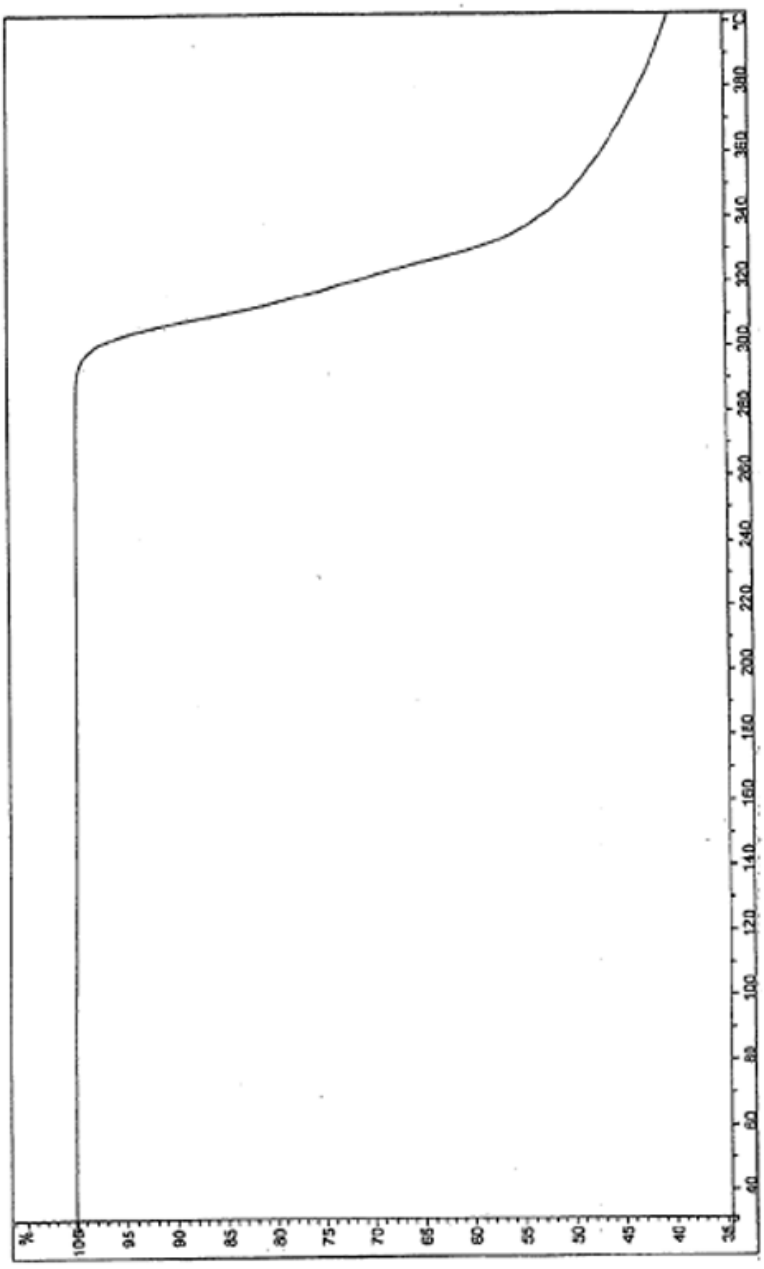
en el que la forma comprende una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula I, obtenida mediante un procedimiento según una o más de las reivindicaciones 10 a 18.

Figura 1



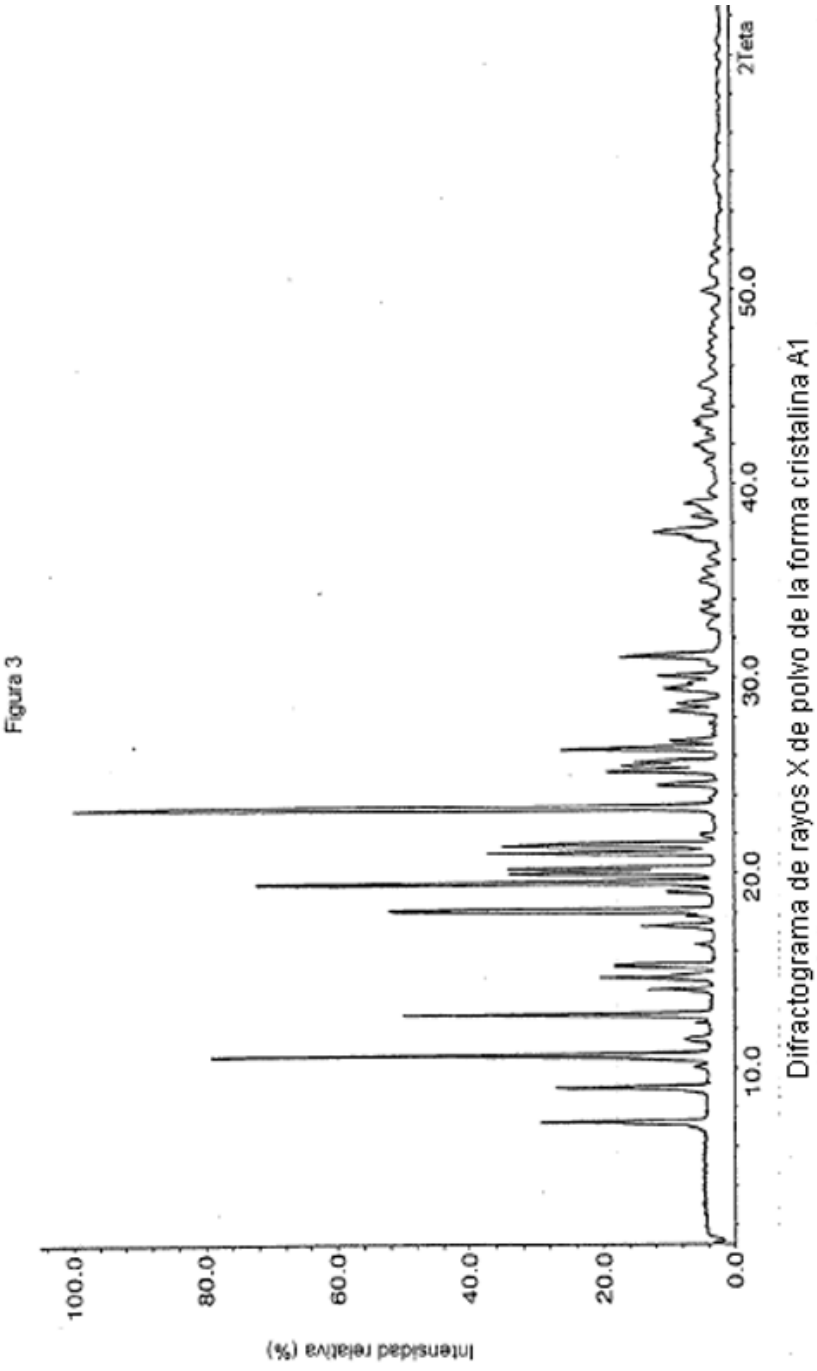
Barrido DSC de la forma A1 (Mettler-Toledo DSC 821,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 2



Barrido TGA de la forma A1 (Mettler-Toledo TGA 851,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 3



Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina A1

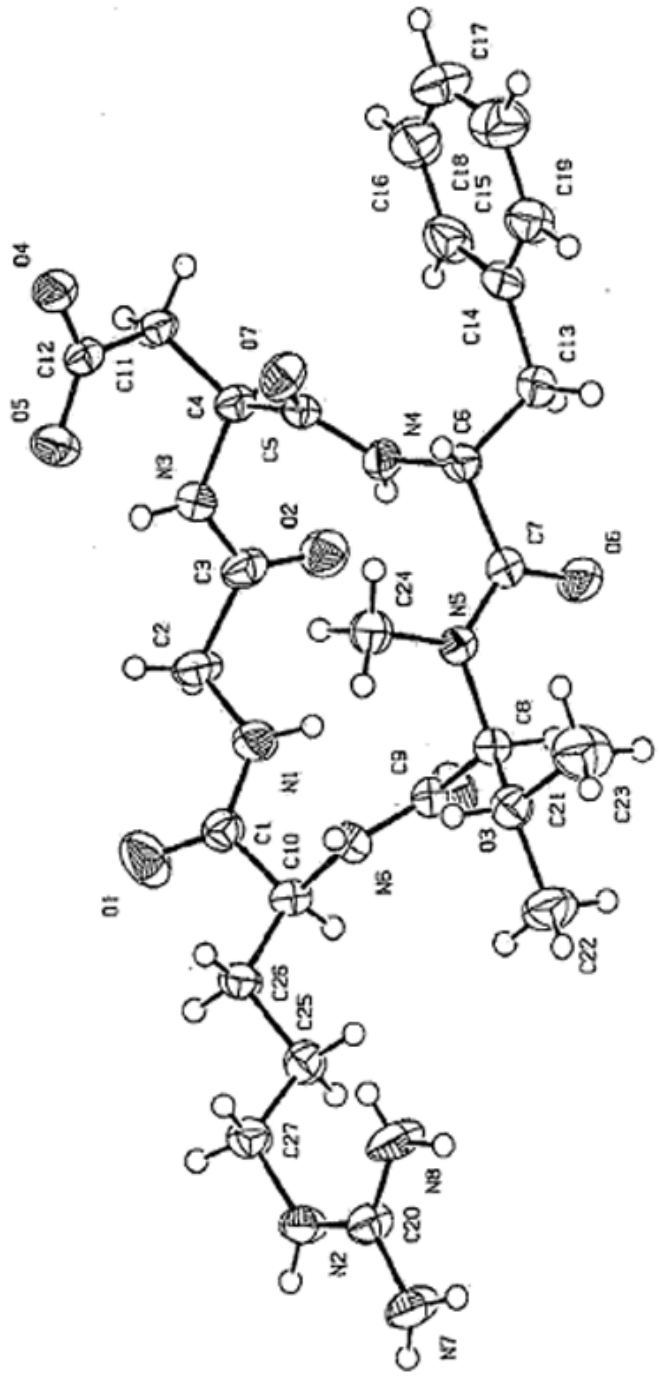


Figura 4

Estructura monocristalina de la forma A1

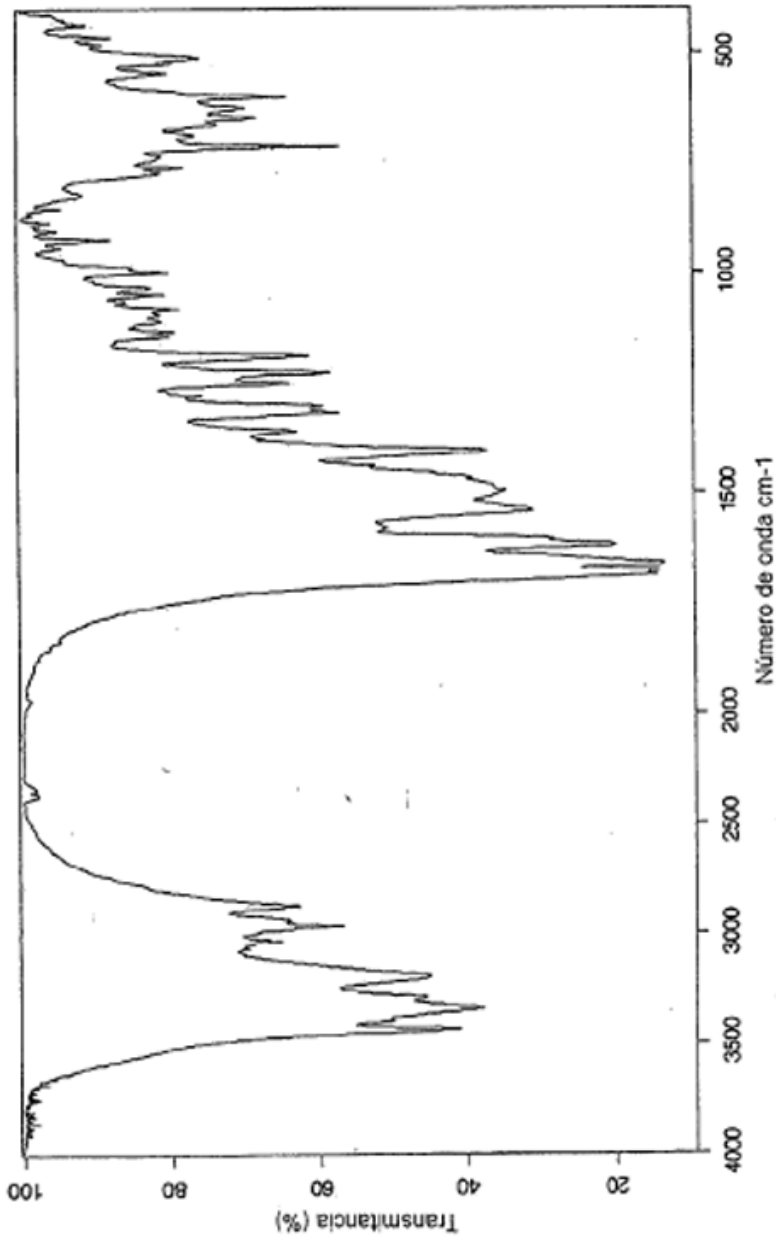
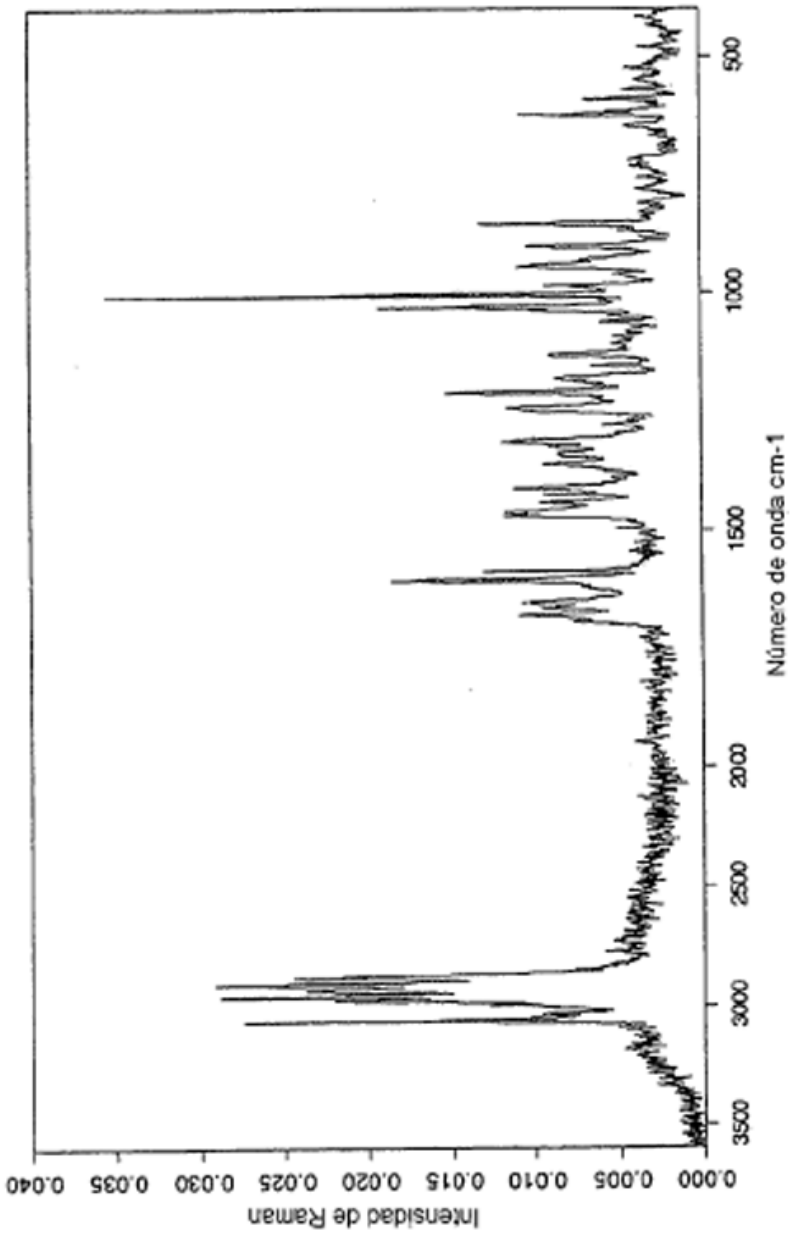


Figura 5

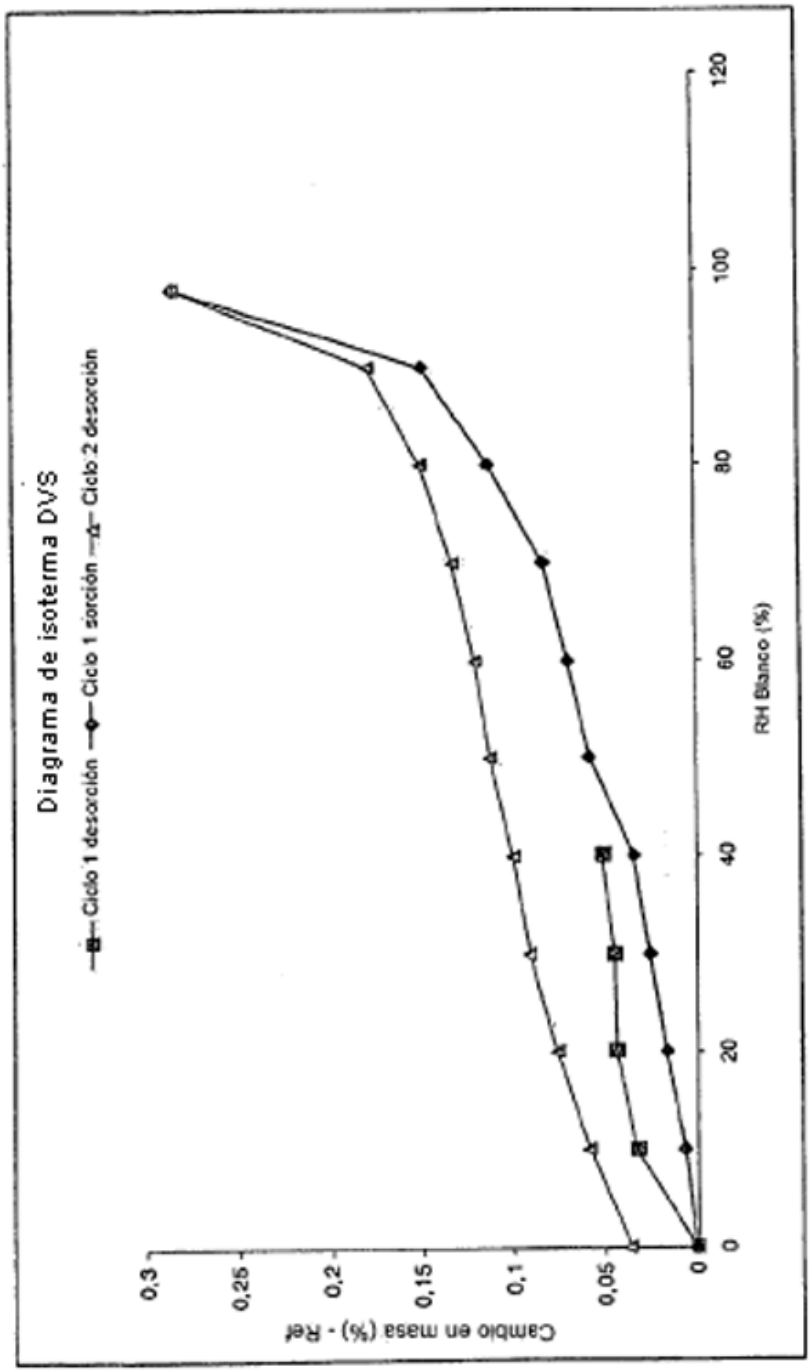
Espectro FT-IR de la forma A1

Figura 6



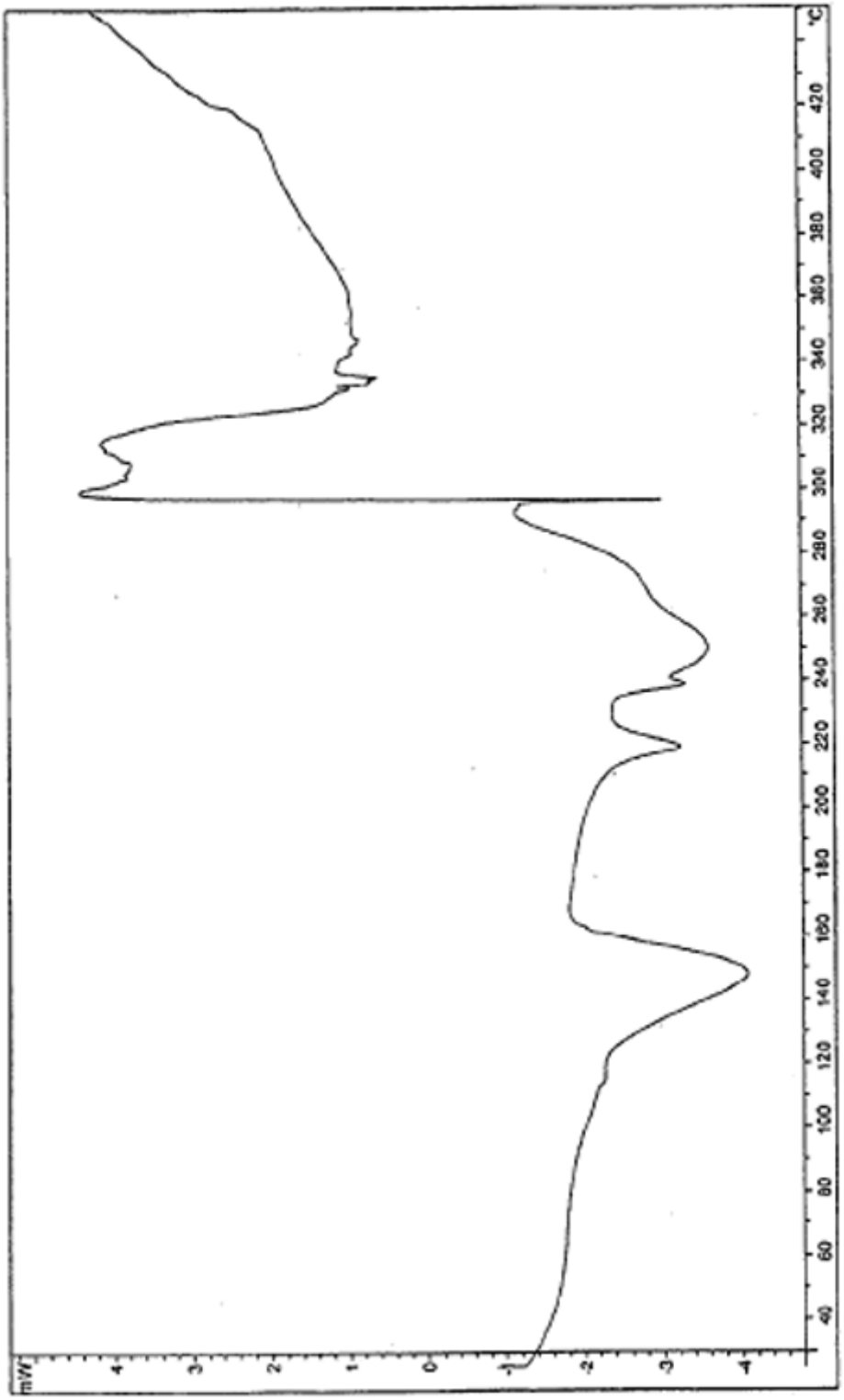
Espectro de FT-Raman de la forma A1

Figura 7



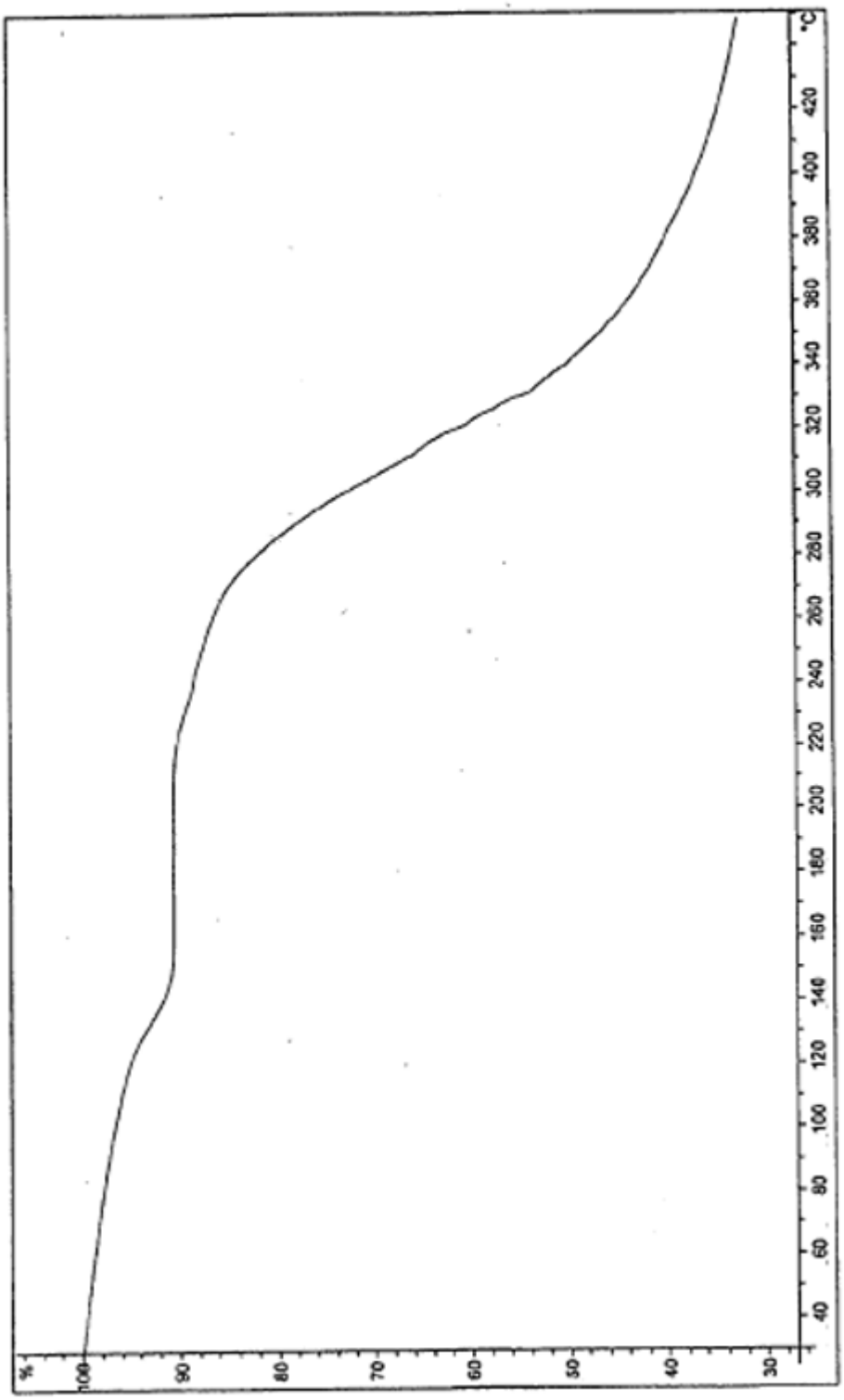
Isoterma de sorción de vapor de agua (25ºC) de la forma A1 (SMS DVS Intrinsic)

Figura 8



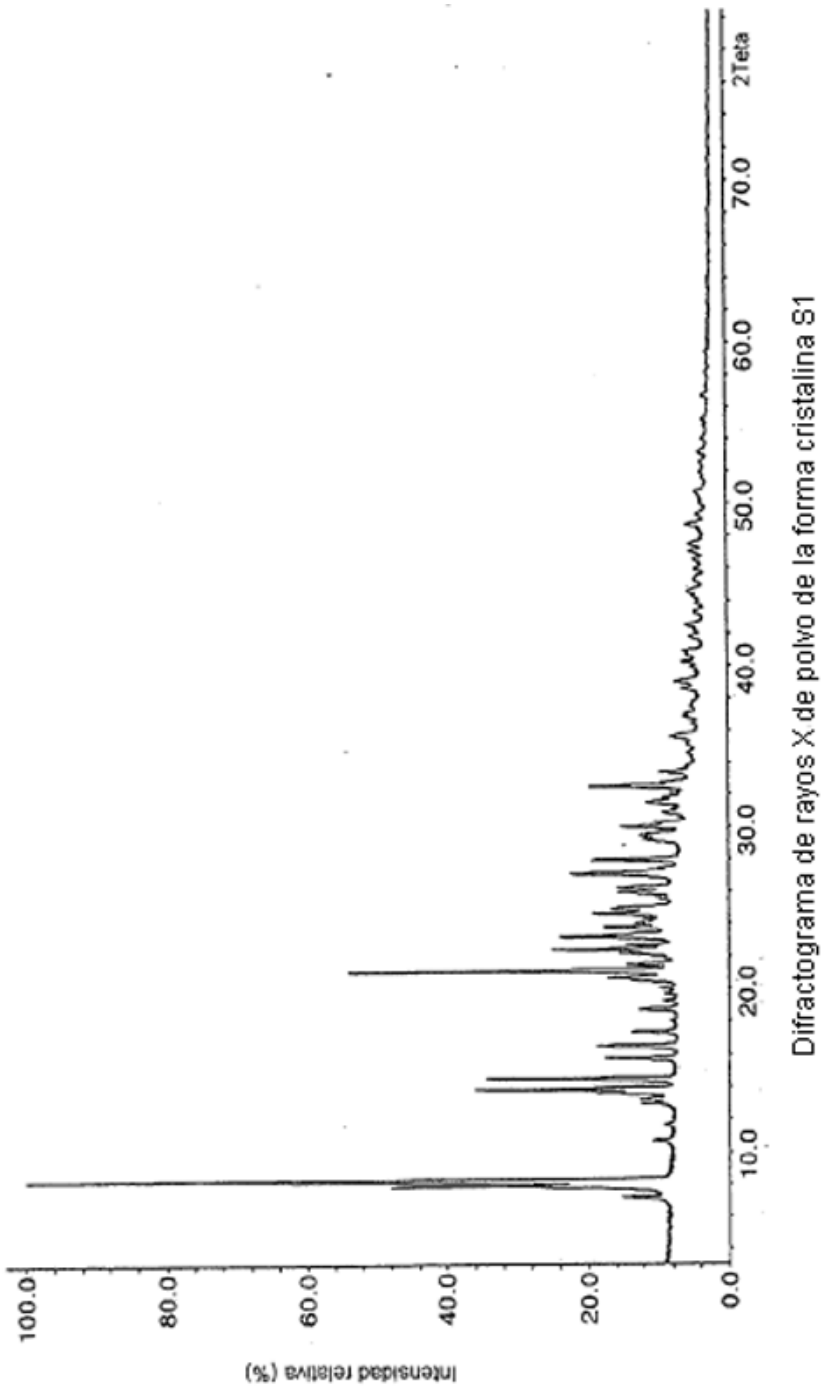
Barrido DSC de la forma S1 (Mettler-Toledo DSC 821,5 K/min, gas de purgade nitrógeno 50 ml/min)

Figura 9



Barrido TGA de la forma S1 (Mettler-Toledo TGA851,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 10



Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S1

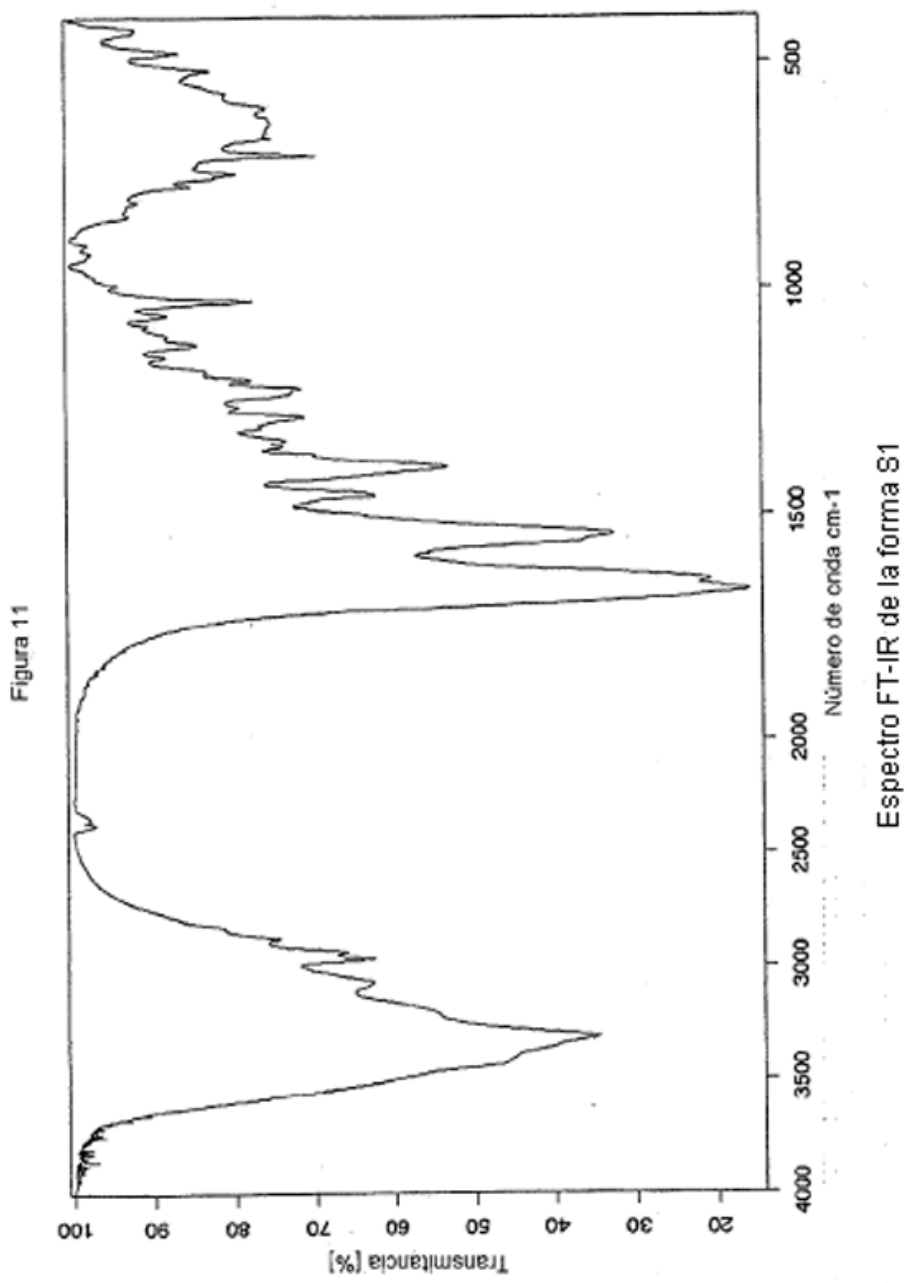
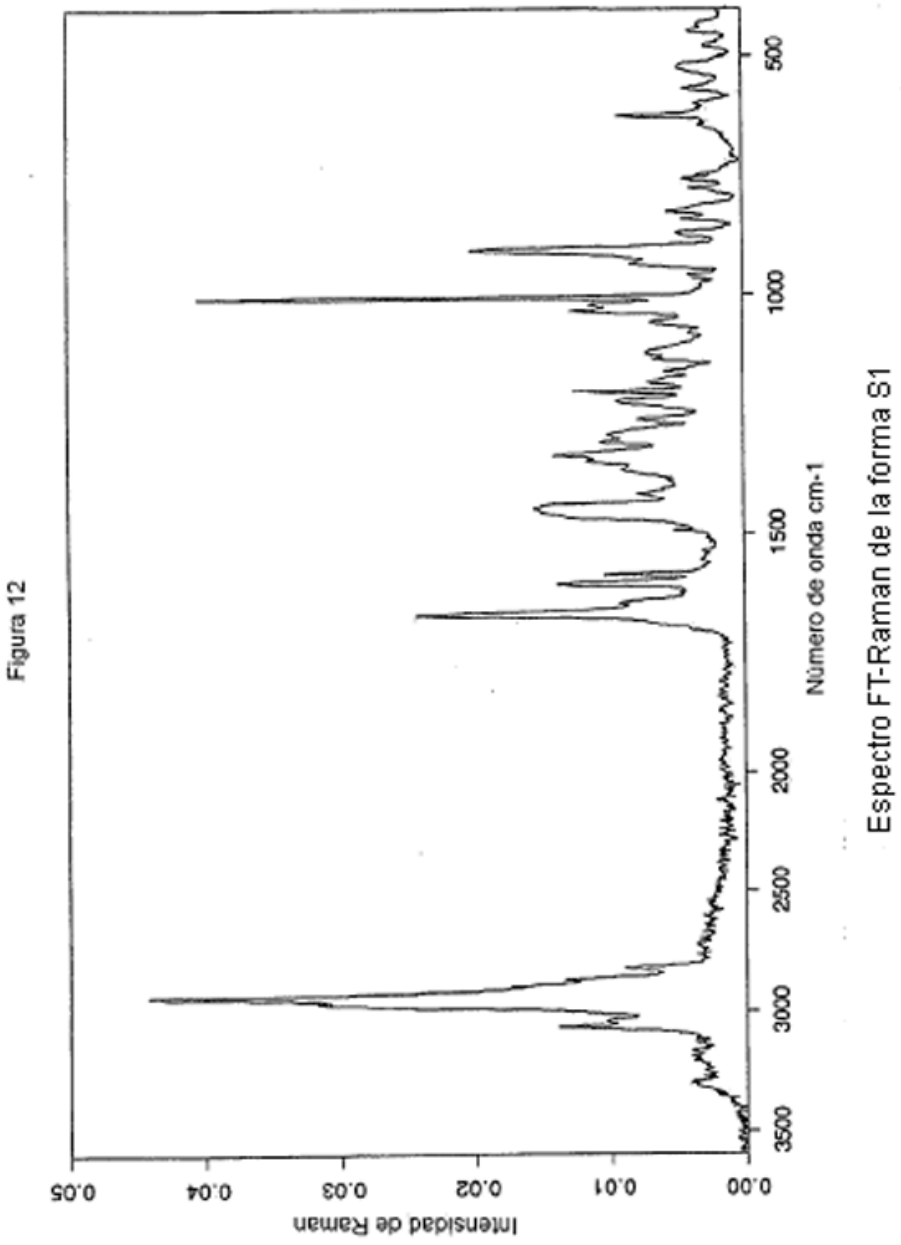


Figura 11

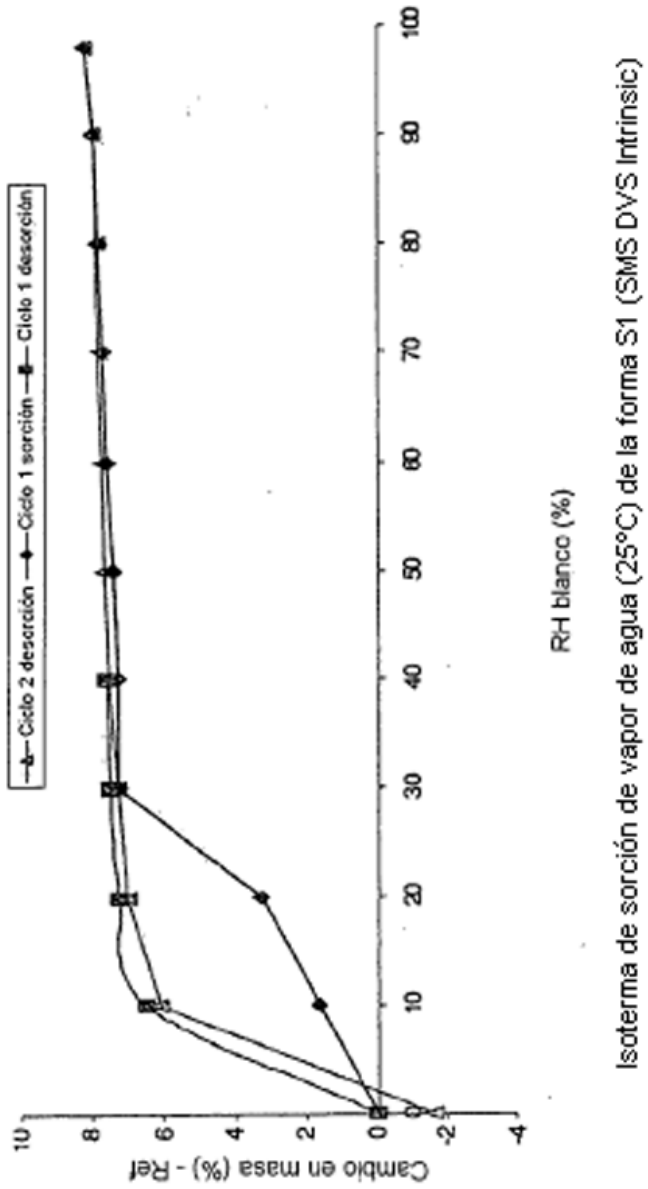
Espectro FT-IR de la forma S1

Figura 12



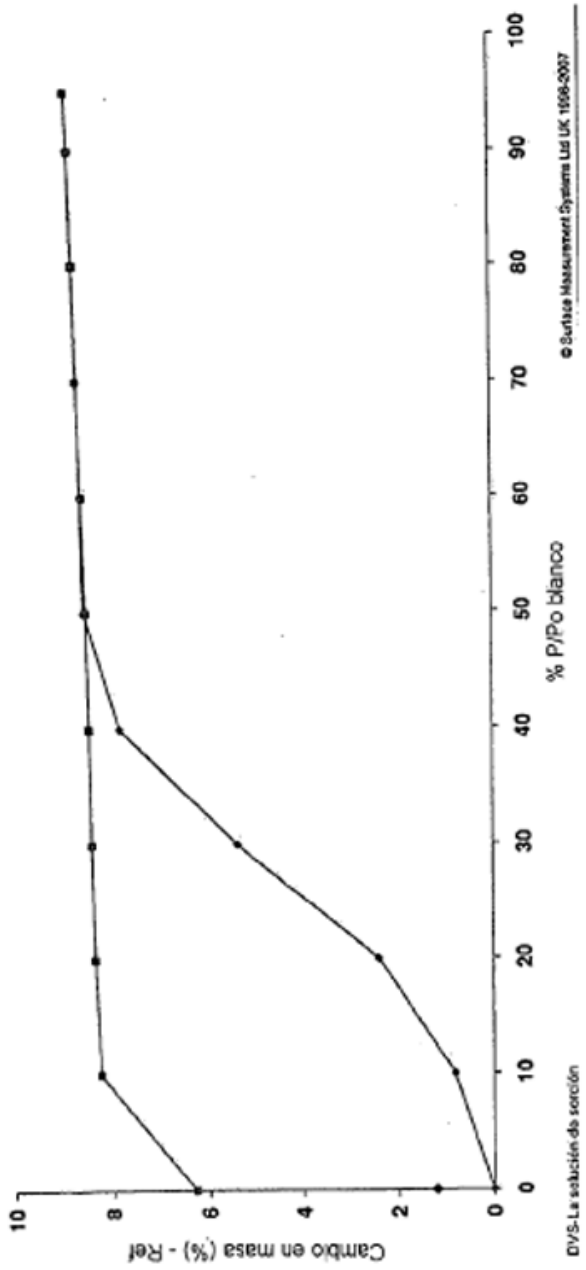
Espectro FT-Raman de la forma S1

Figura 13



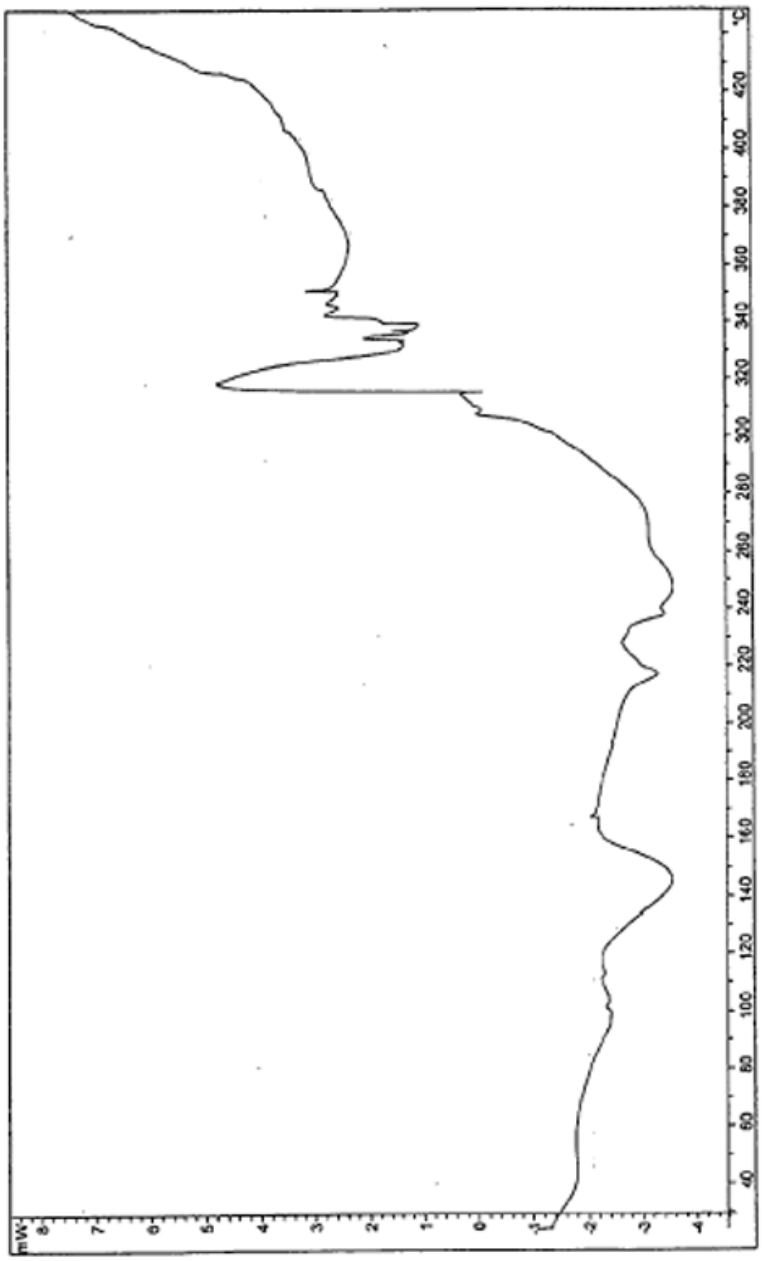
Isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S1 (SMS DVS Intrinsic)

Figura 14



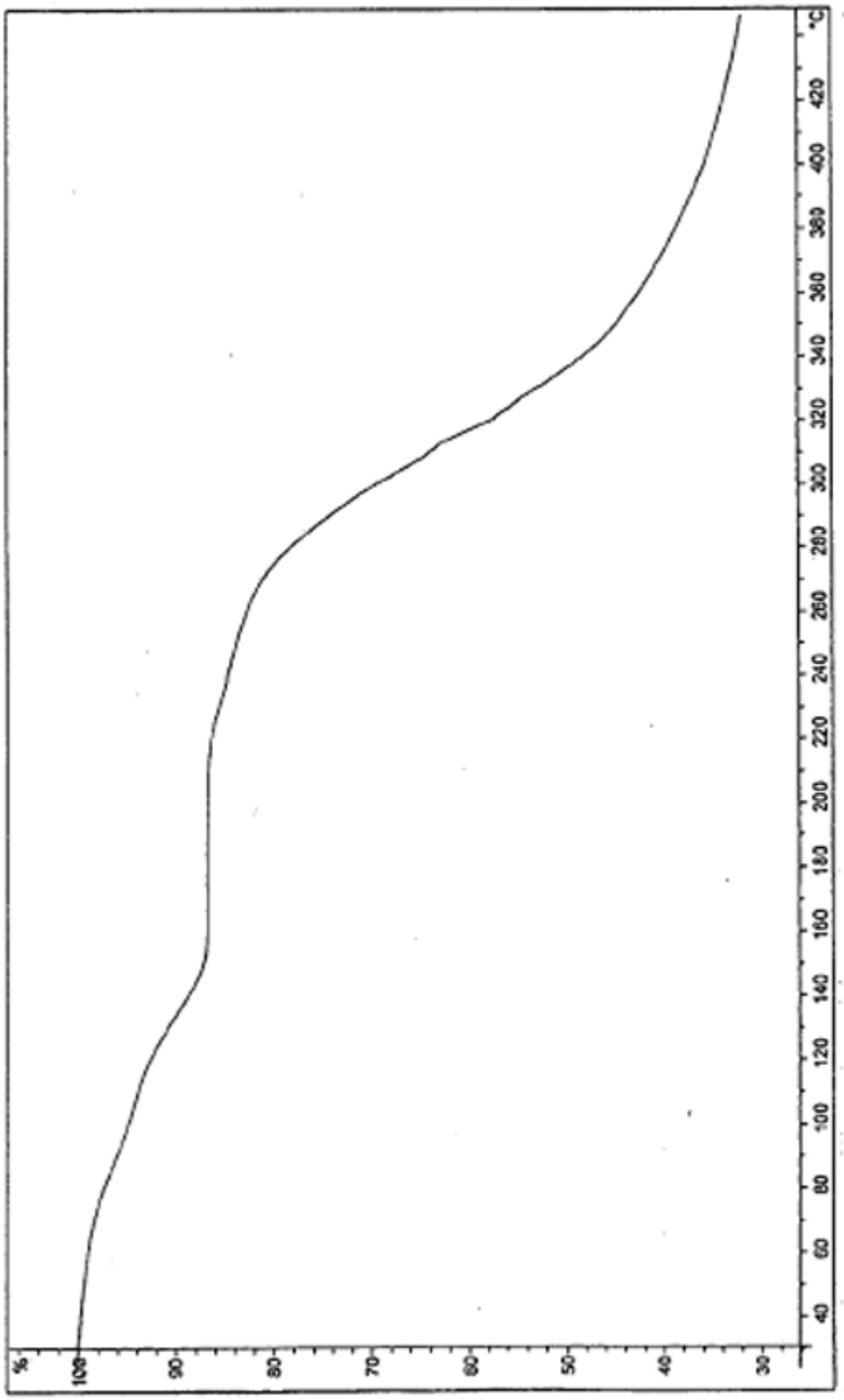
Isoterma de sorción de vapor de metanol (25°C) de una forma hidratada a la forma S1 (SMS DVS Advantage)

Figura 15



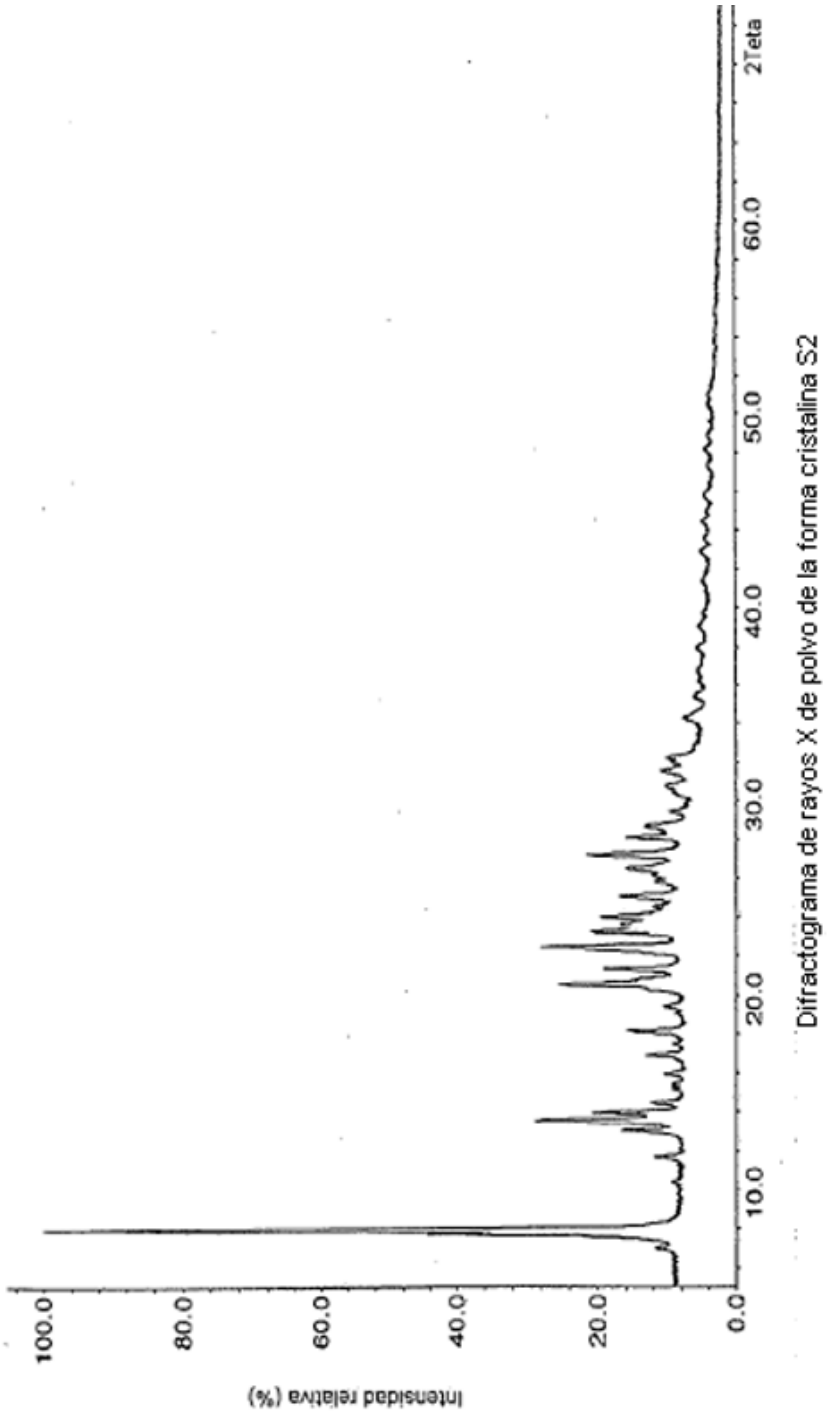
Barrido DSC de la forma S2 (Mettler-Toledo DSC 821,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 16



Barrido TGA de la forma S2 (Mettler-Toledo TGA 851,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 17



Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S2

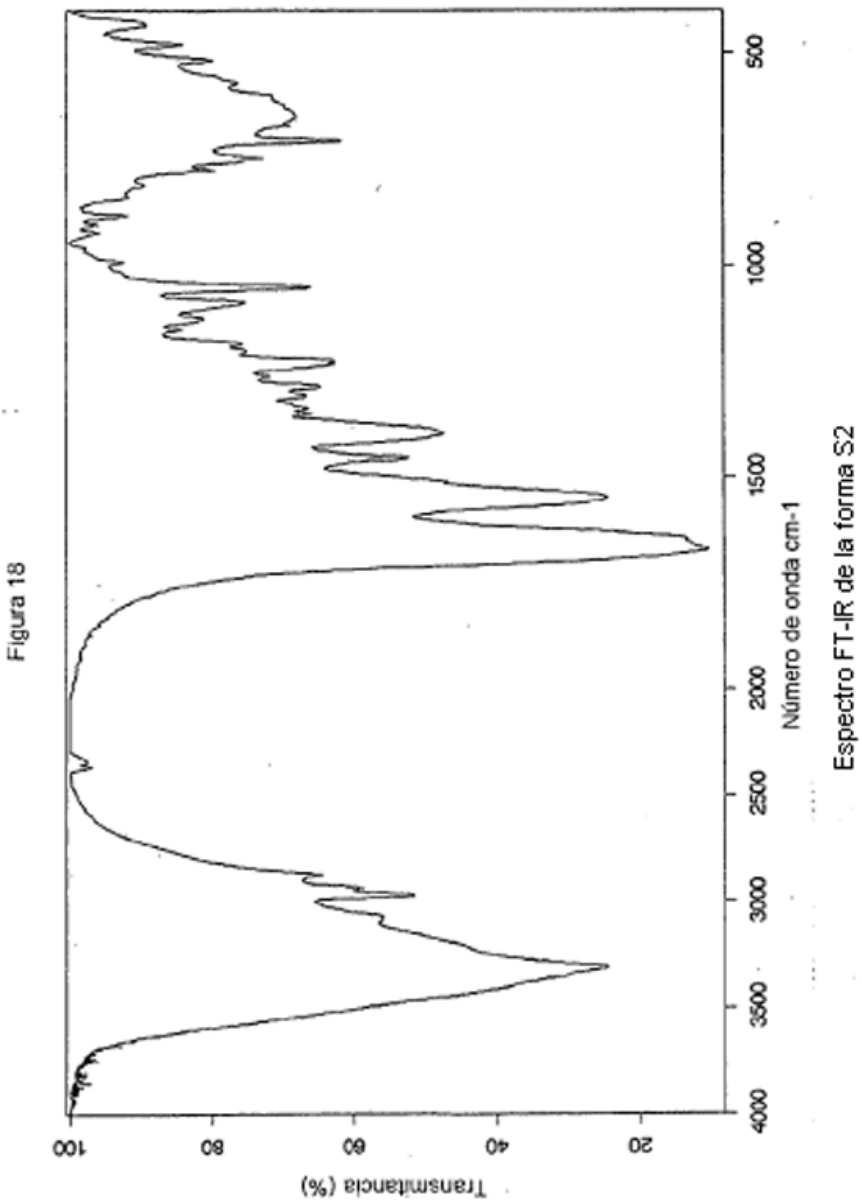


Figura 18

Espectro FT-IR de la forma S2

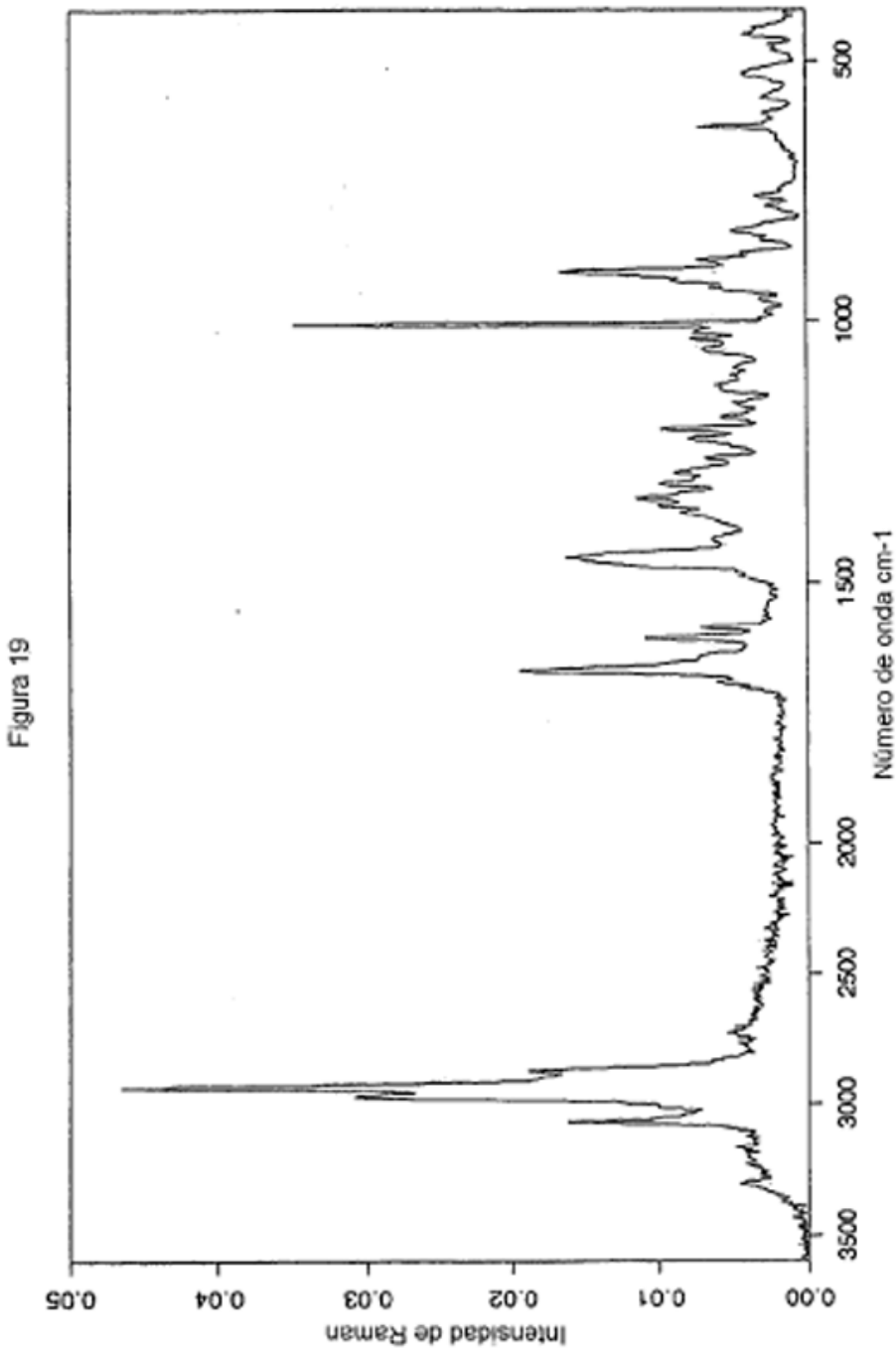
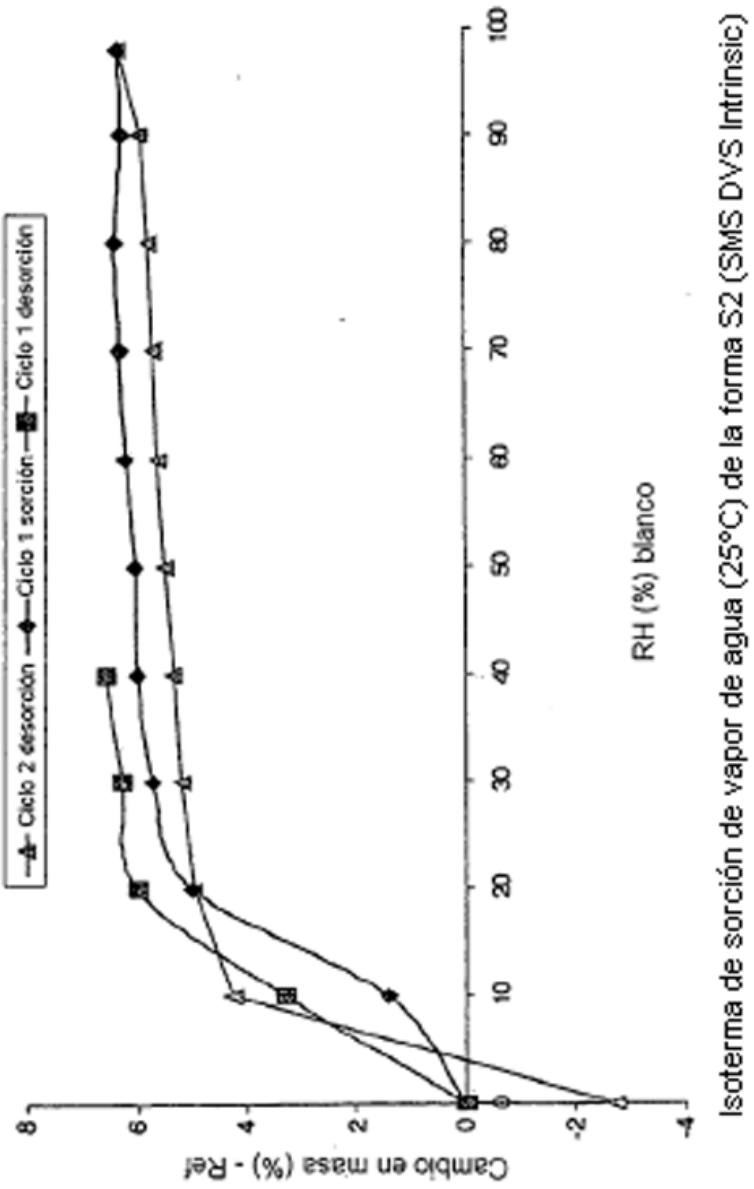


Figura 19

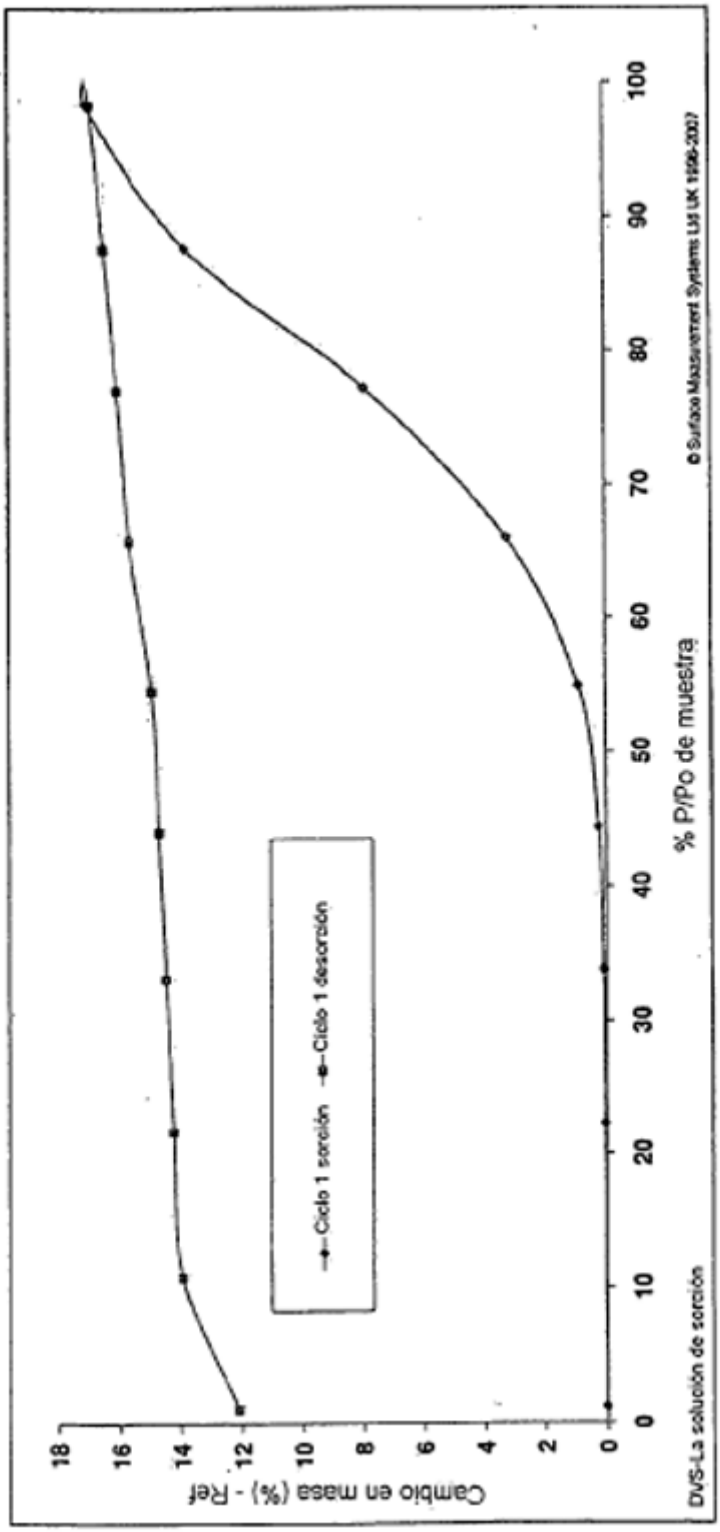
Espectro FT-Raman de la forma S2

Figura 20



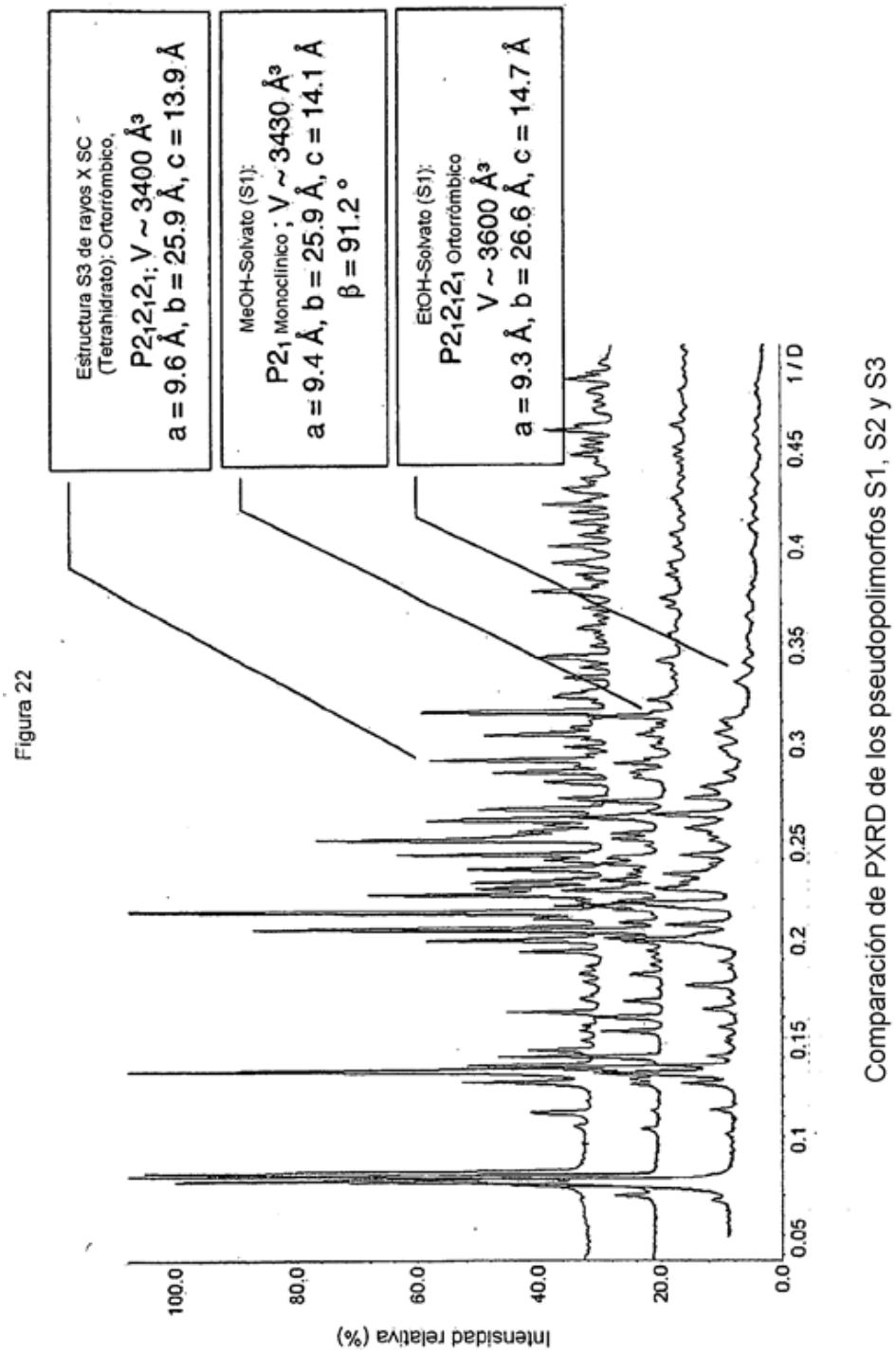
Isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma S2 (SMS DVS Intrinsic)

Figura 21



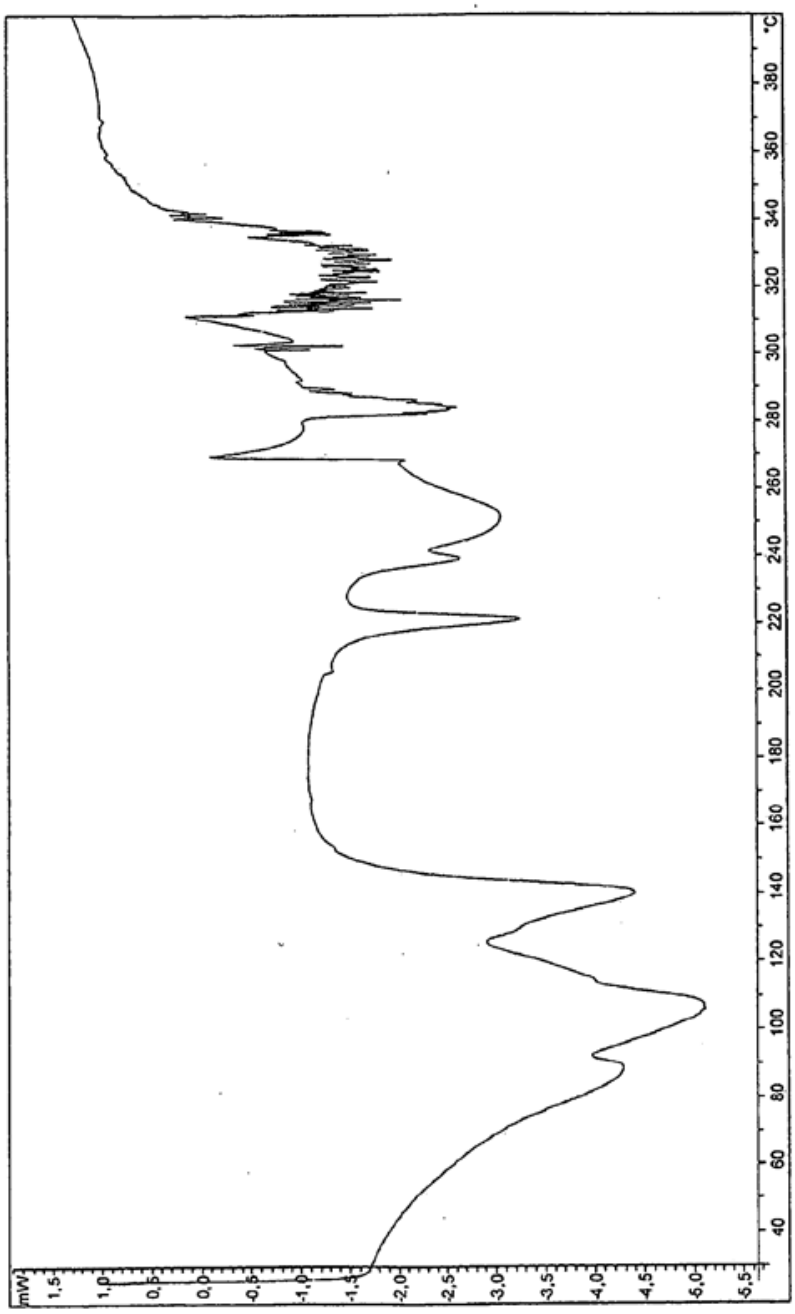
Isoterma de sorción de vapor de etanol (25°C) de una forma hidratada a la forma S2 (SMS DVS Advantage)

Figura 22



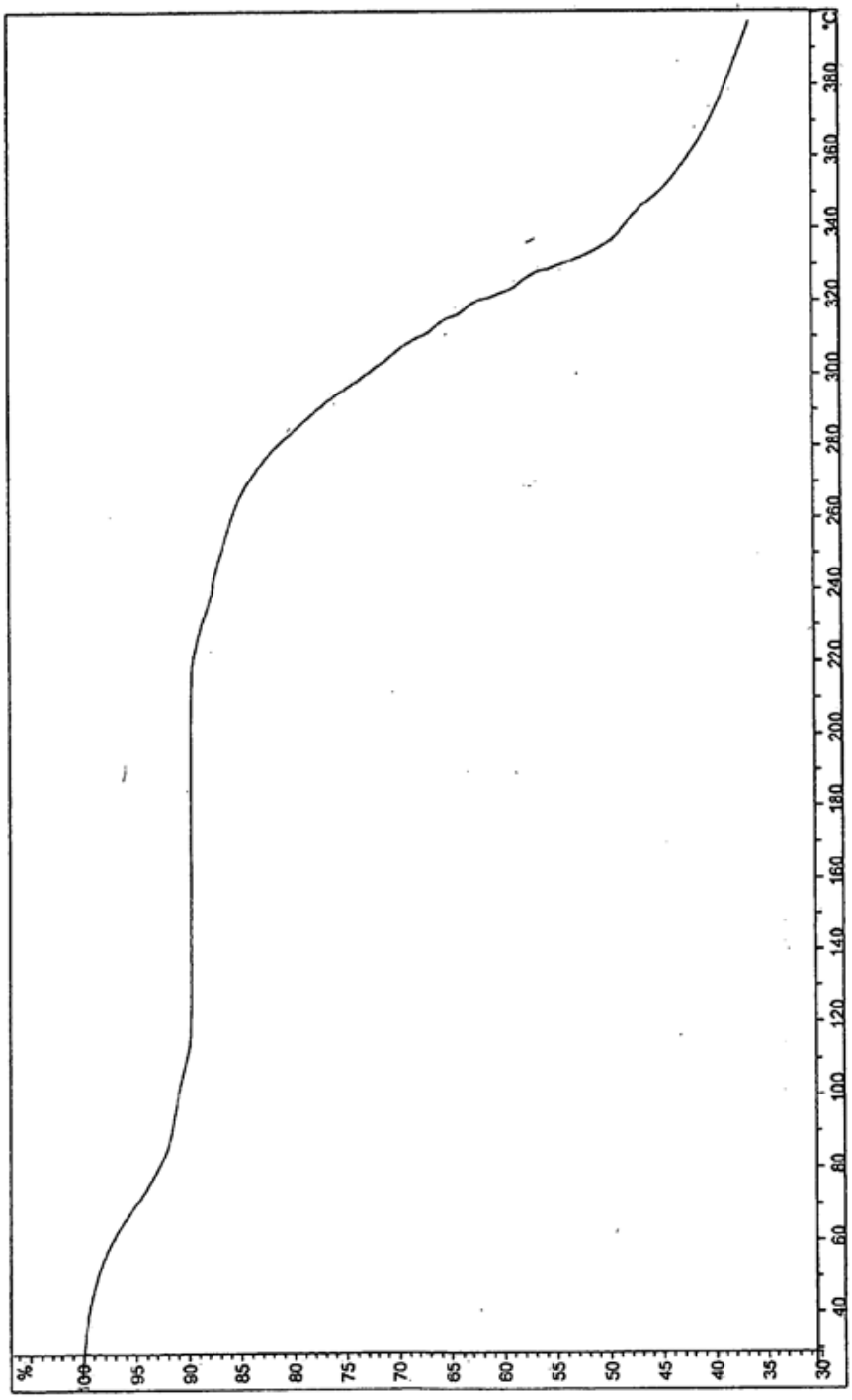
Comparación de PXRD de los pseudopolimorfos S1, S2 y S3

Figura 23



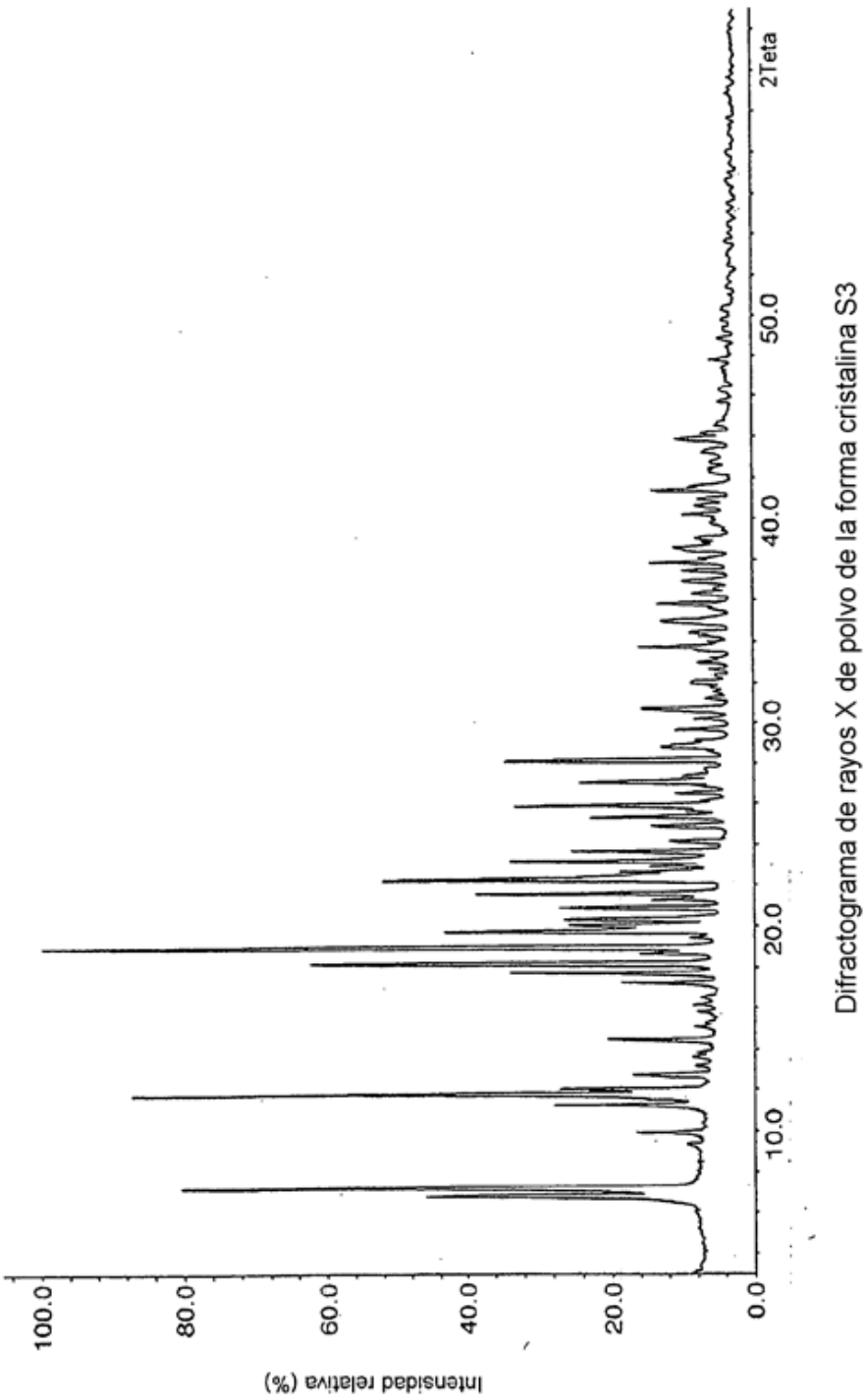
Barrido DSC de la forma S3 (Mettler-Toledo DSC 821,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 24



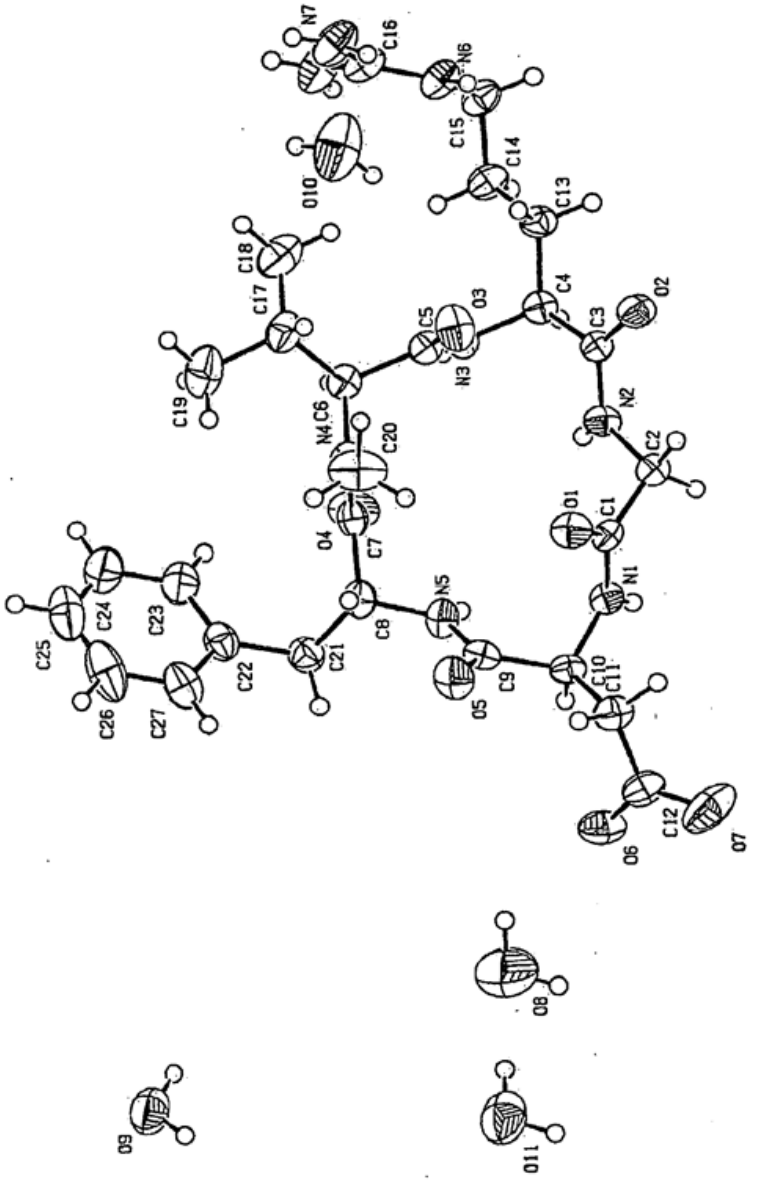
Barrido TGA de la forma S3 (Mettler-Toledo TGA 851,5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

Figura 25



Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S3

Figura 26



Estructura monocristalina de la forma S3

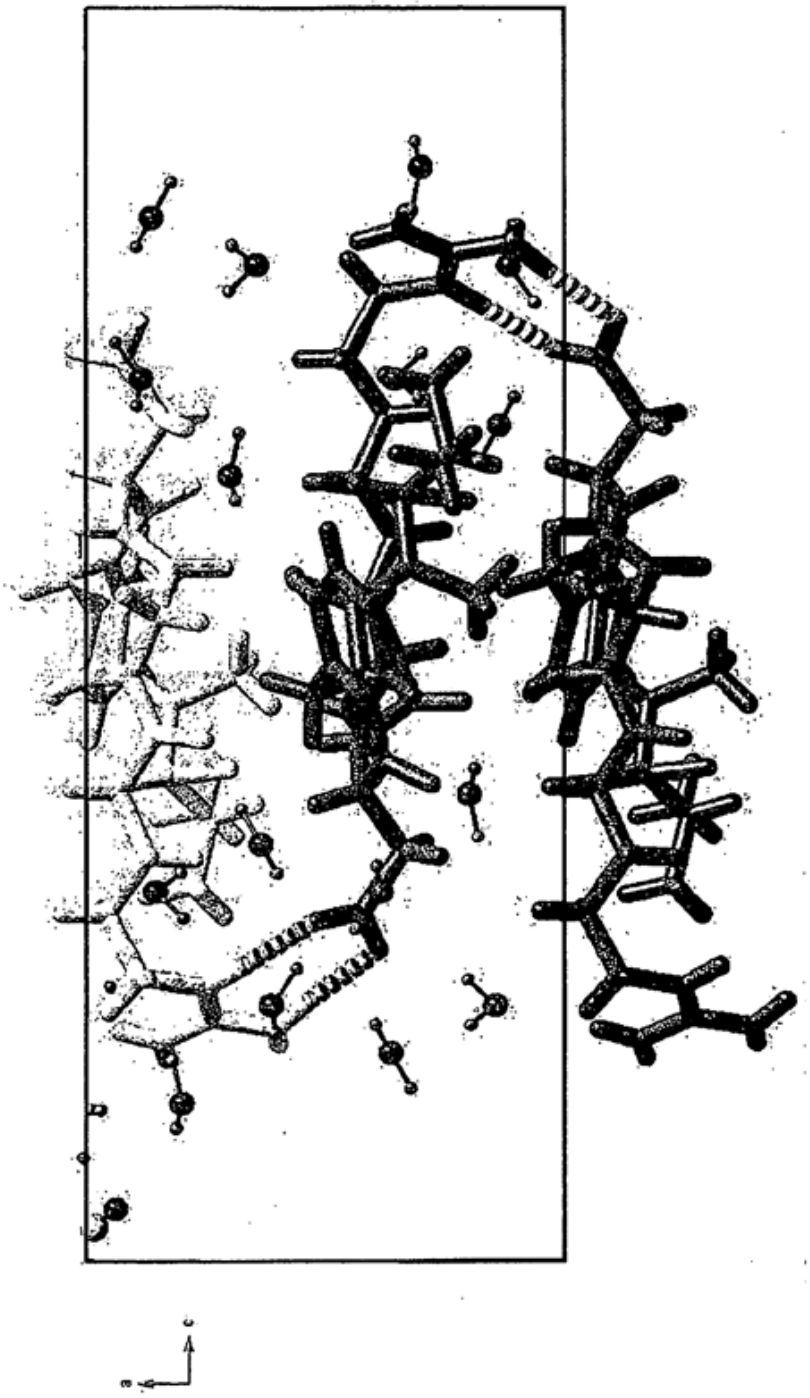


Figura 26a

Formación de cadena en zig-zag de las moléculas de cilengitida en la red de la forma S3

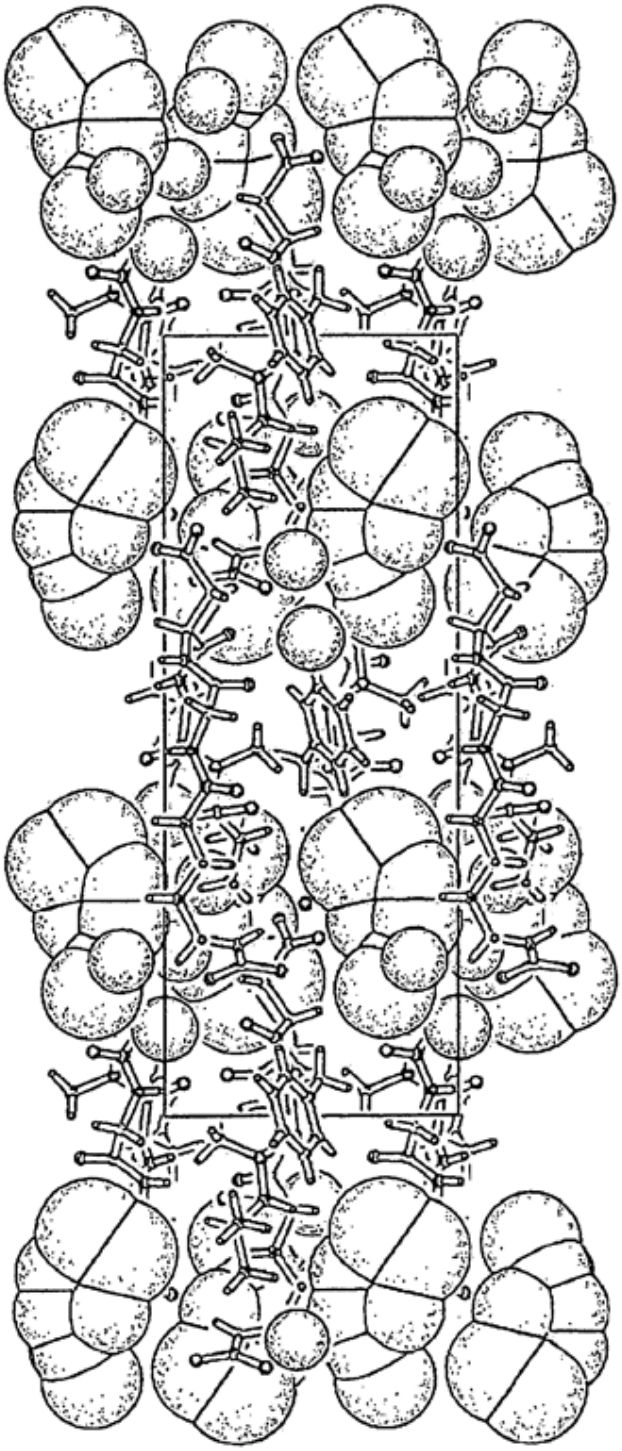


Figura 26b

Estructura cristalina con huecos (verdes) entre las moléculas API de cilengitida, forma S3

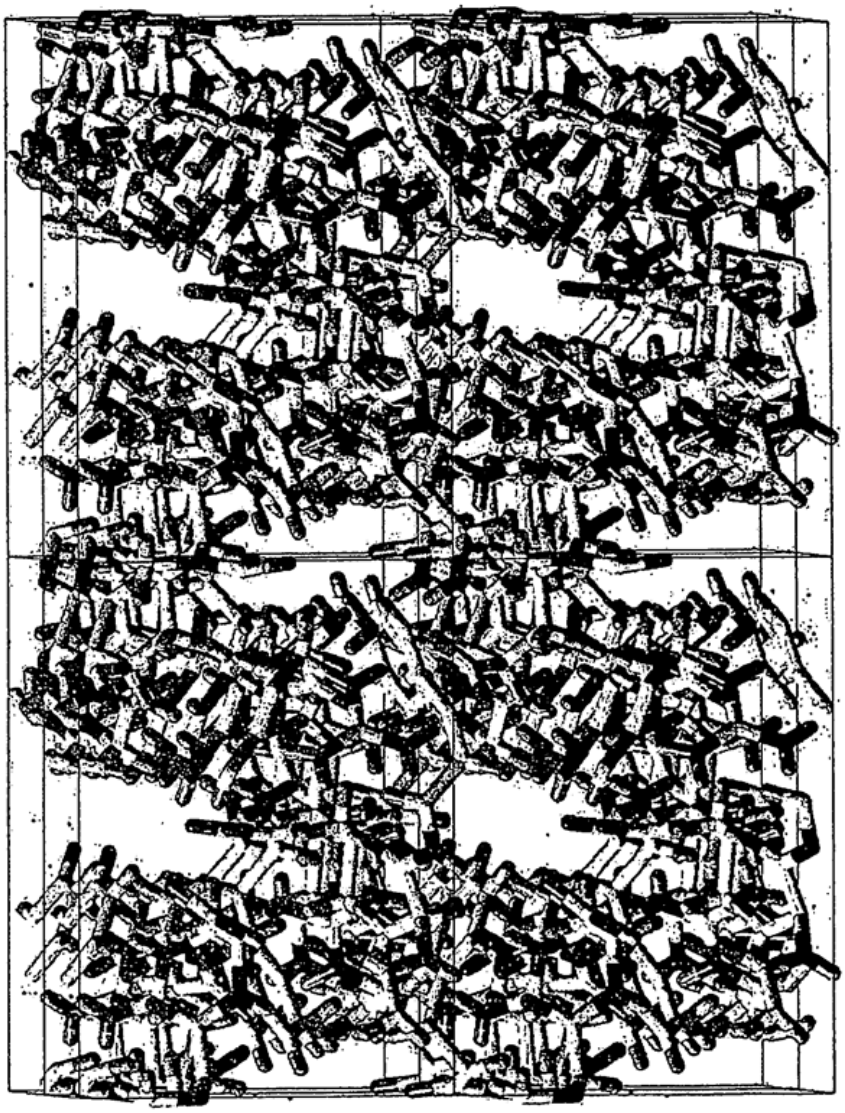


Figura 26c

Estructura de huecos en la red cristalina de cilengitida, forma S3

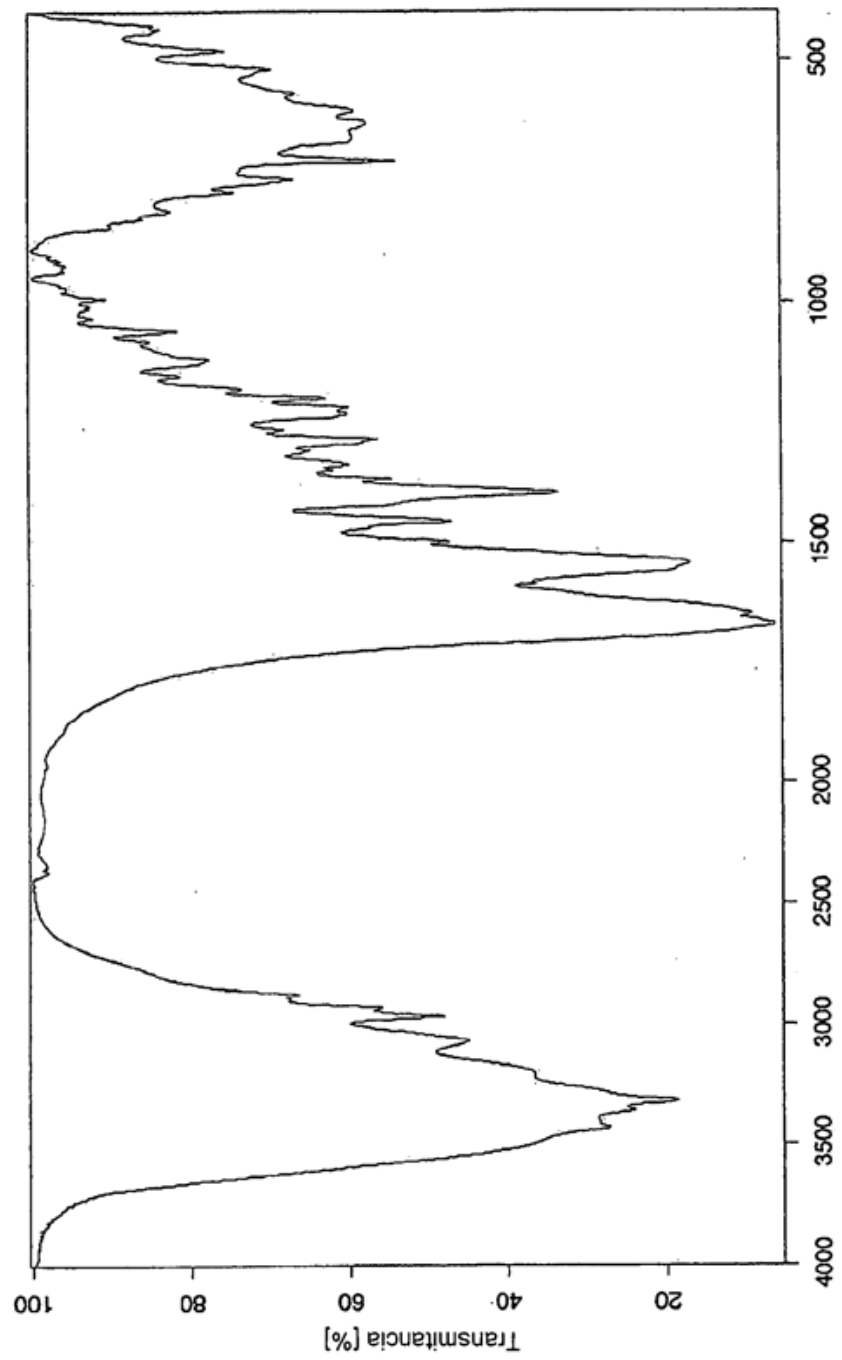
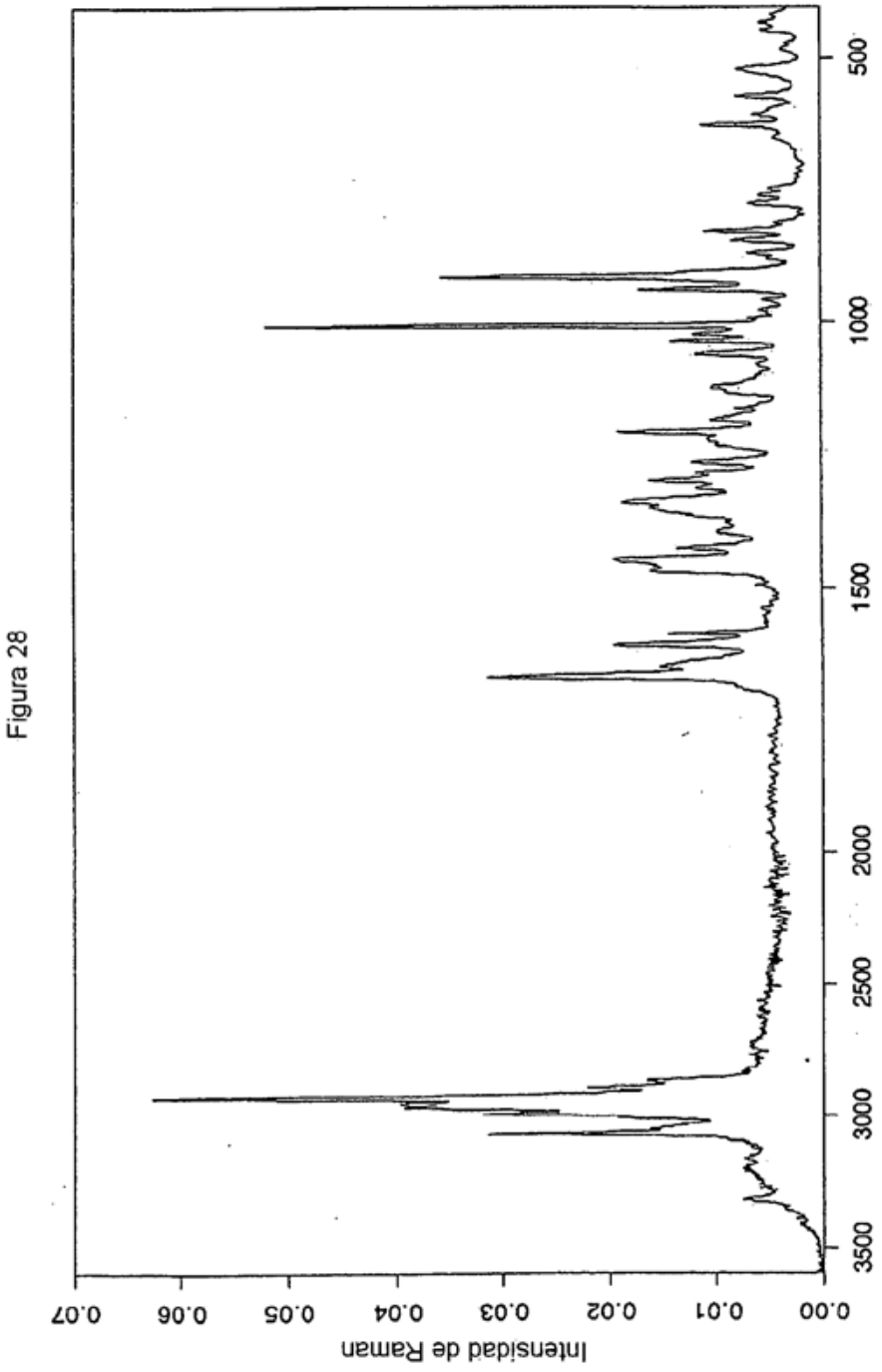


Figura 27

Espectro FT-IR de la forma S3

Figura 28



Espectro FT-Raman de la forma S3

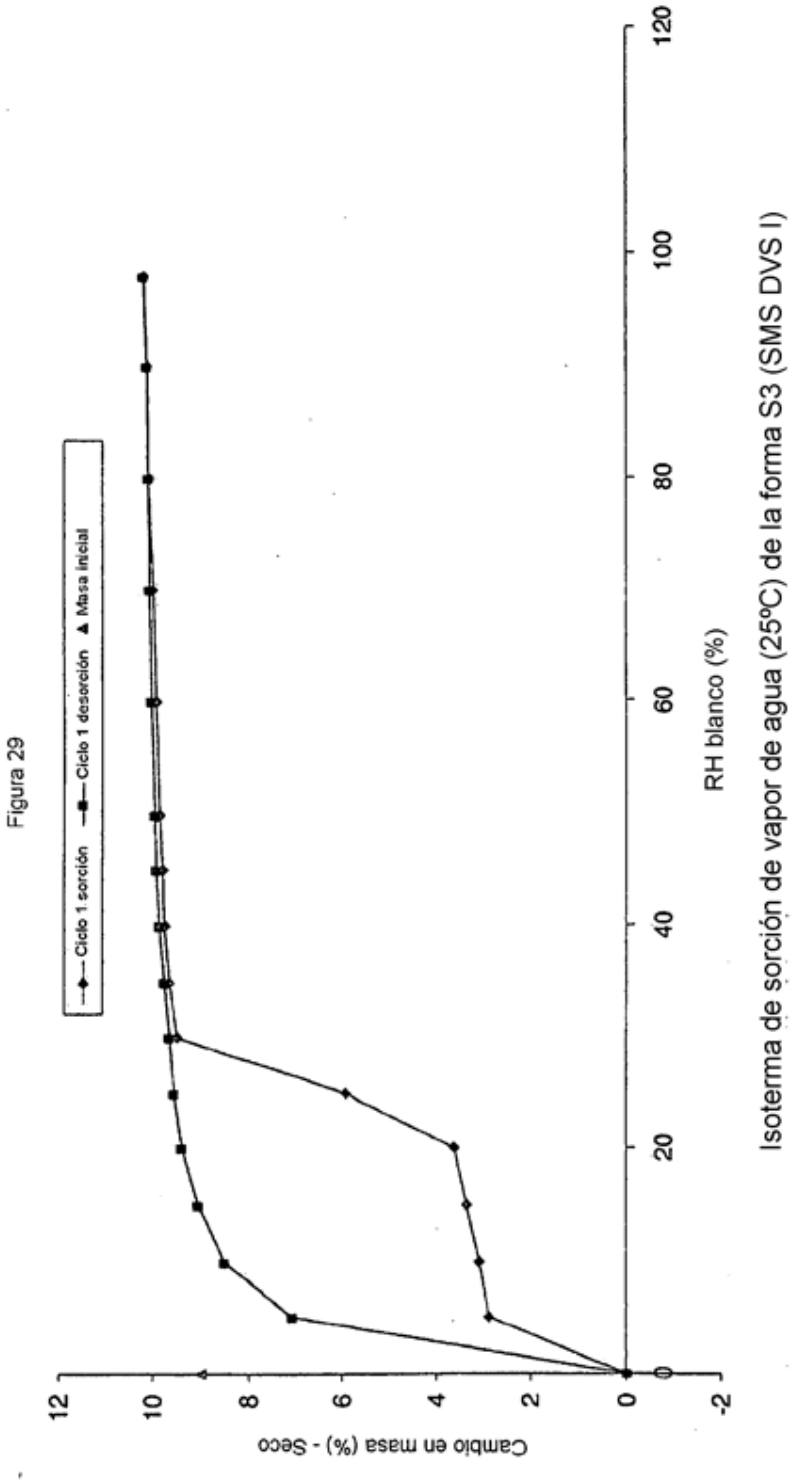
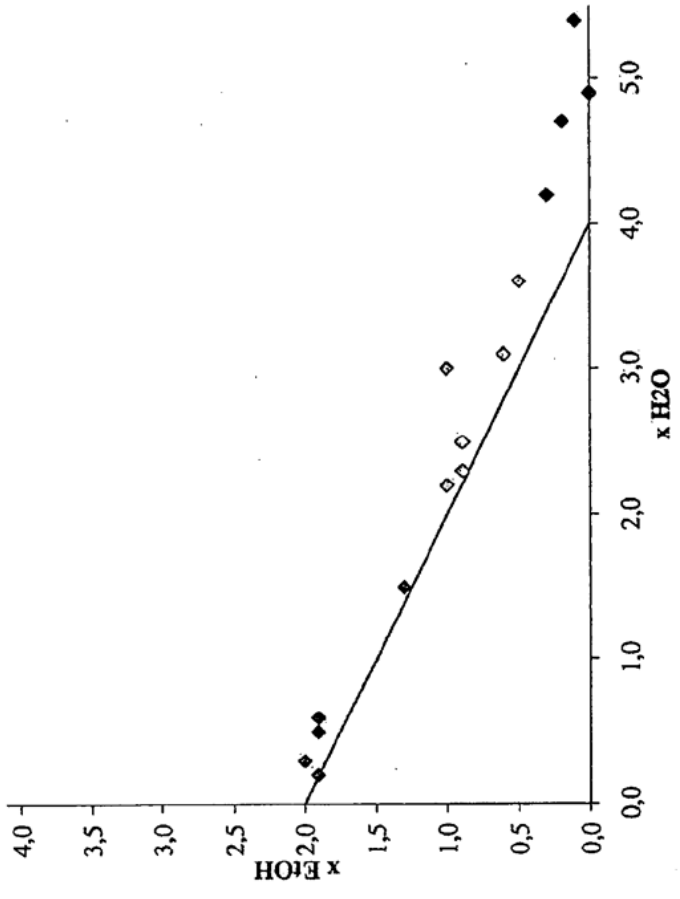

Isoterma de sorción de vapor de agua (25ºC) de la forma S3 (SMS DVS I)
Cambio en masa (%) - Seco
RH blanco (%)
Ciclo 1 sorción
Ciclo 1 desorción
Masa inicial
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
20
40
60
80
100
120

Figura 29

Figura 30:



Estequiometrías de muestras obtenidas de experimentos de acondicionamiento de material amorfo o formas hidratadas del compuesto según la fórmula I bajo atmósferas de agua-etanol mixtas. Eje x = número de moléculas de agua por molécula de la fórmula I; eje y = número de moléculas de etanol por molécula de la fórmula I

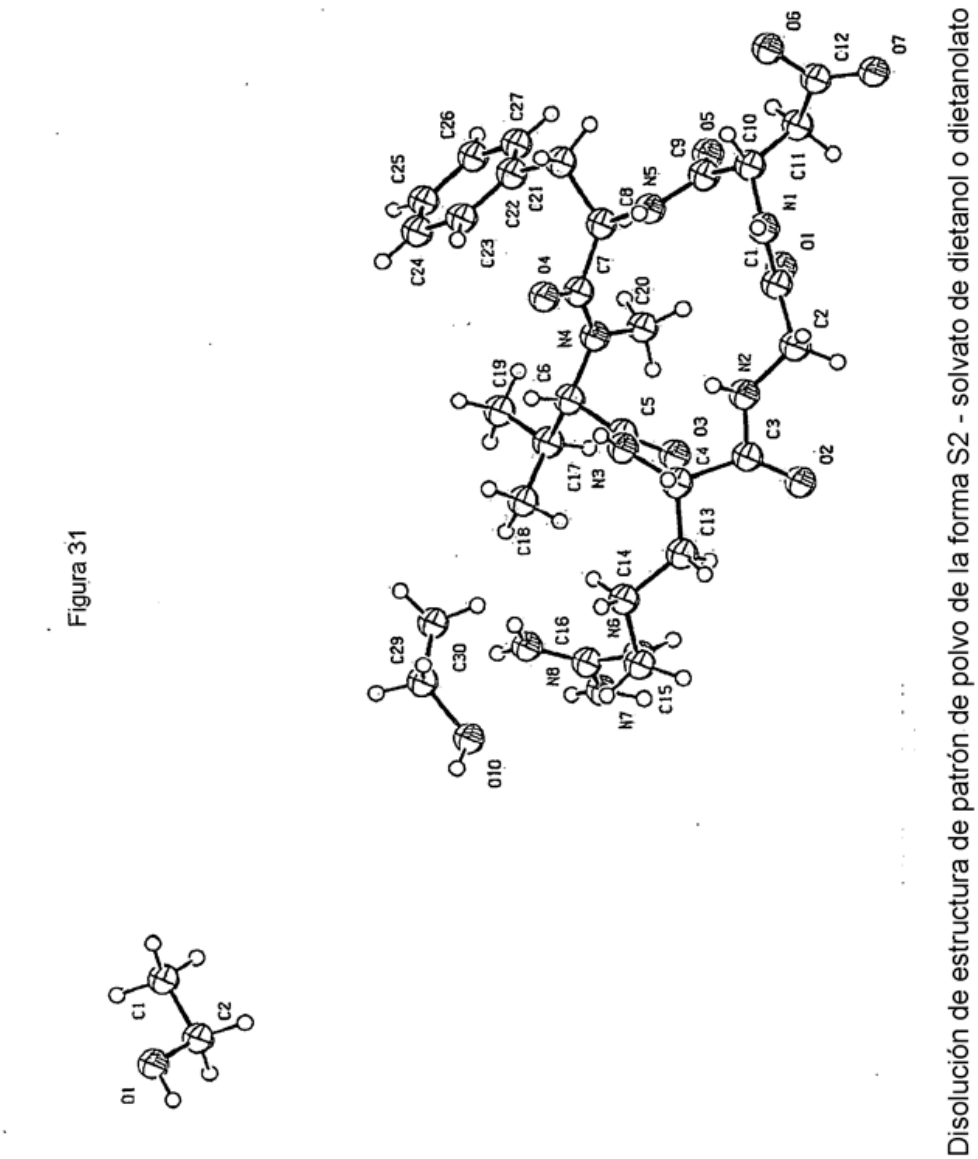
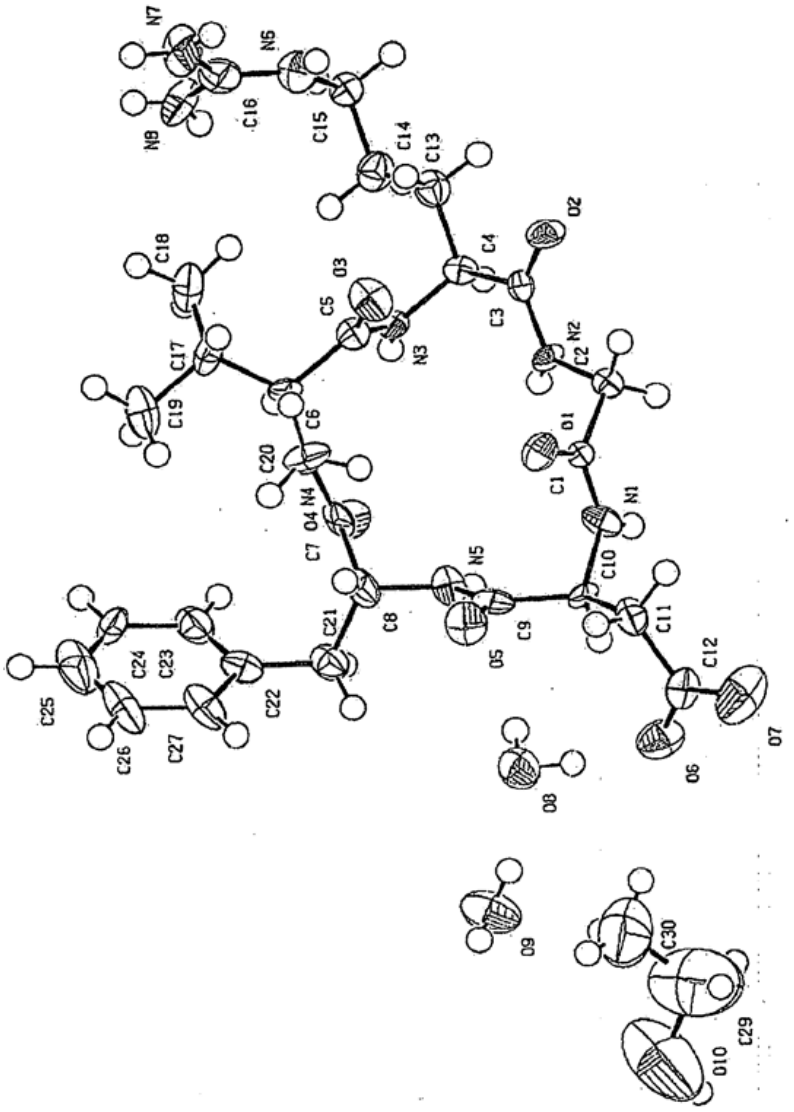


Figura 31

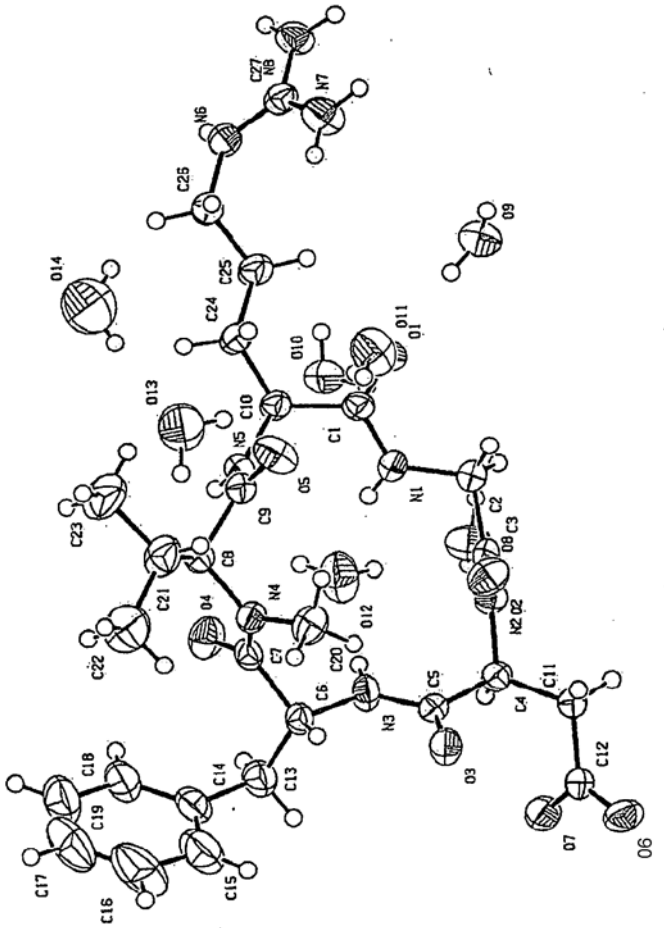
Disolución de estructura de patrón de polvo de la forma S2 - solvato de dietanol o dietanolato

Figura 32



Disolución de estructura monocristalina de la forma S2 - dihidrato de solvato de monoetanol

Figura 33



Disolución de estructura monocristalina de la forma H1 - heptahidrato