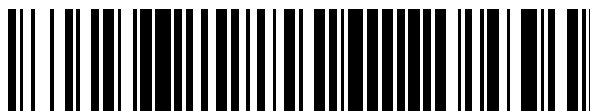


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 477**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 38/12	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2012 PCT/EP2012/002117**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12167870**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12728174 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2717854**

54 Título: **Tratamiento de cánceres y metástasis con suspensiones de Cilengitide en portador**

30 Prioridad:

09.06.2011 US 201161494988 P

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

22.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOODMAN, SIMON;
AMENDT, CHRISTIANE y
EBER, MARCUS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 720 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de cánceres y metástasis con suspensiones de Cilengitide en portador.

5 La presente invención se refiere a un método para tratar trastornos, comprendiendo dicho método la administración de una composición farmacéutica de oligopéptidos, preferiblemente oligopéptidos cíclicos, comprendiendo además dicha composición uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos, preferiblemente en presencia de agua como uno de los ingredientes principales, el uso de los compuestos lipofílicos y/o anfifílicos para preparar composiciones farmacéuticas de dichos oligopéptidos, y los métodos para preparar dicha composición farmacéutica.

10 No obstante, el alto rendimiento o la eficacia dados como principales de un principio activo o un fármaco en el tratamiento de enfermedades puede verse obstaculizado por una biodisponibilidad deficiente, una vida media corta o una vía de administración complicada o inconveniente. Esto es incluso más importante, si la dosis que se va a administrar como alta y/o la solubilidad del principio activo respectivo es baja.

15 Así, en muchos casos, el éxito clínico y/o comercial de un principio activo o fármaco está completamente vinculado a una formulación adecuada que permite una administración conveniente y/o una exposición ventajosa del sujeto de la administración a dicho principio activo. Por ejemplo, la eficacia y el equilibrio entre los efectos colaterales y la eficacia pueden verse fuertemente influenciados por el comportamiento farmacodinámico del principio activo o fármaco respectivo en la formulación respectiva y/o la vía de administración respectiva.

20 La solubilidad de los ingredientes farmacéuticos activos (API) representa un problema principal para los formuladores, ya que una solubilidad acuosa inadecuada puede dificultar el desarrollo de las parenterales para la administración IV, IM o SC. Muchos nuevos compuestos terapéuticos son de escasa solubilidad; tales compuestos con solubilidad insuficiente conllevan un mayor riesgo de falla durante el descubrimiento y desarrollo, ya que la solubilidad insuficiente puede comprometer tanto las propiedades farmacocinéticas como las farmacodinámicas del compuesto. Los excipientes de uso común tienen un potencial sustancial para las interacciones fármaco-excipiente, por ejemplo alteran la unión de proteínas y la distribución de células sanguíneas/plasma. En consecuencia, el vehículo de formulación puede ser un determinante importante para la disposición de las dosis de fármaco. Por lo tanto, la solubilidad puede afectar la capacidad de desarrollo comercial general del compuesto.

30 La solubilidad de los péptidos puede variar desde bajos microgramos por ml hasta varios cientos de miligramos por ml, y con frecuencia es muy específica para la clase respectiva de péptidos. Incluso las diferencias estructurales más bien pequeñas pueden llevar a cambios significativos en las características de la clase respectiva de péptidos, incluyendo cambios bastante dramáticos en la solubilidad. La dosis requerida y la vía de administración pueden exigir una concentración más alta de lo posible en formulaciones simples, lo que dificulta el desarrollo de un producto clínicamente o comercialmente viable. Un desafío importante es que los péptidos y las proteínas se administran típicamente a través de inyecciones debido a una biodisponibilidad pobre por otro suministro que restringe los tipos y la concentración de excipientes. En la parte superior, solo los pequeños volúmenes de administración son apropiados para las vías de administración subcutánea e intramuscular para cumplir con el cumplimiento y la facilidad de suministro al paciente, en contraste con las restricciones de volumen y concentración, como se conoce por las configuraciones de administración intravenosa. Para el suministro subcutáneo, aproximadamente 1,5 ml pueden considerarse aceptables, preferiblemente presentados como soluciones claras de baja viscosidad. Esto requiere formulaciones que contengan hasta cientos de mg/ml de péptido o proteína. Además, los estudios toxicológicos pueden evaluar dosis aproximadamente 10 veces más altas que las planeadas para estudios clínicos para establecer una ventana de seguridad. Esto requiere concentraciones incluso más altas para formulaciones no clínicas que para formulaciones clínicas.

45 Durante el desarrollo de la formulación, se agregan excipientes para mejorar la solubilidad (solubilizantes) y/o la estabilidad de la API (reguladores, antioxidantes y agentes quelantes), así como para garantizar la seguridad (conservantes antimicrobianos), para minimizar el dolor y la irritación durante la inyección (agentes de tonicidad), y controlar o prolongar el suministro de fármacos (polímeros). En el lado negativo, la incorporación de excipientes, tal como los surfactantes, puede mejorar la solubilidad, pero puede tener un impacto negativo en la aprobación reguladora, la toxicidad y/o la estabilidad general del producto farmacológico.

50 Los ingredientes farmacéuticos activos que pertenecen a la clase de compuestos peptídicos en general adicionalmente enfrentan problemas de estabilidad en muchos tipos de formulaciones. En formulaciones que tienen aproximadamente valores de pH neutros, los péptidos tienden a mostrar una estabilidad satisfactoria, pero una solubilidad bastante baja o incluso muy baja en presencia de muchos solventes y/o excipientes, incluso solventes y/o excipientes que tienen una polaridad bastante alta, por ejemplo agua. Sin embargo, en formulaciones que muestran valores de pH más bajos o más altos que los valores neutros, la solubilidad de dichos compuestos peptídicos a menudo aumenta dramáticamente, pero en la mayoría de los casos también la degradación de la estructura peptídica aumenta dramáticamente.

55 Como alternativa, las preparaciones farmacéuticas líquidas que contienen al menos una parte de los ingredientes activos o API como partículas sólidas, generalmente denominadas como suspensiones, se han desarrollado y comercializado con éxito, por ejemplo, suspensiones con liberación controlada/sostenida de ingredientes activos o

API. Ejemplos prominentes de tales preparaciones farmacéuticas en forma de suspensiones son la insulina líquida o las preparaciones hormonales. En general, tales suspensiones permiten la inyección subcutánea, intramuscular, intraarticular, intravítrea, etc. Típicamente, estas suspensiones farmacéuticas son sistemas basados en aceite o agua (fluido).

- 5 Para la estabilidad físico-química de las suspensiones, es esencial que haya algún crecimiento de partículas en el tiempo de almacenamiento, conocido en la literatura como la maduración de Ostwald, definida como el crecimiento de partículas grandes a expensas de las más pequeñas como resultado de una diferencia en la solubilidad de las partículas de diferentes tamaños. Como consecuencia directa, es de conocimiento general que solo los medicamentos poco solubles pueden formularse como suspensiones físicamente estables, es decir, con solubilidades de fármaco
10 muy por debajo de 1 mg/ml en los respectivos sistemas a base de agua o aceite (fluido).

- Los oligopéptidos farmacéuticamente activos generalmente no son adecuados para la administración oral, principalmente debido a una pobre reabsorción, corta vida media y/o falta de estabilidad contra la degradación metabólica. Dado que tales oligopéptidos generalmente tienen una solubilidad en agua muy por encima de 1 mg/ml, en su mayoría por encima de 10 mg/ml, pero usualmente por debajo de 100 mg/ml, generalmente se formulan y
15 administran al paciente como soluciones acuosas, por ejemplo soluciones para uso oftálmico (tópico) y soluciones de infusión intravenosa (iv) para administración sistémica. Sin embargo, si se requieren o desean altas cargas de fármaco o dosificaciones altas con respecto a dichos oligopéptidos para administración sistémica en el tratamiento de los pacientes, la única forma posible de administración de dichos oligopéptidos es la infusión i.v. de volúmenes bastante altos de dichas soluciones acuosas.

- 20 Las mediciones para mejorar la solubilidad o generalmente elevar la concentración de oligopéptidos farmacéuticamente activos en la formulación respectiva son poco conocidas y/o tienen serias desventajas. Por ejemplo, ajustar el valor de pH de la formulación a un pH más alto o más bajo que en condiciones fisiológicas generalmente mejora la solubilidad del oligopéptido farmacéuticamente activo, pero conlleva serias desventajas, tal como una degradación química acelerada y una tonicidad pobre.

- 25 Si se pretende que una formulación de un oligopéptido farmacéuticamente activo sea administrable varias veces por semana o incluso varias veces por día, se deben cumplir requisitos funcionales adicionales, tal como alta tolerancia, alta estabilidad química, alta estabilidad física, facilidad de uso y/o alta fiabilidad. Adicionalmente, un método conveniente para fabricar tal formulación de un oligopéptido farmacéuticamente activo es altamente deseable. Todavía existe una creciente necesidad en la técnica para desarrollar nuevos productos farmacéuticos, que incluyen
30 compuestos y formulaciones ventajosas de no compuestos para tratar el cáncer y/o metástasis de los mismos. Preferiblemente, dichos nuevos productos farmacéuticos deberían permitir una aplicación o administración sistémica conveniente y/o eficaz.

- Por lo tanto, un objeto de la presente invención fue desarrollar un nuevo producto farmacéutico, preferiblemente una formulación nueva y ventajosa. Preferiblemente, debería ser aplicable al tratamiento sistémico, preferiblemente
35 disminuir la dosis y/o preferiblemente aumentar la eficiencia del producto farmacéutico que se aplica y/o permitir una administración y/o régimen de dosificación más conveniente.

- Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de proporcionar un método más efectivo y mejor tolerado para el tratamiento de sujetos, preferiblemente sujetos mamíferos, más preferiblemente sujetos humanos, y especialmente humanos con cáncer que puedan padecer diversos cánceres y/o metástasis, por lo tanto, preferiblemente también
40 conducen a una supervivencia libre de progresión (PFS) mejorada, una calidad de vida mejorada (QOL) y/o un aumento de la supervivencia media.

- Los resultados recientes muestran que la inhibición de las integrinas, especialmente las $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$, expresadas comúnmente en diversas células cancerosas, puede disminuir significativamente la resistencia a los agentes quimioterapéuticos y/o la radiación ionizante de células cancerosas de otro modo quimiorresistentes o
45 radiorresistentes y/o puede inducir una sensibilidad incrementada de células cancerosas hacia agentes quimioterapéuticos y/o radiación ionizante.

Por consiguiente, los ligandos de integrina específicos, especialmente los ligandos de integrina específicos para las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$ de acuerdo con la invención pueden aplicarse con éxito para mejorar la eficacia de diversos agentes coterapéuticos del cáncer.

- 50 Por ejemplo, un estudio clínico en fase I utilizó el tratamiento con Cilengitide en un estudio de aumento de dosis en diversos tumores cerebrales (NABT 9911). En algunos de los pacientes con GBM en este estudio, se observó una indicación de respuesta. Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), en un contraste muy marcado con la mayoría de las terapias contra el cáncer actualmente en uso tiene un perfil de efectos colaterales muy inocuo, sin MTD conocida en humanos - y es muy bien tolerada.

- 55 Además de la mortalidad esencialmente del 100 % en pacientes con GBM (tasa de supervivencia de 2 años alrededor del 25 %), la morbilidad por complicaciones neurológicas también degrada rápidamente la calidad de vida (QOL).

- 5 Por ejemplo, el estándar de tratamiento del glioblastoma multiforme, que asocia radioterapia y temozolomida, solo aumentó la supervivencia media de los pacientes resecados en 2,5 meses (12,1 → 14,6 meses) en comparación con la radioterapia sola (Stupp et al., 2005). Sin embargo, en combinación con en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val, este tratamiento estándar muestra una eficacia significativamente mejorada con respecto al aumento de la supervivencia media y la calidad de vida. La literatura citada en este párrafo se incorpora explícitamente a la divulgación de la presente solicitud como referencia.
- 10 La incidencia anual mundial de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (o Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), ambos también conocidos como SCCHN, se estima en 500.000 pacientes; En Estados Unidos y Europa, se diagnostican anualmente 118.000 nuevos pacientes. SCCHN es más predominante en hombres con una relación hombre: mujer de 2:1-4:1. Existe una relación positiva entre los hábitos de fumar, el consumo de alcohol y el cáncer de cabeza y cuello. Aproximadamente el 90 % de todas las enfermedades malignas de cabeza y cuello son de histología de células escamosas (SCCHN). La mayoría de los pacientes son diagnosticados con SCCHN a una edad de 50-70 años.
- 15 Una mayoría de los pacientes (75 %) tienen enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico. Esos pacientes son tratados principalmente con radioterapia y en algunos casos con cirugía. Las estrategias más nuevas, tales como la quimioterapia de inducción o la quimioradioterapia, podrían proporcionar una mejor supervivencia; sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años se mantiene en torno al 30 %, y el 60 % de los sujetos experimentará una recaída loco-regional o distante dentro de los 2 años del tratamiento inicial.
- 20 El grupo de sujetos con enfermedad recurrente y/o con metástasis distante recién diagnosticadas tiene características de enfermedad muy heterogéneas. Su tiempo medio de supervivencia, sin embargo, se mantiene alrededor de 6-8 meses con una mala calidad de vida. Este sombrío pronóstico no ha cambiado en los últimos 30 años.
- 25 El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Aproximadamente 170.000 nuevos casos de cáncer de pulmón y 160.000 muertes debidas a esta enfermedad por año ocurren solo en los Estados Unidos. NSCLC representa aproximadamente el 80 % de todos los cánceres de pulmón.
- 30 Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 30 % de los pacientes con NSCLC presentan enfermedad localmente avanzada y el 40 % con enfermedad metastásica. Los resultados quirúrgicos en las etapas iniciales son pobres en comparación con otros tipos de tumores (aproximadamente el 40 % de la recurrencia en las etapas I-II). En la enfermedad metastásica, la quimioterapia es el tratamiento de elección, pero los beneficios de la supervivencia han sido modestos, lo que da como resultado una supervivencia de un año del 40 % y una supervivencia de cinco años de menos del 15 %.
- 35 Se acepta comúnmente que el tratamiento estándar para la enfermedad avanzada (etapas IV y IIIb con efusión pleural maligna) consiste en quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino). Sin embargo, hay muchas preguntas abiertas en el manejo de estos pacientes, tal como el papel del régimen de terapia de combinación que incluye más de dos fármacos, terapias no basadas en platino y nuevos enfoques terapéuticos dirigidos.
- 40 Actualmente, se han observado tasas de respuesta de aproximadamente 20 % a 30 % y tiempos de supervivencia medios de 6 a 11 meses en el tratamiento del NSCLC metastásico. Se utilizan varias combinaciones de quimioterapia con una eficacia comparable. Por consiguiente, también en este campo hay una gran necesidad médica no satisfecha de métodos de tratamiento mejorados.
- 45 El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) representa el 15-20 % de todos los casos de cáncer de pulmón en el mundo, lo que equivale a aproximadamente 80.000 pacientes nuevos cada año. Un análisis reciente de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales confirmó que en los Estados Unidos, la proporción de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas ha disminuido de aproximadamente 20 % a 13,8 % en 1998, probablemente debido a la implementación de programas para dejar de fumar. Sin embargo, este éxito se ve compensado en cierta medida por la alta y creciente prevalencia del consumo de tabaco en otras partes del mundo.
- 50 La SCLC se disemina típicamente en el momento de la presentación, con aproximadamente entre el 60 % y el 70 % de los pacientes que tienen enfermedad diseminada (en etapa extensa) en la presentación. Por lo tanto, la cirugía rara vez es una opción, y se aplica solo a pacientes con enfermedad localizada (limitada). La recaída y la muerte por SCLC son inminentes incluso en pacientes que reciben tratamiento de resección quirúrgica. Sin otra terapia que la cirugía, la supervivencia fue de 2 meses para los pacientes con SCLC en etapa extensiva y de 3 meses para los pacientes con SCLC en etapa limitada (Green, Am J Med 1969).
- 55 La quimioterapia de combinación sistémica sigue siendo el pilar del tratamiento de SCLC, tanto en una etapa limitada como extensa de su enfermedad. Durante más de 20 años, etopósido y cis-/carboplatino se consideran los agentes estándar actuales utilizados en combinación para el tratamiento de primera línea de pacientes con SCLC en el mundo occidental. La terapia de combinación con más de dos fármacos en los ensayos clínicos ha dado como resultado mayores tasas de respuesta, pero también en una mayor toxicidad, y no en un beneficio de supervivencia global clínicamente relevante. El tiempo hasta la progresión es corto, y la mayoría de los pacientes progresando dentro de los 3 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia. La supervivencia media es de 7 a 11 meses. Menos del 5 % de los pacientes sobreviven más de 2 años.

- El término cáncer de mama o neoplasia maligna de mama se usa comúnmente como nombre genérico para los cánceres que se originan en el tejido mamario, más comúnmente en el revestimiento interno de los conductos lácteos o en los lóbulos que suministran leche a los conductos. Los cánceres originados en los conductos a menudo se denominan carcinomas ductales; los que se originan en los lóbulos a menudo se denominan carcinomas lobulares.
- 5 Sin embargo, hay muchos tipos diferentes de cáncer de mama, con diferentes etapas (diseminación), agresividad y composición genética; La supervivencia varía mucho dependiendo de esos factores. El cáncer de mama es aproximadamente 100 veces más común en mujeres que en hombres, aunque los hombres tienden a tener resultados más pobres debido a retrasos en el diagnóstico.
- 10 El cáncer de mama (BRCA) es el cáncer más común en mujeres en todo el mundo y representa alrededor del ~ 30 % de todos los cánceres en mujeres. Representa un importante problema de salud pública, principalmente debido a su alta incidencia, exceso de mortalidad y desafíos terapéuticos. Más de 1.1 millones de mujeres son diagnosticadas con BRCA cada año en todo el mundo, y más de 400.000 sucumben a esta enfermedad. Aproximadamente el 75 % de todos los pacientes recién diagnosticados son mujeres con BRCA en etapa temprana.
- 15 En general, las opciones de tratamiento incluyen cirugía, terapia basada en fármacos, que incluye, pero no se limita a, terapia hormonal y/o quimioterapia, y radiación. Algunos cánceres de mama requieren hormonas para crecer, tal como el estrógeno y/o la progesterona, y tienen receptores para esas hormonas. Después de la cirugía, estos cánceres se tratan con fármacos que interfieren con esas hormonas y/o cierran la producción de dichas hormonas en los ovarios o en cualquier otro lugar. Tales fármacos generalmente se denominan antagonistas hormonales o bloqueadores hormonales.
- 20 Sin embargo, a pesar de la cirugía y el uso de tratamientos adyuvantes tal como la quimioterapia, la terapia hormonal, la radioterapia y los fármacos dirigidos, muchos de estos pacientes morirán como resultado de una recidiva local o distante. La tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de mama metastásico está en el rango del 25 %.
- Como se puede ver en lo que antecede, la administración de BRCA ha sido difícil y aún es difícil.
- 25 Por lo tanto, incluso en vista de los resultados logrados en los últimos años, el pronóstico de los pacientes con respecto a la mayoría de las enfermedades cancerosas sigue siendo muy sombrío. Por lo tanto, hay una necesidad de medicamentos mejorados, métodos de terapia y régimen de tratamiento.
- De acuerdo con la presente invención, esta necesidad médica se satisface mediante la provisión del nuevo método de tratamiento de trastornos, que comprende administrar una formulación nueva y ventajosa a un sujeto. Dicha formulación es una formulación ventajosa para compuestos peptídicos, preferiblemente oligopéptidos, más preferiblemente oligopéptidos cíclicos, y especialmente oligopéptidos cíclicos como se describe aquí, y comprende compuestos como asociados de formulación con efectos ventajosos sobre la formulación deseada de dichos péptidos.
- 30 Preferiblemente, dicha formulación proporciona formulaciones más estables de dichos péptidos, mayor concentración de dichos péptidos en dichas formulaciones, rutas mejoradas o formas de administración de dicha formulación, un perfil farmacológico mejorado de dicha formulación, una eficacia mejorada y/o una eficacia optimizada en una dosis comparable o incluso a una dosis más baja cuando se aplica al sujeto respectivo.
- 35 En este contexto, debe desarrollarse una formulación adecuada para oligopéptidos de la clase de oligopéptidos que contienen RGD y especialmente de la clase de oligopéptidos cíclicos que contienen RGD, tal como ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), especialmente para uso como una composición o preparación farmacéutica. Esta formulación o preparación farmacéutica debe satisfacer una variedad de requisitos. Por ejemplo, debería permitir una administración más conveniente que infusión i.v., por ejemplo administración subcutánea, administración intramuscular o similares. Por lo tanto, como un perfil de producto objetivo para esta formulación, debe cumplir uno o más de los siguientes criterios, preferiblemente entre otros:
- permitir una administración conveniente, tal como intramuscular, subcutánea, etc.
 - permitir la autoadministración,
 - 45 - habilitar la administración crónica o semi-crónica
 - permitir la administración diaria, preferiblemente en dosis diarias múltiples (preferiblemente hasta 3 o más),
 - permiten una alta concentración de fármaco, preferiblemente que exceda de 50 mg/ml y más preferiblemente que exceda de 100 mg/ml
 - permitir la liberación controlada y preferiblemente la liberación sostenida del fármaco, y
 - 50 - permitir una vida útil adecuada de la preparación farmacéutica.
 - habilitará una característica de liberación sostenida, si se desea

Además, las materias primas aplicadas, los excipientes y las tecnologías de administración de fármacos deben cumplir con los requisitos clínicos y toxicológicos respectivos predeterminados por la administración diaria crónica y/o múltiple pretendida.

5 Para el oligopéptido Cilengitide (EMD121974), se han aislado diversas sales y/o formas polimórficas que son solubles en preparaciones acuosas, que van desde aproximadamente 8 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml. Muchas de tales sales y/o formas polimórficas y métodos para obtenerlas se describen en los documentos EP 0 770 622 A1, US 6,001,961 B1, WO 2000/053627 A1, EP 09006790,1, presentada por el mismo Solicitante el 20 de mayo de 2009, y/o PCT/EP2010/003100, cuya divulgación se incluye aquí como referencia en su totalidad. En general, las solubilidades acuosas descritas anteriormente no permiten el desarrollo de suspensiones farmacéuticas físicamente estables debido al crecimiento esperado de partículas (véase más arriba).

10 Durante los experimentos de formulación, se han realizado estudios de detección de solubilidad con la forma polimórfica A1-anhidrato de EMD 121974 en aceites o sistemas oleosos (tal como aceite de soja, aceite de sésamo o Miglyol® 812). Estos aceites o sistemas oleosos, en lo sucesivo denominados también como compuestos lipofílicos, muestran sorprendentemente que los típicos cristales gruesos de anhidrato de A1 se obtienen por síntesis y purificación (distribución típica del tamaño de partícula de $d(10) = 13 \mu\text{m}$, $d(50) = 61 \mu\text{m}$ y $d(90) = 241 \mu\text{m}$) están sujetos a una reducción adicional de tamaño y micronización solo cuando se ponen en contacto con dichos sistemas oleosos. Por ejemplo, la modesta agitación en un agitador magnético a la temperatura ambiente de tales cristales de anhidrato de A1 gruesos, no molidos o no micronizados hace que las grandes partículas del fármaco desaparezcan con el tiempo, mientras que a cambio se obtiene una suspensión completamente lechosa y blanca de partículas muy finas. Dependiendo del tamaño o la distribución de tamaño de las partículas empleadas y la velocidad de agitación, este proceso generalmente se completa dentro de las 24 a 36 h, y se obtiene la suspensión blanca lechosa de partículas muy finas descrita anteriormente. Típicamente, las suspensiones de color blanco lechoso homogéneas así obtenidas no contienen ninguna de las partículas gruesas de fármaco agregadas inicialmente, pero estas partículas gruesas de fármaco son "molidas" y/o "micronizadas" en la fase líquida sin introducir ninguna energía mecánica relevante como se sabe de molinos de bolas o molinos a chorro. Dependiendo del sistema oleoso respectivo, típicamente el tamaño de partícula del fármaco se reduce espontáneamente (es decir, sin procesos de trituración y/o molienda) a $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$ a lo largo del tiempo. Incluso después de su almacenamiento durante varias semanas a temperatura ambiente, esta distribución del tamaño de partícula se mantiene sin ningún recrecimiento notable de partículas, lo que indica la formación de una suspensión físicamente estable. Aunque el mecanismo subyacente de esta micronización espontánea de las partículas macroscópicas de fármaco en presencia de la fase líquida no se conoce completamente, se cree que el tamaño de partícula del fármaco convergerá a una distribución de tamaño de partícula preferida discreta.

35 Sobre la base de la formación descrita anteriormente de suspensiones estables de oligopéptidos debido a la reducción "espontánea" del tamaño de partícula del fármaco en sistemas oleosos, se probaron sistemas a base de agua con excipientes similares a los lípidos. Como resultado, tales excipientes similares a los lípidos, en lo sucesivo denominados también compuestos anfifílicos, muestran sorprendentemente una reducción "espontánea" del tamaño de partícula del fármaco en sistemas basados en agua y, por lo tanto, también permiten suspensiones estables de oligopéptidos en agua o sistemas basados en agua en presencia de dichos excipientes similares a lípidos. Por lo tanto, se cree que tales compuestos anfifílicos interactúan con los oligopéptidos de una manera similar a la de dichos compuestos lipofílicos debido a que tienen o están compuestos por grupos, restos o unidades estructurales similares o que tienen propiedades y características similares a los grupos, restos o unidades estructurales encontrados. En tales compuestos o aceites lipofílicos. Más específicamente, los fosfolípidos se han seleccionado como excipientes lipídicos especialmente preferidos o compuestos anfifílicos, ya que contienen diversos ácidos grasos que también se encuentran en dichos compuestos o aceites lipofílicos. Incluso más específicamente, los glicerofosfolípidos y sus derivados, tales como DOPG, DMPC, DMPG, DPPG, DSPG, DSPE y lecitina de soja, se probaron, ya que están omnipresentes en el cuerpo humano y son componentes principales de las membranas biológicas. Los sistemas acuosos que contienen glicerofosfolípidos también muestran que los cristales gruesos de anhidrato de A1 típicos se obtienen por síntesis y purificación (distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 13 \mu\text{m}$, $d(50) = 61 \mu\text{m}$ y $d(90) = 241 \mu\text{m}$) están sujetos a reducción adicional de tamaño y micronización solo cuando se ponen en contacto con dichos sistemas acuosos que contienen dichos glicerofosfolípidos. También aquí, la modesta agitación en un agitador magnético a temperatura ambiente hace que las partículas gruesas de fármaco no micronizadas desaparezcan con el tiempo (generalmente se complete dentro de las 24 a 36 h), mientras que a cambio se obtiene una suspensión completamente homogénea, blanca lechosa, de partículas muy finas. Típicamente, la suspensión blanca lechosa homogénea obtenida no contiene ninguna de las partículas gruesas de fármaco agregadas inicialmente, pero estas partículas gruesas de fármaco han sido molidas y micronizadas en la fase líquida sin la introducción de ninguna energía mecánica relevante como se conoce de los molinos de bolas o molinos a chorro. Dependiendo potencialmente del sistema acuoso y del fosfolípido aplicado, el tamaño de partícula del fármaco se reduce "espontáneamente" (es decir, sin procesos de trituración y/o molienda) a $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$ o $d(10) = 1-10 \mu\text{m}$, $d(50) = 10-25 \mu\text{m}$ y $d(90) = 25-60 \mu\text{m}$ a lo largo del tiempo (más de 24 horas). Incluso después de su almacenamiento durante varias semanas a temperatura ambiente, esta distribución del tamaño de partícula se mantiene sin ningún recrecimiento notable de partículas, lo que indica la formación de una suspensión físicamente estable del oligopéptido también en el sistema a base de agua en presencia de uno o más compuestos anfifílicos. Aunque el mecanismo subyacente de esta micronización espontánea de las partículas macroscópicas de fármaco en presencia de la fase

líquida aún no se conoce completamente, se cree que el tamaño de partícula del fármaco convergerá a una distribución de tamaño de partícula preferida discreta, no solo en los sistemas oleosos descritos anteriormente, sino también en sistemas acuosos si se agregan excipientes adecuados, es decir, los excipientes similares a los lípidos o compuestos anfífilicos, como se describe aquí. Además, la formación de las suspensiones estables discutidas anteriormente puede facilitarse y/o acelerarse preferiblemente triturando o preferiblemente micronizando las partículas del oligopéptido respectivo antes de que se pongan en contacto con la fase líquida que consiste en o que contiene los compuestos lipofílicos y/o los compuestos anfífilicos.

Las suspensiones obtenidas de este modo muestran propiedades ventajosas que las hacen composiciones farmacéuticas muy adecuadas o al menos una base muy adecuada para composiciones farmacéuticas. Esto es discutido con más detalle más adelante.

Por lo tanto, una formulación o composición ventajosa de péptidos se puede lograr poniendo en contacto uno o más péptidos y especialmente uno o más oligopéptidos con uno o más compuestos lipofílicos y/o anfífilicos. Ventajosamente, pueden formarse nuevas composiciones que pueden caracterizarse preferiblemente como suspensiones. Generalmente, estas composiciones comprenden una fase líquida continua, que contiene una cantidad mayoritaria de dicho uno o más compuestos lipofílicos y/o anfífilicos, y una fase discontinua, que contiene la cantidad mayoritaria de dicho uno o más péptidos. Estas formulaciones ventajosas pueden estar basadas en agua o esencialmente libres de agua, dependiendo inter-alia de la cantidad de los compuestos lipofílicos y/o anfífilicos empleados en dicha formulación.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, una nueva formulación, composición o composición farmacéutica como se describe a continuación. La nueva formulación, composición o composición farmacéutica, tal como se describe a continuación, muestra preferiblemente una o más de las propiedades ventajosas descritas aquí.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el barrido DSC de la forma A1 (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga nitrógeno 50 ml/min).

La Figura 2 muestra el barrido de la forma A1 (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga nitrógeno 50 ml/min).

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

La Figura 4 muestra la estructura de cristal individual de la forma A1.

La Figura 5 muestra el espectro FTIR de la forma A1.

La figura 6 muestra el espectro FT Raman de la forma A1.

La Figura 7 muestra la Isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) de la forma A1 (SMS DVS Intrinsic).

La Figura 8 consiste en la Fig. 1 A-D y muestra la expresión de integrinas de células MDA-231 in vitro (A-C) y en metástasis óseas (D). Las células MDA-MB-231 se tiñeron con anticuerpos que reconocían las cadenas α v (17E6; A), α v β 3 (LM609; B) o los complejos de integrina α v β 5 (P1F6; C) y la expresión se evaluaron mediante citometría de flujo (curvas abiertas), la tinción debida al reactivo de la segunda capa fue mínima (curvas cerradas). Las curvas de datos sin procesar se han suavizado para la presentación. Sección de inmunohistología (D) del componente de tejido blando de una tinción de animales de control para α v β 3 (rojo), α v β 5 (verde) y DAPI (azul). Se muestra una imagen fusionada (α v β 3, α v β 5, DAPI) así como canales individuales para α v β 3 y α v β 5. Barra, 100 μ m. 539x396mm (72 x 72 DPI). (véase Ejemplo 19).

La Figura 9 consiste en la Fig. 2A, B y muestra análisis volumétricos de lesiones osteolíticas y tumores de tejidos blandos (A), así como la cuantificación de los parámetros relativos medios A y kep (B) de metástasis óseas experimentales:

Comparación entre ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide. Los valores se dan en porcentaje y se presentan como valores medios en relación con los valores iniciales determinados el día 30 después de la inoculación de las células cancerosas, momento en que se inició la terapia con Cilengitide. Eje Y, valores relativos medios en porcentaje (100 veces); Eje X, días después de la inoculación de células cancerosas; barras de error, SEM; *, p <0,05; **, p <0,01.

452 x173 mm (72 x 72 ppp). (véase Ejemplo 19).

La Figura 10 consiste en la Fig. 3A-C y muestra las características morfológicas de las metástasis óseas experimentales tratadas con vehículo y tratadas con Cilengitide. Los volúmenes de las lesiones osteolíticas (A, C) y los tumores de tejidos blandos (B) se determinaron mediante el análisis de las imágenes adquiridas por VCT y MRI, respectivamente, en los días 30, 35, 45 y 55 después de la inyección de células cancerosas. La terapia con Cilengitide comenzó después de la obtención de imágenes el día 30. Compare las diferencias en la pérdida ósea y la carga del tumor blando entre el vehículo tratado (A, B: filas superiores) y los animales tratados con Cilengitide lo que da como resultado la inhibición de la osteólisis y la formación ósea (A, B: filas superiores; C). Imágenes representativas de VCT:

reconstrucciones de la superficie ósea en 3D, y MRI: cortes axiales de imágenes ponderadas en T2. Flechas, tibia proximal de la pata trasera. 323x 402mm (72 x 72 DPI). (véase Ejemplo 19).

5 La Figura 11 consiste en la Fig. 4A, B y muestra mapas de color adquiridos por DCE-MRI que representan parámetros funcionales de metástasis óseas, amplitud A (A) y constante de tasa de cambio kep (B): comparación entre ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide en los días 30, 35, 45 y 55 después de la inoculación de células cancerosas. El tratamiento con Cilengitide comenzó después de la toma de imágenes en el día 30. Se tomaron imágenes de las ratas con metástasis óseas MDA-MBE-231 en el día 30, y luego siguieron el tratamiento de control (filas superiores) o Cilengitide (filas inferiores). Estos mapas de color se calcularon mediante el uso del software DynaLab, el color rojo indica valores altos (h) para los parámetros dados, el color azul indica valores bajos (l). Se utilizaron los mismos rangos de escala para producir estas imágenes para animales experimentales y de control. 440x 351mm (72 x 72 DPI). (véase Ejemplo 19).

15 La Figura 12 consiste en la Fig. 5 A-D y muestra el análisis histológico de metástasis óseas experimentales con cáncer de mama de ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide. Secciones teñidas con hematoxilina/eosina de una lesión osteolítica en una rata de control (A; t, células tumorales; b, hueso; flecha, osteoclasto) y formación de hueso nuevo en una rata tratada (B; b, flechas, osteoclastos). Secciones de inmunohistología del componente de tejido blando de un animal de control (C) y una rata tratada con Cilengitide (D). El color verde muestra la tinción de colágeno IV, mientras que el rojo denota la tinción de estructuras para la actina del músculo liso; azul, núcleos celulares. Las flechas apuntan a vasos más grandes con co-localización parcial de actina del músculo liso y colágeno IV, mientras que las flechas dobles indican vasos más pequeños sin una co-localización clara de tinción verde y roja. Las imágenes ampliadas de las estructuras resaltadas se muestran a continuación (A', B', C', C'', D', D''). A - D, barra 100 µm; A'-D'', barra 50µm. 478x 371mm (72 x 72 DPI). (véase Ejemplo 19).

20 La Figura 13 consiste en las Fig. 6A, B y muestra la cuantificación del análisis histológico. Los valores del área media fraccionaria teñida para la actina del músculo liso (SMA) y el colágeno IV (Col. IV) se expresan como porcentaje del área total examinada (A), mientras que los vasos sanguíneos por metros se presentan como valores medios en µm (B). Barras de error, SEM; *, p <0,05; **, p <0,01. 548x 152 mm (72 x 72 ppp). (véase Ejemplo 19).

Las Figuras 14 y 15 muestran los resultados del Estudio 003: modelo ortotópico 4T1 (véase Ejemplo 20).

La Figura 16 muestra los resultados del Estudio 006: modelo de supervivencia 4T1 (véase Ejemplo 21).

30 La Figura 17 muestra el efecto sinérgico de la combinación de Cilengitide con radiación en un modelo de cerebro ortotópico de xenoinjerto U251 MG en rata lampiña: respuesta de muerte celular amplificada por Cilengitide en presencia de radioterapia (véase Ejemplo 23).

35 La Figura 18 muestra las secciones representativas de MRI de cerebros de ratas implantadas con U251 y tratadas. de A. Control, d49 T1+ Gd B. Cilengitide solo, d17 C. Solo RT d18 D. Cilengitide + RT d68 (T2). El control en el momento del sacrificio (A) muestra un efecto de masa significativo y una mejora de contraste irregular. Tenga en cuenta que del animal de Cilengitide solo (B) se toma una imagen en 17d, no en el punto final de supervivencia, pero es visible un tumor que aumenta el contraste. También se toma una imagen temprana de animal con solo RT (C), pero del animal con Cilengitide + RT (D) se toma una imagen a los 68 días y no se ve ningún tumor, incluso por T2-MRI, aunque se observa el tracto de inyección. (véase Ejemplo 23).

40 Figura 19: Gráfico de supervivencia de Kaplan Meir. U251 Control (n = 10), Cilengitide solo (n = 4), Solo RT (n = 8) Cilengitide + RT (n = 9); El eje vertical muestra la probabilidad de supervivencia, el eje horizontal muestra el tiempo en días. (véase Ejemplo 23).

Figura 20: Cilengitide en combinación con Herceptin en el modelo de cáncer de mama Her2+ BT474; Visualización gráfica del programa de tratamiento; Visualización tabular de resultados (véase Ejemplo 24).

Así, los sujetos de la presente invención son:

45 [1] Un método para tratar trastornos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, en donde dicha composición comprende una composición, que comprende

50 a) 8 a 80 % y preferiblemente 12 a 90 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,

b) 0,01 a 90 %, preferiblemente 0,01 a 80 por ciento, más preferiblemente, 0,01 a 70 por ciento y especialmente 0,1 a 60 %, de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos que tienen un peso molar en el rango de 200 g/mol 2000

g/mol, preferiblemente 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente 700 g/mol a 900 g/mol

y opcionalmente

c) 0 a 89 % de agua,

- 5 con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 40 % o más, preferiblemente 50 por ciento o más, más preferiblemente 70 por ciento o más, incluso más preferiblemente 90 por ciento o más y especialmente 95 por ciento o más, de la composición total.

10 [2] Se prefiere un método para tratar trastornos como se describe aquí y especialmente como se describe el párrafo [1] y/o los párrafos relacionados con este, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, como se describe aquí y especialmente como se describe en el párrafo [1].

15 [3] Especialmente preferido es un método para tratar trastornos como se describe aquí y especialmente como se describe en los párrafos [1], [2] y/o los párrafos relacionados con ellos, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto mamífero, más preferiblemente a un sujeto humano y especialmente a un paciente humano, una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, como se describe aquí y especialmente como se describe en el párrafo [1].

20 La solubilidad de dichos oligopéptidos cíclicos se determina preferiblemente como se describe aquí. Los compuestos anfífilicos de acuerdo con la invención en el sentido más amplio son preferiblemente moléculas que comprenden tanto un resto o grupo polar (hidrófila) como un resto o grupo apolar (hidrófobo o lipofílico); preferiblemente, los compuestos anfífilicos de acuerdo con la invención muestran actividad interfacial y/o actividad de superficie. Por ejemplo, son preferiblemente agentes con actividad de superficie y/o surfactantes, o preferiblemente pueden actuar como agentes con actividad de superficie y/o surfactantes.

Los compuestos lipofílicos de acuerdo con la invención en el sentido más amplio son preferiblemente moléculas que o bien

25 i) consisten exclusivamente en uno o más restos o grupos apolares (hidrófobos o lipofílicos), pero no contienen ningún resto o grupo polar (hidrófobos o lipofílicos); o

30 ii) están compuestos predominantemente por uno o más restos o grupos apolar (hidrófobos o lipofílicos) y contienen un grupo o resto polar (hidrófobos o lipofílicos) solo en un grado menor, por lo que no son o son difícilmente solubles en agua, pero son muy soluble en aceites; preferiblemente, los compuestos lipofílicos de acuerdo con la invención no muestran actividad interfacial y/o actividad de superficie.

[4] Composición, preferiblemente composición farmacéutica, para uso en el método para tratar trastornos como se describe aquí y especialmente como se describe en los párrafos numerados [1], [2], [3] y/o preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, en donde al menos uno de los compuestos lipofílicos y/o anfífilicos de acuerdo con b) comprende:

35 α) un resto de glicerol,

β) uno o más restos de ácidos grasos, y/o

γ) uno o más restos de alcoholes grasos; y más preferiblemente

α) un resto de glicerol, y/o

β) uno o más restos de ácidos grasos.

40 Más preferiblemente, los compuestos anfífilicos de acuerdo con b) comprenden:

α) un resto de glicerol,

y al menos un resto seleccionado de

β) uno o más restos de ácidos grasos y

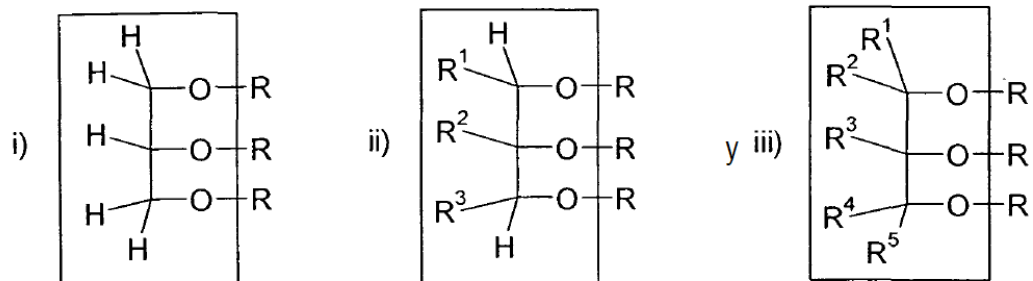
γ) uno o más restos de alcoholes grasos.

45 Incluso más preferiblemente, los compuestos anfífilicos de acuerdo con b) comprenden:

α) un resto de glicerol, y

β) uno o más restos de ácidos grasos.

Un resto de glicerol de acuerdo con la invención es preferiblemente un resto que se deriva de glicerol o puede derivarse de glicerol. Más específicamente, el resto de glicerol se selecciona preferiblemente de las siguientes estructuras en los cuadrados:

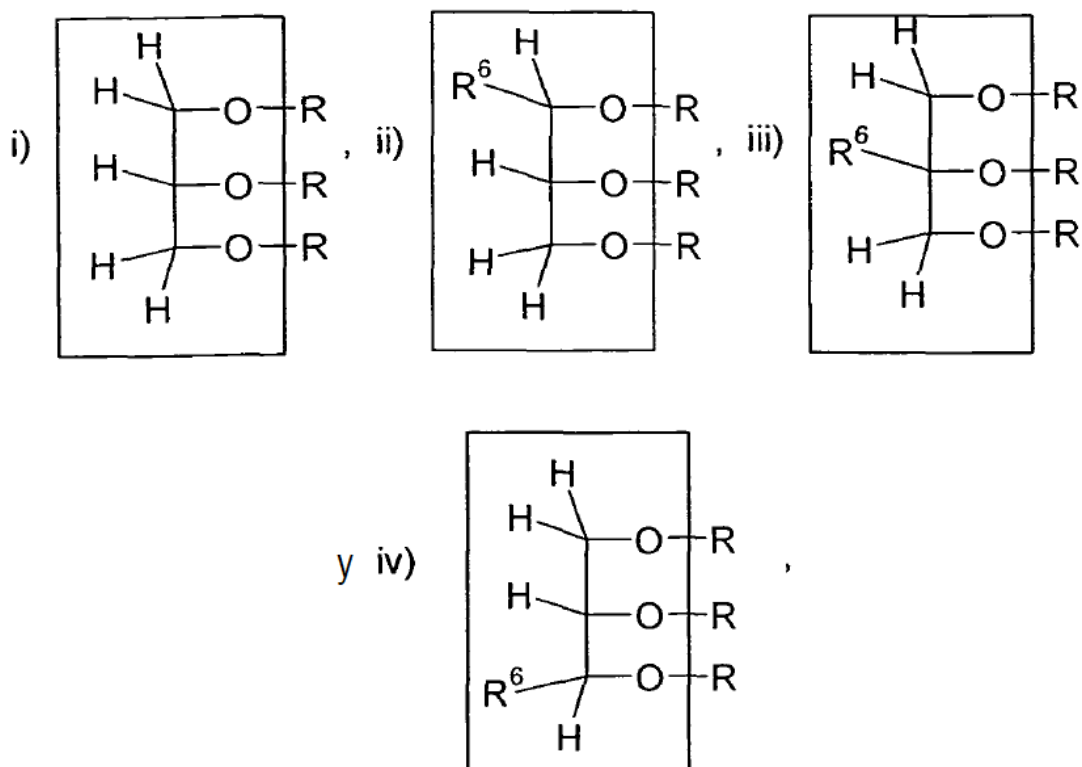


- 5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientes entre sí se seleccionan de H, metilo, etilo y restos hidrófilos, más preferiblemente de H y restos hidrófilos;

preferiblemente con la condición de que solo uno o dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son restos hidrófilos, y más preferiblemente de que solo uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es un resto hidrófilo;

y todas las sales y/o estereoisómeros de los mismos.

- 10 El resto de glicerol se selecciona preferiblemente de las siguientes estructuras en los cuadrados:



en donde R^6 se selecciona de restos metilo, etilo e hidrófilos, más preferiblemente de restos metilo e hidrófilos;

y todas sus sales y/o estereoisómeros.

Los restos hidrófilos a este respecto se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

- 15 α) -OH, -ONa, -OK, -O⁻, -NH₂, -NH₃⁺, -N(CH₃)₃⁺, -PO₃H, -PO₃Na, -PO₃K, -PO₃⁻, -O-PO₃H, -O-PO₃Na, -O-PO₃K, -O-PO₃⁻ ;

β) $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-ONa}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OK}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_3^+$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_3)_3^+$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{Na}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{K}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{Na}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{K}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3^-$,

en donde n es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2; y/o

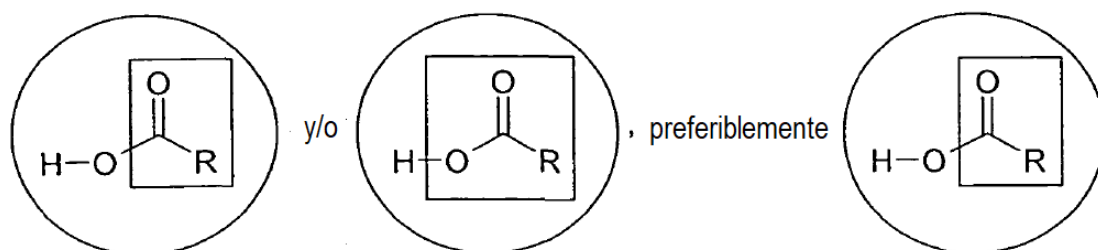
5 y) un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto de fosfatidilo, un resto de fosfatidilcolina, un resto de sulfatidilo y un resto de sulfatidilcolina; y una sal u otra sal del mismo.

Los restos de glicerol en compuestos lipofílicos preferiblemente no comprenden residuos hidrófilos (que están unidos al esqueleto de carbono del resto de glicerol) como se describe anteriormente.

10 Un resto de ácido graso en el contexto de la presente invención es preferiblemente un resto que se deriva de un ácido graso o puede derivarse de un ácido graso. Más preferiblemente, un resto de ácido graso es la parte de un ácido graso, preferiblemente un ácido graso como se define a continuación, que está unido químicamente a otro resto, por ejemplo esterificado a otro resto, que forma parte de dicho compuesto lipofílico y/o anfifílico.

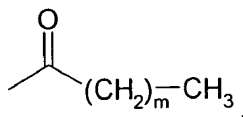
15 El significado del término ácido graso es bien conocido en la técnica y preferiblemente debe entenderse aquí en su contexto más amplio. Más preferiblemente, un ácido graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico alifático saturado o (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y especialmente de 8 a 25 átomos de carbono. Incluso más preferiblemente, un ácido graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico saturado alifático o una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces (etilénicamente), ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y especialmente de 8 a 25 átomos de carbono. Incluso más preferiblemente, un ácido graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico saturado alifático o una o dos veces (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono. y especialmente de 8 a 25 átomos de carbono.

20 Por lo tanto, el resto de ácido graso de acuerdo con la invención es preferiblemente una de las estructuras dadas en los cuadrados a continuación, mientras que las estructuras en los círculos constituyen el ácido graso como un todo:

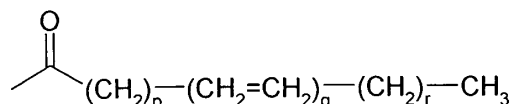


Por lo tanto, especialmente de manera preferible, un resto de ácido graso de acuerdo con la invención es el resto acilo o residuo acilo del ácido graso correspondiente.

Incluso los restos de ácidos grasos más preferidos se seleccionan a partir de las siguientes fórmulas:



30 en donde m es 2 a 33, más preferiblemente 4 a 28 e incluso más preferiblemente 6 a 23;



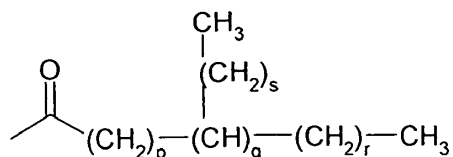
en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

35 r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

preferiblemente con la condición de que la suma de p y R es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q y r es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21;



5 en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

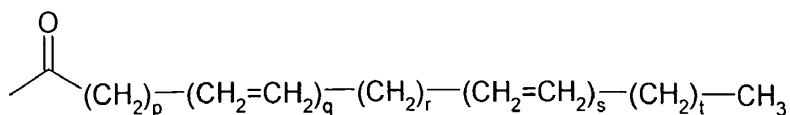
q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, y

s es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10 y especialmente 1 a 5,

10 preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y s es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q, r y s es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21;

y/o



15 en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

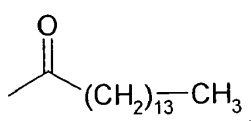
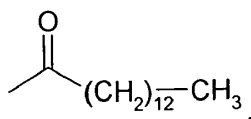
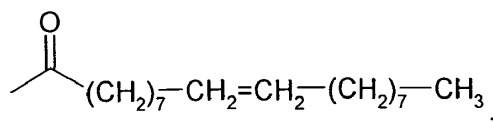
r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 12, y

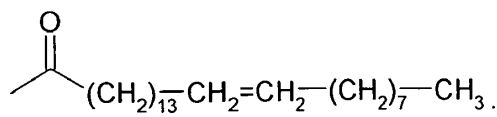
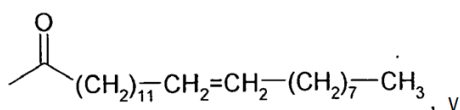
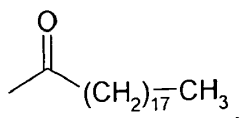
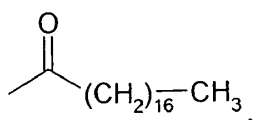
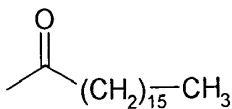
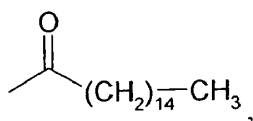
s es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

20 t es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10, incluso más preferiblemente 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8,

preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y t es 4 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q, r, s y t es 5 a 30, más preferiblemente 7 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21.

25 Incluso más preferiblemente, los restos de ácidos grasos se seleccionan del grupo de:





5

y, en el caso de los restos de ácidos grasos insaturados, todos los estereoisómeros de los mismos.

10 Incluso más preferiblemente, los restos de ácido graso se seleccionan del grupo que consiste en miristoilo (corresponde a ácido mirístico), oleoilo (corresponde a ácido oleico), palmitoilo (corresponde a ácido palmítico), estearoilo (corresponde a ácido esteárico), margarilo (corresponde al ácido margarico), araquidoilo (corresponde al ácido arácico o araquídico), behenoilo (corresponde al ácido behénico), erucoilo (corresponde al ácido erúxico), linoleoilo (corresponde al ácido linoleico) y linolenilo (corresponde al ácido linolénico).

Incluso más preferiblemente, los restos de ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en miristoilo, oleoilo, palmitoilo y estearoilo.

15 Incluso más preferiblemente, los restos de ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en miristoilo, palmitoilo y estearoilo.

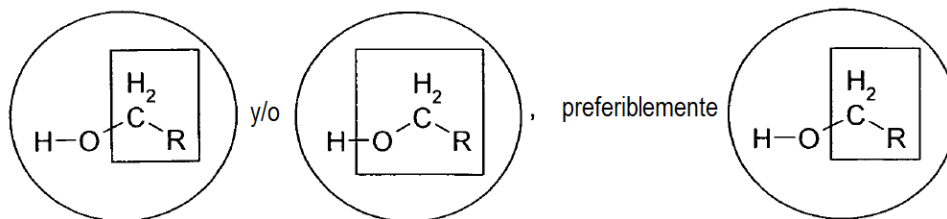
De manera especialmente preferible, el resto de ácido graso es miristoilo.

20 Un resto de alcohol graso en el contexto de la presente invención es preferiblemente un resto que se deriva de un alcohol graso o se puede derivar de un alcohol graso. Más preferiblemente, un resto de alcohol graso es un alcohol graso, preferiblemente un alcohol graso como se define a continuación, que está unido químicamente a otro resto, por ejemplo esterificado a otro resto, que forma parte de dicho compuesto lipofílico y/o anfifílico.

25 El significado del término alcohol graso es bien conocido en la técnica y preferiblemente debe entenderse aquí en su contexto más amplio. Más preferiblemente, un alcohol graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico alifático saturado o (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y especialmente de 8 a 25 átomos de carbono. Incluso más preferiblemente, un alcohol graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico saturado alifático o una vez, dos veces, tres o cuatro veces (etilénicamente), ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y especialmente de 8 a 25 átomos de carbono. Incluso más preferiblemente, un alcohol graso en el contexto de la presente invención es un alcohol alifático saturado o una o dos veces (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, que tiene de 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y Especialmente de 8 a 25 átomos de carbono. Típicamente, tales alcoholes grasos se derivan, pueden derivarse o pueden obtenerse a partir del correspondiente alcohol, por ejemplo mediante una reducción del correspondiente ácido graso.

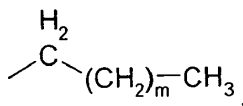
30

Por lo tanto, el resto de alcohol graso de acuerdo con la invención son preferiblemente las estructuras dadas en los cuadrados a continuación, mientras que las estructuras en los círculos constituyen el alcohol graso en su totalidad:

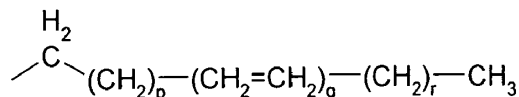


5 Por lo tanto, de manera especialmente preferible, un resto de alcohol graso de acuerdo con la invención es el resto alquilo o residuo de alquilo del alcohol graso correspondiente.

Incluso los restos de alcoholes grasos más preferidos se seleccionan a partir de las siguientes fórmulas:



en donde m es 2 a 33, más preferiblemente 4 a 28 e incluso más preferiblemente 6 a 23;



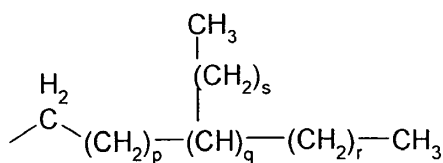
10 en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

15 preferiblemente con la condición de que la suma de p y r es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q y R es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21;



en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

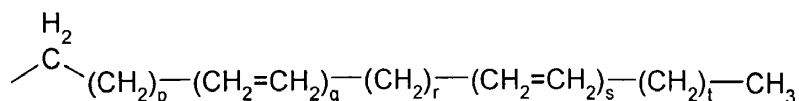
20 q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, y

s es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10 y especialmente 1 a 5,

25 preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y s es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q, r y s es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21;

y/o



en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

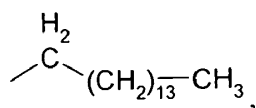
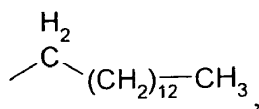
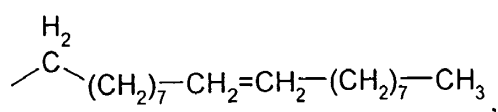
r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 12, y

5 s es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

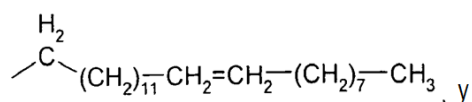
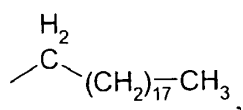
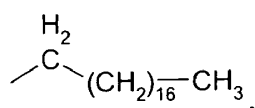
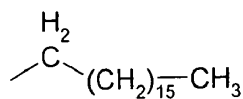
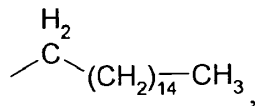
t es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10, incluso más preferiblemente 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8,

10 preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y t es 4 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q, r, s y t es 5 a 30, más preferiblemente 7 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21.

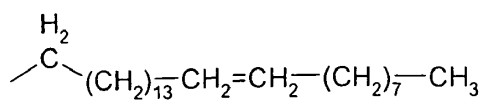
Incluso más preferiblemente, los restos de alcoholes grasos se seleccionan del grupo de:



15



20



Incluso más preferiblemente, los restos de alcoholes grasos se seleccionan independientemente de los residuos de alquilo de los alcoholes grasos del grupo que consiste en alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margaric, alcohol aráquico, alcohol behénico, alcohol erúxico, alcohol linólico. y alcohol linoléico.

25 [5] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención son composiciones como se describen aquí y especialmente como se describen en uno o más de los párrafos numerados [1], [2], [3], [4] y/o párrafos relacionados con las mismas, en donde

al menos uno de los compuestos lipofílicos y/o anfífilicos de acuerdo con b) comprende un resto hidrófilo, y especialmente en el que al menos uno de los compuestos anfífilicos de acuerdo con b) comprende un resto hidrófilo. Los expertos en la técnica conocen restos hidrófilos adecuados.

5 [6] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención son composiciones como se describen aquí y especialmente como se describe en el párrafo numerado [5], en donde el resto hidrófilo comprende un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto de fosfatidilo y/o un resto de sulfatidilo, y/o una sal de los mismos, o más preferiblemente es un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto de fosfatidilo y/o un resto de sulfatidilo, y/o una sal de los mismos.

10 [7] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención son composiciones como se describen aquí y especialmente como se describe en el párrafo numerado [5] y/o [6], en donde el resto hidrófilo comprende un resto de fosfoetanolamina, un resto de fosfatidilcolina, un resto de fosfatidilglicerol y/o un resto de sulfatidilglicerol, y/o una sal del mismo, o más preferiblemente es un resto de fosfatidilcolina, un resto de fosfatidilglicerol, y/o un resto de sulfatidilglicerol y especialmente un resto de fosfatidilglicerol, y/o una sal del mismo.

15 Con respecto a las sales de los mismos, un resto hidrófilo básico puede estar presente como una sal, tal como una sal de adición de ácido, o puede convertirse en una sal con un ácido, tal como en la sal de adición de ácido asociada, por ejemplo haciendo reaccionar cantidades equivalentes del compuesto que comprende el resto hidrófilo básico y el ácido en un solvente inerte tal como etanol y luego se concentra por evaporación. Los ácidos adecuados para tales sales son, en particular, aquellos que dan lugar a sales fisiológicamente inocuas. Por lo tanto, se puede hacer uso de
20 ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrohálicos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico y ácido sulfámico y, además, ácidos orgánicos, en particular ácido alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico avícola, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido
25 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalenomonosulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido laurilsulfúrico. Alternativamente, un resto hidrófilo ácido puede estar presente como una sal, tal como una sal de adición de base, o puede convertirse en una sal con una base, por ejemplo en la sal de adición de base asociada. A este respecto, son particularmente preferidas las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio de los restos hidrófilos ácidos. También se prefieren las sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales de dimetil, dietil o diisopropilamonio, las sales de monoetanol, dietanol o diisopropilamonio, las sales de ciclohexil y dicitclohexilamonio y las sales de dibenciletilendiamonio, y también, por ejemplo, las sales con arginina o lisina.

30

Especialmente preferidas a este respecto son las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de amonio y las sales de ácido clorhídrico. Especialmente preferidas a este respecto son las sales de sodio.

35 Los compuestos lipofílicos y especialmente los aceites naturales y/o sintéticos son conocidos por los expertos en la técnica. Se prefieren aceites naturales y/o sintéticos que tengan un peso molar en el rango de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente 700 g/mol a 900 g/mol. Preferiblemente, los aceites naturales y/o sintéticos son líquidos a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y especialmente son líquidos en condiciones fisiológicas y/o temperaturas
40 fisiológicas (aproximadamente 37 °C). Por lo tanto, el punto de fusión de dichos aceites naturales y/o sintéticos, y preferiblemente también de sus mezclas, es de + 20 °C o más bajo, preferiblemente de + 10 °C o más bajo e incluso más preferiblemente de 0 °C o más bajo. Sin embargo, típicamente es suficiente un punto de fusión por debajo de los valores dados anteriormente, pero por encima de -50 °C, por encima de -40 °C, por encima de -30 °C, por encima de -20 °C o incluso por encima de -10 °C.

45 Los compuestos lipofílicos preferidos que son aceites naturales y/o sintéticos incluyen, pero no se limitan a,

i) mono-, di-, tri o poliésteres de ácidos grasos de mono, di, tri y polioles,

ii) diéster de ácidos grasos de di, tri o polioles,

iii) triéster de ácidos grasos de tri o polioles, y/o

iv) alcohol graso mono, di, tri o poliésteres de mono, di, tri y polioles,

50 v) diéter de alcohol graso de di, tri o polioles,

vi) triéter de alcohol graso de tri o polioles,

y preferiblemente también mezclas de los mismos.

Especialmente preferidos a este respecto son diésteres de ácidos grasos de dioles y/o triésteres de ácidos grasos de trioles, en donde los ácidos grasos o restos de ácidos grasos son preferiblemente como se definen aquí y/o en donde los dioles y trioles son como se definen aquí.

5 Aún más preferidos son aceites naturales y/o sintéticos que son triéster de ácidos grasos de trioles, en donde el resto de ácido graso es como se describe aquí y/o el resto de triol es un resto de glicerol como se describe aquí.

Preferiblemente, dichos aceites naturales y/o sintéticos y especialmente el triéster de ácidos grasos de trioles no comprenden un resto hidrófilo como se describe aquí.

Ejemplos preferidos de aceites naturales se seleccionan de aceites vegetales, y más preferiblemente se seleccionan de aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de oliva, y mezclas de los mismos.

10 Ejemplos preferidos de aceites sintéticos se seleccionan de aceites farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en la Farmacopea, y más preferiblemente seleccionados de triglicéridos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente triglicéridos de cadena media, tal como Miglyols®, preferiblemente Miglyol® 810, Miglyol® 812, Miglyol® 818, Miglyol® 829 y Miglyol® 840, y especialmente Miglyol® 812, y mezclas de los mismos.

15 Dichos Miglyols se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en triglicéridos caprílicos/cápricos (Miglyol® 810, Miglyol® 812), triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos (Miglyol® 818), triglicéridos caprílicos/cápricos/succínicos (Miglyol® 829) y propilenglicol dicaprilato/dicaprato (Miglyol® 840) y más preferiblemente seleccionados de triglicéridos caprílicos/cápricos (Miglyol® 810, Miglyol® 812), triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos (Miglyol® 818), triglicéridos caprílicos/cáprico/succínicos (Miglyol® 829).

20 Sin embargo, todos los triacilglicéridos o triéster de ácido graso de trioles que son farmacéuticamente aceptables y tienen un punto de fusión en los rangos dados aquí se consideran compuestos lipofílicos adecuados de acuerdo con la invención.

25 Por lo tanto, se prefiere una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [4] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con a la presente invención, que comprende

30 a) 12 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 %, más preferiblemente 20 a 60 % y especialmente 20 a 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,

35 b) 10 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 % más preferiblemente 40 a 80 % y especialmente 60 a 80 % de al menos un compuesto lipofílico seleccionado de aceites naturales y aceites sintéticos y mezclas de los mismos, preferiblemente aceites naturales y/o sintéticos farmacéuticamente aceptables. aceites y mezclas de los mismos, y especialmente el triéster de ácido graso de trioles, en donde el resto de ácido graso es como se describe aquí y el resto de triol es un resto de glicerol como se describe aquí, y opcionalmente c) 0 a 30 %, preferiblemente 0 a 20 %, más preferiblemente de 0 a 10 % y especialmente de 0,01 a 5 % de agua,

40 con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.

Las composiciones preferidas a este respecto son oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos que comprenden la subsecuencia Arg-Gly-Asp.

45 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [4] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención, que comprende

50 a) 7 a 80 % o 12 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 %, más preferiblemente 20 a 60 % y especialmente 20 a 40 % de un oligopéptido cíclico seleccionado de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) y los derivados farmacéuticamente aceptables, solvatos y/o sales de los mismos, y preferiblemente seleccionados de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, que tienen preferiblemente una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,

55

- 5 b) 10 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 % más preferiblemente 40 a 80 % y especialmente 60 a 80 % de al menos un compuesto lipofílico seleccionado de aceites naturales y aceites sintéticos y mezclas de los mismos, preferiblemente aceites naturales y/o sintéticos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, y especialmente el triéster de ácido graso de trioles, en donde el resto de ácido graso es como se describe aquí y el resto de triol es un resto de glicerol como se describe aquí, y opcionalmente
- c) 0 a 30 %, preferiblemente 0 a 20 %, más preferiblemente 0 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.
- 10 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [4] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención, que comprende
- 15 a) 12 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 %, más preferiblemente 20 a 60 % y especialmente 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), más preferiblemente de un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y especialmente de la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal),
- 20 b) 10 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 % más preferiblemente 40 a 80 % y especialmente 60 a 80 % de al menos un compuesto lipofílico seleccionado de aceites naturales y aceites sintéticos y mezclas de los mismos, preferiblemente aceites naturales y/o sintéticos farmacéuticamente aceptables. aceites y mezclas de los mismos, y especialmente el triéster de ácido graso de trioles, en donde el resto de ácido graso es como se describe aquí y el resto de triol es un resto de glicerol como se describe aquí, y opcionalmente
- c) 0 a 30 %, preferiblemente 0 a 20 %, más preferiblemente 0 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.
- 25 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [4] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención, que comprende
- 30 a) 12 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 %, más preferiblemente 20 a 60 % y especialmente 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), más preferiblemente de un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y especialmente de la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,
- 35 b) 10 a 90 %, preferiblemente 20 a 80 % más preferiblemente 40 a 80 % y especialmente 60 a 80 % de al menos un compuesto lipofílico seleccionado de aceites naturales y aceites sintéticos y mezclas de los mismos, preferiblemente aceites naturales y/o aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, y especialmente el triéster de ácido graso de trioles, en donde el resto de ácido graso es como se describe aquí y el resto de triol es un resto de glicerol como se describe aquí, y opcionalmente
- 40 c) 0 a 30 %, preferiblemente 0 a 20 %, más preferiblemente 0 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.
- 45 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [4] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la presente invención, que comprende
- 50 a) 12 a 90 %, preferiblemente 15 a 80 %, preferiblemente 15 a 60 %, más preferiblemente 15 a 50 % y especialmente 20 a 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml

b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 30 %, más preferiblemente 0,01 a 15 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos,

c) 10 a 89,99 %, preferiblemente 20 a 89,99 %, más preferiblemente 30 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 50 a 84,95 % y especialmente 60 a 79,95 % de agua,

5 con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 o más % y especialmente 95 a 99,9 % de La composición total.

10 Los compuestos anfifílicos y especialmente los lípidos anfifílicos son conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos anfifílicos en el contexto de la presente invención comprenden preferiblemente una o más partes lipofílicas y una o más partes hidrófilas. Son preferidos los compuestos anfifílicos y especialmente los lípidos anfifílicos que tienen un peso molar en el rango de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente 700 g/mol a 900 g/mol. Preferiblemente, los lípidos anfifílicos en el contexto de la presente invención comprenden al menos un resto de ácido graso o al menos un resto de alcohol graso, preferiblemente como parte de la parte lipofílica, y/o un mono-, di-, tri- o poliol, preferiblemente un diol o triol, preferiblemente como parte de la parte hidrófila. Preferiblemente, dicho mono-, di-, tri- o poliol, preferiblemente un diol o triol, comprende adicionalmente un resto hidrófilo como se describe aquí.

15 [8] Más preferiblemente, los lípidos anfifílicos en el contexto de la presente invención comprenden al menos uno o dos restos de ácidos grasos, preferiblemente como parte de la parte lipofílica, y/o un triol, preferiblemente glicerol, preferiblemente como parte de la parte hidrófila. Por lo tanto, se prefieren los lípidos anfifílicos que tienen restos fosfatidil-poliol o sulfatidil-poliol como la parte hidrófila, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos y más preferiblemente las sales de los mismos. Incluso más preferidos son los lípidos anfifílicos que tienen restos fosfatidilglicerol o sulfatidilglicerol como la parte hidrófila, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos y más preferiblemente las sales de los mismos.

Por lo tanto, incluso más preferidos son los lípidos anfifílicos que tienen

25 α) restos de fosfatidilglicerol o sulfatidilglicerol, preferiblemente como la parte hidrofílica, y

β) uno o dos, preferiblemente dos restos de ácidos grasos, preferiblemente como la parte lipofílica, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos y más preferiblemente sus sales.

Preferiblemente, los compuestos anfifílicos de acuerdo con b) pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

30 monoésteres de ácidos grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

diésteres de ácidos grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

y sales y alcoholatos de los mismos;

triésteres de ácidos grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

poliésteres de ácidos grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

monoésteres de ácidos grasos de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

35 diésteres de ácidos grasos de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

y sales y alcoholatos de los mismos;

triésteres de ácidos grasos de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

poliésteres de ácidos grasos de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos.

40 Alternativamente, de manera preferible, los compuestos anfifílicos de acuerdo con b) pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

monoéteres de alcoholes grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

diéteres de alcohol graso de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

y sales y alcoholatos de los mismos;

trietéres de alcoholes grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

45 poliéteres de alcoholes grasos de fosfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

monoésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

diésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

y sales y alcoholatos de los mismos;

triésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos;

- 5 poliésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y derivados, sales y alcoholatos de los mismos.

Los fosfatidilpolioles de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente mono- y pirofosfatidilpolioles, que incluyen, pero no se limitan a, monofosfatidilpolioles, difosfatidilpolioles, trifosfatidilpolioles, tetrafosfatidilpolioles y polifosfatidilpolioles superiores. Preferiblemente, los fosfatidilpolioles de acuerdo con la invención se seleccionan de monofosfatidilpolioles, difosfatidilpolioles y trifosfatidilpolioles, y/o sus sales.

- 10 Los sulfatidilpolioles de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente mono- y piro-sulfatidilpolioles, incluyendo, pero sin limitación, monosulfatidilpolioles, disulfatidilpolioles, trisulfatidilpolioles, tetrasulfatidilpolioles y polisulfatidilpolioles más altos. Preferiblemente, los sulfatidilpolioles de acuerdo con la invención se seleccionan de monosulfatidilpolioles, disulfatidilpolioles y trisulfatidilpolioles, y/o sus sales.

- 15 Las composiciones preferidas para uso en las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención son fosfatidilpolioles y/o sulfatidilpolioles, en donde la subestructura de poliol se deriva o selecciona preferiblemente de dioles, trioles, tetroles, pentoles y hexoles, incluyendo, pero sin limitación, glicol, propanodiolos, que incluyen, pero no se limitan a, propano-1,3-diol y propano-1,2-diol, dietilenglicol, glicerol, butanodiolos, que incluyen, pero no se limitan a, butano-1,2-diol, butano-1,3-diol, butano-1,4-diol, butano-2,2-diol, butano-2,3-diol, butanotrioles, que incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroximetil-propano-1,3-diol, 2-metil-propano-1,2,3-triol, butano-1,2,3-triol y butano-1,2,4-triol, y 1,2,3,4-butano-1,2,3,4- tetrol, que incluyen, pero no se limitan a, eritritol y treitol.

- 20 Más preferidos para uso en las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención son fosfatidilpolioles y/o sulfatidilpolioles, en donde la subestructura de poliol se deriva o selecciona preferiblemente de dioles, trioles y tetroles, y se selecciona especialmente de trioles, preferiblemente trioles como se describe arriba.

En general, los ésteres de ácidos grasos de los polioles se prefieren a los éteres de alcoholes grasos de los polioles.

- 25 [11] Preferiblemente, los fosfatidil o sulfatidil-polioles se seleccionan de

a) polifosfatidilglicerol, trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol y monofosfatidilglicerol,

y/o

b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol,

y/o sus sales.

- 30 Más preferiblemente, los fosfatidil o sulfatidil-polioles se seleccionan de

a) trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, monofosfatidilglicerol, especialmente monofosfatidilglicerol, y/o

b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol, especialmente monosulfatidilglicerol,

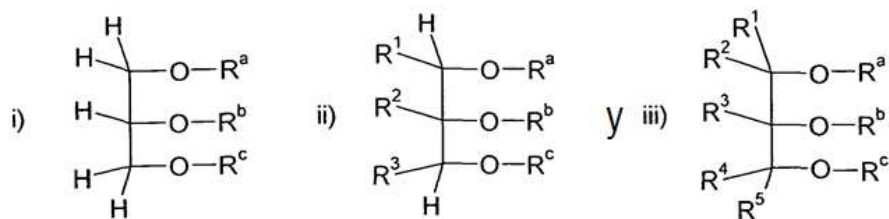
y/o sus sales.

- 35 Si no se menciona explícitamente de otro modo, el monofosfatidilglicerol y el monosulfatidilglicerol también se denominan preferiblemente como fosfatidilglicerol y sulfatidilglicerol, respectivamente.

- 40 Especialmente de manera preferible, los ácidos grasos se seleccionan en cada caso independientemente del grupo que consiste en ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margarico, ácido aráquico o araquídico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido linoleico y ácido linolénico. Incluso más preferiblemente, los ácidos grasos en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico.

- 45 Por lo tanto, en los ésteres de ácidos grasos que comprenden más de un ácido graso, los ácidos grasos pueden ser todos iguales o diferentes. Por ejemplo, en un diéster de ácido graso, ambos restos de ácido graso pueden ser los mismos, por ejemplo ambos oleilo o ambos palmitoil, o diferentes, por ejemplo un oleilo y un palmitoil. Alternativamente, los diésteres o triésteres de ácidos grasos pueden comprender dos o más restos de ácidos grasos diferentes en una mezcla, por ejemplo una mezcla estadística.

Por lo tanto, los compuestos anfífilos preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan preferiblemente de una o más de las siguientes fórmulas:



en donde

α) R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son independientes entre sí se seleccionan de H, metilo, etilo y restos hidrófilos, más preferiblemente de H, metilo y etilo;

5 preferiblemente con la condición de que solo uno o dos de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son distintos de H, y más preferiblemente de que solo uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ es distinto de H;

β) R^a, R^b y R^c son independientes entre sí se seleccionan de H y R⁶,

en donde cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

10 i) restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos, preferiblemente restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos como se describen aquí y especialmente restos de ácidos grasos como se describen aquí, y

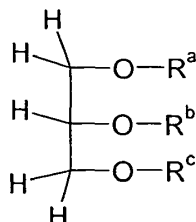
ii) restos hidrófilos, preferiblemente restos hidrófilos como se describen aquí;

con la condición de que uno o más de R^a, R^b y R^c, preferiblemente dos o más de R^a, R^b y R^c y especialmente todos de R^a, R^b y R^c son R⁶,

y con la condición adicional de que solo uno o dos, preferiblemente solo uno de R⁶ es un resto hidrófilo;

15 y las sales y/o estereoisómeros de los mismos, y preferiblemente las sales de los mismos.

Por lo tanto, los compuestos anfifílicos más preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan preferiblemente de la siguiente fórmula:



en donde

20 R^a, R^b y R^c son independientes entre sí se seleccionan de H y R⁶,

en donde cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

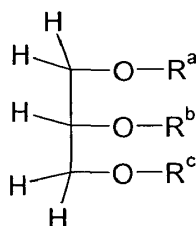
i) restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos, preferiblemente restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos como se describen aquí y especialmente restos de ácidos grasos como se describen aquí, y

25 ii) restos hidrófilos, preferiblemente restos hidrófilos como se describen aquí; con la condición de que uno o más de R^a, R^b y R^c, preferiblemente dos o más de R^a, R^b y R^c y especialmente todos de R^a, R^b y R^c son R⁶,

y con la condición adicional de que solo uno o dos, preferiblemente solo uno de R⁶ es un resto hidrófilo,

y las sales y/o estereoisómeros de los mismos, y preferiblemente las sales de los mismos.

Por lo tanto, los compuestos anfifílicos incluso más preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan preferiblemente de la siguiente fórmula:



en donde

- 5 a) tanto R^a como R^b independientemente uno de otro se seleccionan de restos ácidos y restos de alcoholes grasos, preferiblemente restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos como se describen aquí y especialmente restos de ácidos grasos como se describen aquí, y R^c es un resto hidrófilo, preferible un resto hidrófilo como se describen aquí,
- 10 b) tanto R^a como R^c independientemente uno de otro se seleccionan de restos ácidos y restos de alcoholes grasos, preferiblemente restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos como se describen aquí y especialmente restos de ácidos grasos como se describen aquí, y R^b es un resto hidrófilo, preferible un resto hidrófilo como se describen aquí, o
- c) tanto R^b como R^c independientemente uno de otro se seleccionan de restos ácidos y restos de alcoholes grasos, preferiblemente restos de ácidos grasos y restos de alcoholes grasos como se describen aquí y especialmente restos de ácidos grasos como se describen aquí, y R^a es un resto hidrófilo, preferible un resto hidrófilo como se describen aquí
- 15 y las sales y/o estereoisómeros de los mismos, y preferiblemente las sales de los mismos.

Con respecto a R^a, R^b y/o R^c los restos hidrófilos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

- i) -PO₃H, -PO₃Na, -PO₃K, -PO₃⁻;
- ii) -(PO₂-O)_v-PO₃H, -(PO₂-O)_v-PO₃Na, -(PO₂-O)_v-PO₃K, -(PO₂-O)_v-PO₃⁻
- iii) -SO₃H, -SO₃Na, -SO₃K, -SO₃⁻;
- 20 iv) -(SO₂-O)_w-SO₃H, -(SO₂-O)_w-SO₃Na, -(SO₂-O)_w-SO₃K, -(SO₂-O)_w-SO₃⁻
- v) -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-ONa, -(CH₂)_n-OK, -(CH₂)_n-O⁻, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NH₃⁺, -(CH₂)_n-N(CH₃)₃⁺, -(CH₂)_n-PO₃H, -(CH₂)_n-PO₃Na, -(CH₂)_n-PO₃K, -(CH₂)_n-PO₃⁻, -(CH₂)_n-O-PO₃H, -(CH₂)_n-O-PO₃Na, -(CH₂)_n-O-PO₃K, -(CH₂)_n-O-PO₃⁻
- vi) -(CH₂)_n-(PO₂-O)_x-PO₃H, -(CH₂)_n-(PO₂-O)_x-PO₃Na, -(CH₂)_n-(PO₂-O)_x-PO₃K, -(CH₂)_n-(PO₂-O)_x-PO₃⁻,
- vii) -(CH₂)_n-(SO₂-O)_y-SO₃H, -(CH₂)_n-(SO₂-O)_y-SO₃Na, -(CH₂)_n-(SO₂-O)_y-SO₃K, -(CH₂)_n-(SO₂-O)_y-SO₃⁻,

25 en donde

n es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2,

v es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2,

w es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2,

x es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2, y

30 y es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2;

y/o

y) un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto de fosfatidilo, un resto de fosfatidilcolina, un resto de sulfatidilo y de sulfatidilcolina;

y una sal u otra sal de los mismos.

35 Con respecto a R^a, R^b y/o R^c los restos hidrófilos se seleccionan incluso más preferiblemente del grupo que consiste en:

i) -PO₃H, -PO₃Na, -PO₃K, -PO₃⁻;

ii) -(PO₂-O)_v-PO₃H, -(PO₂-O)_v-PO₃Na, -(PO₂-O)_v-PO₃K, -(PO₂-O)_v-PO₃⁻

iii) $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-ONa}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OK}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_3^+$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_3)_3^+$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{Na}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{K}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{Na}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{K}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3^-$,

en donde

n es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2, y

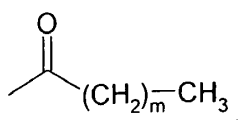
5 v es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2,

y/o

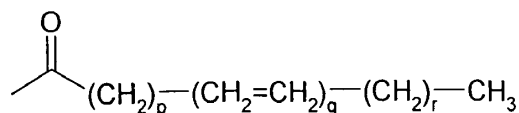
iv) un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto de fosfatidilo, un resto de fosfatidilcolina, un resto de sulfatidilo y de sulfatidilcolina;

y una sal u otra sal de los mismos.

10 Con respecto a R^a , R^b y/o R^c , los restos de ácidos grasos se seleccionan preferiblemente del grupo de:



en donde m es 2 a 33, más preferiblemente 4 a 28 e incluso más preferiblemente 6 a 23;



en donde

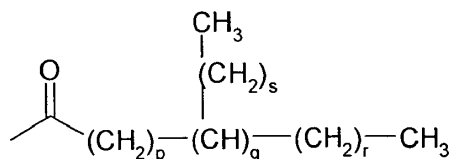
15 p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

preferiblemente con la condición de que la suma de p y R es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma dep, q y R es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21;

20



en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 13,

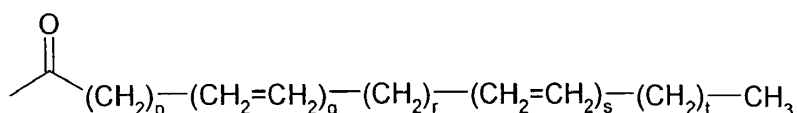
q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

25 r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, y

s es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10 y especialmente 1 a 5,

preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y s es 4 a 30, más preferiblemente 5 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20

30 y/o con la condición de que la suma de p, q, r y s es 5 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21; y/o



en donde

p es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 15, incluso más preferiblemente 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,

q es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

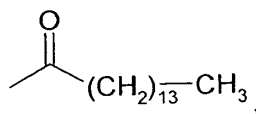
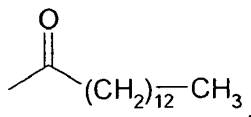
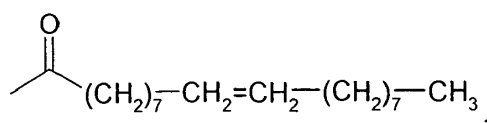
r es 1 a 20, más preferiblemente 3 a 18, incluso más preferiblemente 4 a 15 y especialmente 6 a 12, y

5 s es 0 a 6, más preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3, o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

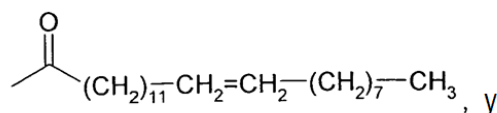
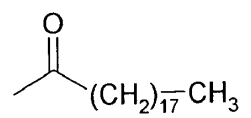
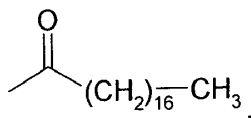
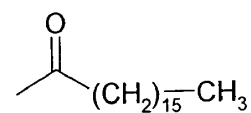
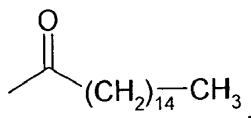
t es 1 a 20, más preferiblemente 1 a 15, incluso más preferiblemente 1 a 10, incluso más preferiblemente 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8,

10 preferiblemente con la condición de que la suma de p, r y t es 4 a 30, más preferiblemente 6 a 25, incluso más preferiblemente 8 a 22 y especialmente 10 a 20 y/o con la condición de que la suma de p, q, r, s y t es 5 a 30, más preferiblemente 7 a 25, incluso más preferiblemente 9 a 23 y especialmente 11 a 21.

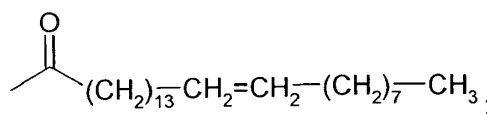
Con respecto a R^a, R^b y/o R^c, los restos de ácidos grasos se seleccionan incluso más preferiblemente del grupo de:



15



20



y, en el caso de los restos de ácidos grasos insaturados, todos los estereoisómeros de los mismos.

Con respecto a R^a, R^b y/o R^c, los restos de ácidos grasos se seleccionan incluso más preferiblemente del grupo de:

los restos de ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en miristoilo, oleoilo, palmitoilo (corresponde al ácido palmítico), estearoilo, margarilo, araquidoilo, behenoilo, erucoilo, linoleoilo y linolenóilo.

Con respecto a R^a, R^b y/o R^c, los restos de ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en miristoilo, oleoilo, palmitoilo y estearoilo.

- 5 Los compuestos anfífilos especialmente preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan preferiblemente dedioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), distearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilglicerofosfocolina (DOPC), dipalmitoilglicerofoglicerol (DPPG), distearoilglicerofosfoetanolamina (DSPE), fosfatidilcolina de huevo (EPC) y fosfatidilcolina de soja (SPC), más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), distearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilglicerofosfocolina (DOPC), dipalmitoilglicerofoglicerol (DPPG), incluso más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), distearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dipalmitoilglicerofoglicerol (DPPG), incluso más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG) y dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), y especialmente dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG); y/o las sales de los mismos, preferiblemente las sales aquí descritas., y especialmente las sales alcalinas y/o de amonio de los mismos. También se prefieren las mezclas de dichos compuestos anfífilos y/o sus sales, que incluyen preferiblemente mezclas de diferentes sales del mismo compuesto y mezclas de diferentes sales de diferentes compuestos.

Alternativamente, los compuestos anfífilos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos anfífilos que comprenden dos ácidos grasos diferentes, ácidos grasos como se describe aquí. Más preferiblemente, estos compuestos anfífilos se seleccionan de

- 20 miristoilestearoilfosfatidilcolina (MSPC),
 miristoilpalmitoilfosfatidilcolina (MPPC),
 miristoiloleoilfosfatidilcolina (MOPC),
 palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC),
 palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC),
- 25 estearoiloleoilfosfatidilcolina (SOPC),
 miristoilestearoilfosfatidilglicerol (MSPG),
 miristoiloleoilfosfatidilglicerol (MOPG),
 miristoilpalmitoilfosfatidilglicerol (MPPG),
 palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG),
- 30 palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG),
 estearoiloleoilfosfatidilglicerol (SOPG),
 miristoilestearoilglicerofosfocolina (MSPC),
 miristoiloleoilglicerofosfocolina (MOPC),
 miristoilpalmitoilglicerofosfocolina (MPPC),
- 35 palmitoilestearoilglicerofosfocolina (PSPC),
 palmitoiloleoilglicerofosfocolina (POPC),
 estearoiloleoilglicerofosfocolina (SOPC),
 miristoilestearoilglicerofosfoetanolamina (MSPE),
 miristoiloleoilglicerofosfoetanolamina (MOPE),
- 40 miristoilpalmitoilglicerofosfoetanolamina (MPPE),
 palmitoilestearoilglicerofosfoetanolamina (PSPE),
 palmitoiloleoilglicerofosfoetanolamina (POPE), y
 estearoiloleoilglicerofosfoetanolamina (SOPE);

y/o las sales de los mismos, preferiblemente las sales descritas aquí, y especialmente las sales alcalinas y/o de amonio de los mismos. También se prefieren las mezclas de dichos compuestos anfífilicos y/o sus sales, que incluyen preferiblemente mezclas de diferentes sales del mismo compuesto y mezclas de diferentes sales de diferentes compuestos.

- 5 Los compuestos anfífilicos especialmente preferidos y/o sus sales de acuerdo con la invención también pueden definirse preferiblemente por sus Números del Chemical Abstract (Números CAS):

DOPG (sal de sodio):67254-28-8

DMPC: 18194-24-6

DMPG (sal de sodio):67232-80-8

- 10 DSPG (sal de sodio):108347-80-4

DOPC: 4235-95-4

DPPG (sal de sodio):42367232-81-9

DSPE: 1069-79-0

SPC: 97281-47-5.

- 15 Los compuestos anfífilicos especialmente preferidos y/o sus sales de acuerdo con la invención también pueden definirse preferiblemente por sus Números del Chemical Abstract Químicos (Números CAS):

DOPG (sal de sodio):67254-28-8, y/o

DMPG (sal de sodio):67232-80-8

- 20 Desde un punto de vista toxicológico, los compuestos anfífilicos cargados negativamente o no cargados pueden preferirse a los compuestos anfífilicos cargados positivamente (avances recientes en la detección de vasculatura tumoral que utilizan sistemas de administración de fármacos liposómicos Amr S Abu Lila, Tatsuhiro Ishida, Hiroshi Kiwada, Expert Opinion on Drug Delivery, DOI 10,1517/17425240903289928.

Ejemplos de compuestos anfífilicos cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a:

dioléoilfosfatidilglicerol (DOPG)

- 25 dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG)

distearoilfosfatidilglicerol (DSPG)

dipalmitoilglicerofosfoglicerol (DPPG).

Ejemplos de compuestos anfífilicos neutros incluyen, pero no se limitan a:

distearoilglicerofosfoetanolamina (DSPE).

- 30 Ejemplos de compuestos anfífilicos cargados positivamente incluyen, pero no se limitan a:

dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC)

dioléoilglicerofosfocolina (DOPC)

fosfatidilcolina de soja (SPC).

- 35 Un compuesto anfífilico preferido de acuerdo con la invención y/o para uso de acuerdo con la invención es dioléoilfosfatidilglicerol (DOPG) y/o su sal de sodio, preferiblemente como se define en el número CAS 67254-28-8.

Un compuesto anfífilico especialmente preferido de acuerdo con la invención y/o para uso de acuerdo con la invención es dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) y/o su sal de sodio, preferiblemente como se define en el número de CAS 67232-80-8.

- 40 [9a] Composición tal como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [8] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, que comprende

a) 7 a 80 % o 12 a 90 %, preferiblemente 12 a 60 %, más preferiblemente 15 a 40 % y especialmente 20 a 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopetida

- o oligopéptido cíclico como se describe aquí, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,
- 5 b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 40 %, más preferiblemente 0,01 a 20 %, incluso más preferiblemente 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 10 % o 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos, preferiblemente uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí, y
- 10 c) 10 a 94,99 %, preferiblemente 30 a 89,99 %, más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 60 a 79,99 % y especialmente 60 a 79,9 de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.
- 15 [9b] Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [8] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, en donde dicha composición comprende
- a) 7 a 79,99 %, preferiblemente 7 a 49,99 %, incluso más preferiblemente 7 a 39,99 % y especialmente 7 a 30,99 % de al menos un oligopéptido,
- 20 b) 0,01 a 20 %, preferiblemente 0,01 a 15 %, más preferiblemente 0,01 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 % de uno o más compuestos anfifílicos,
- c) 20 a 92,9 %, preferiblemente 50 a 92,9 %, más preferiblemente 60 a 92,9 % y especialmente 69 a 92,9 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta 90 o más % de la composición total, más preferiblemente hasta 95 o más % de la composición total y especialmente hasta 95 a 100 % del total composición. En dicha composición, el al menos un oligopéptido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg- Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tengan una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 15 mg/ml y especialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp- DPhe-NMeVal) en la forma polimórfica A1. En dicha composición, el uno o más compuestos anfifílicos comprenden o consisten
- 25 esencialmente en uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol y/o sus sales. Dicho método es especialmente preferido en el tratamiento de sujetos humanos.
- 30 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [9] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, que comprende
- 35 a) 12 a 90 %, preferiblemente 15 a 80 %, preferiblemente 15 a 60 %, más preferiblemente 15 a 50 % y especialmente 20 a 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml. ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente
- 40 entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml
- b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 30 %, más preferiblemente 0,01 a 15 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos,
- 45 c) 10 a 89,99 %, preferiblemente 20 a 89,99 %, más preferiblemente 30 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 50 a 84,95 % y especialmente 60 a 79,95 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 o más % y especialmente 95 a 99,9 % de la composición total.
- 50 Las composiciones preferidas a este respecto son oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos que comprenden la subsecuencia Arg-Gly-Asp.
- Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [9] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención, que comprende

- 5 a) 12 a 90 %, preferiblemente 12 a 60 %, más preferiblemente 15 a 40 % y especialmente 20 a 40 % de un oligopéptido cíclico seleccionado de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y preferiblemente seleccionados de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, teniendo preferiblemente una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,
- 10 b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 40 %, más preferiblemente 0,01 a 20 %, incluso más preferiblemente 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 10 % o 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos, preferiblemente uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí, y
- 15 c) 10 a 94,99 %, preferiblemente 30 a 89,99 %, más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 60 a 79,99 % y especialmente 60 a 79,9 de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.

20 Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [9] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención, que comprende

- 25 a) 12 a 90 %, preferiblemente 12 a 60 %, más preferiblemente 15 a 40 % y especialmente 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), más preferiblemente de un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y especialmente de la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml ml
- 30 b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 40 %, más preferiblemente 0,01 a 20 %, incluso más preferiblemente 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 10 % o 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos, preferiblemente uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí, y
- 35 c) 10 a 94,99 %, preferiblemente 30 a 89,99 %, más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 60 a 79,99 % y especialmente 60 a 79,9 de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 %, de la composición total.

[10] Alternativamente, se prefiere una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí, que comprende

- 40 a) 12 a 90 %, preferiblemente 12 a 60 %, más preferiblemente 15 a 40 % y especialmente 20 a 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,
- 45 b) 0,01 a 60 %, preferiblemente 0,01 a 40 %, más preferiblemente 0,01 a 20 %, incluso más preferiblemente 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,05 a 5 % y especialmente 0,1 a 10 % o 0,1 a 5 %, uno o más compuestos anfifílicos, seleccionados de
- 50 b1) mono-, di- o poliésteres de ácidos grasos de fosfatidil o sulfatidil-poliolés, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos, y
- b2) mono-, di- o poliésteres de alcoholes grasos de fosfatidil- o sulfatidil-poliolés, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos,
- c) 10 a 94,99 %, preferiblemente 30 a 89,99 %, más preferiblemente 40 a 84,99 %, incluso más preferiblemente 60 a 79,99 % y especialmente 60 a 79,9 de agua,

preferiblemente con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 % y especialmente 98 a 99,9 % de la composición total.

- 5 Preferiblemente, dicho oligopetido u oligopéptido cíclico como se describe aquí se selecciona de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y el cristalino. forma A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), dicho oligopetido u oligopéptido cíclico preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml.
- 10 Incluso más preferiblemente, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí se selecciona de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), dicho oligopetido u oligopéptido cíclico que preferiblemente tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml.
- 15 [11] Composición como se describe aquí y especialmente como se describe en los párrafos numerados [8] y/o [10] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí, en donde los fosfatidil- o sulfatidil-polioles se seleccionan de
- a) polifosfatidilglicerol, trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, monofosfatidilglicerol, y/o
- b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol, y monosulfatidilglicerol,
- 20 y/o las sales de los mismos.
- [12] La composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [11] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí, en donde
- 25 i) los ácidos grasos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margarico, ácido araquico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido linólico y ácido linolénico, y
- ii) los alcoholes grasos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margarico, alcohol araquico, alcohol behénico, alcohol erúxico, alcohol linólico y alcohol linolénico,
- 30 iii) los restos de ácidos grasos se seleccionan independientemente de los residuos acilo de los ácidos grasos de acuerdo con a), y/o
- iv) los restos de alcoholes grasos se seleccionan independientemente de los residuos de alquilo de los alcoholes grasos de acuerdo con ii).
- 35 [13] Composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [11] y/o preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí, en donde los compuestos anfifílicos y/o di o poliésteres de ácidos grasos de polifosfatidil-polioles se seleccionan del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, distearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja,
- 40 y los derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [13] y/o preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí, en donde compuestos anfifílicos y/o el ácido graso di- o poliésteres de polifosfatidil-polioles se seleccionan del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, distearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja, más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol y/o dimiristoilfosfatidilglicerol, y especialmente el dimiristoilfosfatidilglicerol,
- 45 y los derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 [14] Un método como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [13]] y/o preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, en donde en dicha composición los compuestos anfifílicos y/o los di- o poliésteres de ácidos grasos de polifosfatidil-polioles se seleccionan del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y los derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Si la composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describe aquí comprende compuestos y/o excipientes distintos de a), b) y c), dichos compuestos y/o excipientes se seleccionan preferiblemente de ingredientes activos adicionales, preferiblemente ingredientes farmacéuticamente activos adicionales, y excipientes adicionales y/o agentes auxiliares, preferiblemente excipientes y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

5 Los excipientes y/o agentes auxiliares y, especialmente, los excipientes y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica, por ejemplo de Europäischen Arzneibuch, 6. Ausgabe, CD-ROM Official German Edition, US Pharmacopeia 29, European Pharmacopeia, y/o Deutsches Arzneimittelbuch, preferiblemente en la versión respectiva actual o más reciente.

10 Preferiblemente, las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describen aquí no comprenden ingredientes activos distintos de los oligopéptidos como se definen aquí.

Más preferiblemente, las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención como se describen no comprenden ingredientes farmacéuticamente activos adicionales distintos de los oligopéptidos como se definen aquí.

Los excipientes preferidos incluyen, pero no se limitan a agentes de tonicidad y/o conservantes. Los conservantes a este respecto son preferiblemente conservantes antimicrobianos.

15 Ejemplos de conservantes, preferiblemente conservantes farmacéuticamente aceptables, son conocidos en la técnica, por ejemplo de Swarbrick, Pharmaceutical Technology.

En la siguiente tabla, se proporcionan ejemplos de conservantes farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1 Conservantes de uso común y su vía de administración preferida:

Conservante	Vía de administración preferida
Cloruro de benzalconio	IM, Inhalación, nasal, oftálmica, ótica, tópica
Cloruro de bencetonio	IM, IV, oftálmica, ótica
Ácido benzoico	IM, IV, irrigación, oral, rectal, tópica, vaginal
Alcohol de bencilo	Inyecciones, oral, tópica, vaginal
Bronopol	Tópica
Butilparabeno	Inyecciones, oral, rectal, tópica
Cetrimide	Tópica, oftálmica
Clorhexidina	Tópica, oftálmica
Clorobutanol	IM, IV, SC, Inhalación, nasal, ótica, oftálmica, tópica
Clorocresol	Tópica
Cresol	IM, Intradérmica, SC, tópica
Etil parabeno	Oral, tópica
Imidurea	Tópica
Metil parabeno	IM, IV, SC, oftálmica, oral, ótica, rectal, tópica, vaginal
Fenol	Inyecciones
Fenoxietanol	Tópica

Conservante	Vía de administración preferida
Alcohol feniletílico	Nasal, oftálmica, ótica
Acetato/borato fenilmercurico	Oftálmica
Nitrato fenilmercurico	IM, oftálmica, tópica
Propilparabeno	IM, IV, SC, Inhalación, oftálmica, oral, ótica, rectal, tópica, vaginal
Benzonato de sodio	Dental, IM, IV, oral, rectal, tópica
Propionato de sodio	Oral
Ácido sorbico	Oral, tópica
Timerosal	IM, IV, SC, oftálmica, ótica, tópica

Conservantes preferidos, especialmente conservantes preferidos para formulaciones s.c. se seleccionan del grupo que consiste en alcohol bencílico, fenol, cresol y derivados de cresol, por ejemplo clorocresol, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en fenol, cresol y clorocresol. Especialmente preferido es el fenol.

- 5 Ejemplos de agentes de tonicidad, preferiblemente agentes de tonicidad farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica, por ejemplo de Swarbrick, Pharmaceutical Technology.

Los agentes de tonicidad preferidos se seleccionan del grupo que consiste en sales alcalinas, preferiblemente cloruro de sodio y/o cloruro de potasio, cloruro de amonio, glicerol, azúcares, preferiblemente glucosa y/o fructosa, y urea.

Sin embargo, el experto en la materia conoce alternativas adecuadas a los agentes de tonicidad dados anteriormente.

- 10 Especialmente preferido como agente de tonicidad es el cloruro de sodio (NaCl).

Así, en el contexto de la presente invención, el agua de acuerdo con c) de la composición puede ser opcionalmente sustituida, parcial o totalmente, con solución salina isotónica o solución salina fisiológica, por ejemplo solución salina para infusión. En el contexto de la presente invención, la solución salina isotónica, la solución salina fisiológica o la solución salina para infusión es preferiblemente una solución de aproximadamente 0,9 % en peso de NaCl en agua.

- 15 Más preferiblemente, la composición se hace usando agua (c) y la tonicidad se ajusta mediante la adición de NaCl como un excipiente preferido después de agregar los compuestos de acuerdo con a) y/o b), si corresponde.

Por lo tanto, los agentes de tonicidad y/o conservantes son excipientes preferidos de acuerdo con d) y especialmente de acuerdo con d2).

- 20 [15] Composición como se describe aquí y, especialmente, como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [14] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, que comprende

d) 0 a 50 % de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados de

d1) ingredientes farmacéuticamente activos,

d2) excipientes farmacéuticamente aceptables;

- 25 preferiblemente con la condición de que la suma de a), b), c) y d) conforme hasta 80 % o más, preferiblemente 90 % o más, más preferiblemente 95 % o más, y especialmente 95 a 99,9 % o 95 a 100 % de la composición total.

[16] Composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [15] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con la misma, que comprende

d) 0 a 10 % de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados de excipientes farmacéuticamente aceptables (d2);

preferiblemente con la condición de que la suma de a), b), c) y d2) y preferiblemente a), b), c) y d) sea de hasta el 80 % o más, preferiblemente el 90 % o más, más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente 95 a 99,9 % o 95 a 100 % de la composición total.

Por lo tanto, especialmente preferida es una composición como se describe aquí, que comprende

- 5 a) uno o más oligopéptidos como se describe aquí en las cantidades como se describen aquí,
 b) uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí en las cantidades como se describen aquí,
 c) agua en las cantidades descritas aquí, y
 d) uno o más compuestos seleccionados de
- 10 d1) 0 a 20 %, preferiblemente 0 a 10 % y especialmente ninguno o esencialmente ningún ingrediente farmacéuticamente activo distinto de los oligopéptidos de acuerdo con a), y
 d2) 0 a 20 %, preferiblemente 0,01 a 10 %, más preferiblemente 0,05 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,1 a 10 % y especialmente 0,1 a 5 % de uno o más, preferiblemente dos o más y especialmente 1, 2 o 3 excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 15 preferiblemente con la condición de que la suma de a), b), c) y d) conforme hasta 80 % o más, preferiblemente 90 % o más, más preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 95 a 99,9 %, incluso más preferiblemente 98 a 99,9 % y especialmente 99 a 100 %, de la composición total.
- Especialmente de manera preferible, las composiciones descritas anteriormente consisten o consisten esencialmente en a), b), c) y d).
- 20 Por lo tanto, también es preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención una composición, que comprende, preferiblemente esencialmente que consiste en y especialmente que consiste en:
- a) 7 a 50 % o 12 a 60 % de al menos un oligopéptido como se describe aquí, más preferiblemente de al menos oligopéptido cíclico como se describe aquí y especialmente al menos un oligopéptido cíclico, seleccionado del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val),
 y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- 25 b) 0,01 a 30 %, preferiblemente 0,01 a 10 % y especialmente 0,05 a 5 % de uno o más compuestos anfifílicos, preferiblemente compuestos anfifílicos como se describe aquí, más preferiblemente seleccionados de
- b1) di o poliésteres de ácidos grasos de fosfatidil o sulfatidil-poliol y
 b2) di- o poliéteres de ácidos grasos de fosfatidil o sulfatidil-poliol, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos,
- c) 20 a 89,99 % de agua, y opcionalmente
- 30 d) 0 a 50 %, preferiblemente 0 a 20 %, más preferiblemente 0,001 a 20 %, incluso más preferiblemente 0,01 a 10 % y especialmente 0,1 a 5 %, de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados de
- d1) ingredientes farmacéuticamente activos,
 d2) excipientes farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente seleccionados de d2) excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 Preferiblemente, la composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención contiene al menos una parte o una porción de uno o más oligopéptidos como partículas sólidas, preferiblemente partículas sólidas suspendidas o suspendibles.
- Más preferiblemente, la composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención contiene al menos una parte o una porción de uno o más oligopéptidos como micropartículas sólidas, preferiblemente micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles.
- 40 Incluso más preferiblemente, la composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención contiene al menos una parte o una porción de uno o más oligopéptidos como partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula de menos de 250 μm , preferiblemente de menos de 150 μm , más preferiblemente de menos de 100 μm , incluso más preferiblemente menos de 50 μm .
- 45 Incluso más preferiblemente, la composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención contiene al menos una parte o una porción de uno o más oligopéptidos como micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles que

tienen un tamaño de partícula de menos de 250 μm , preferiblemente de menos de 150 μm , más preferiblemente de menos de 100 μm , incluso más preferiblemente menos de 50 μm .

5 Típicamente, las micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles de uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones tienen un tamaño de partícula de más de 0,001 μm , preferiblemente más de 0,01 μm y especialmente más de 0,1 μm . Sin embargo, incluso los tamaños de partícula más pequeños preferiblemente no son críticos para las composiciones de acuerdo con la invención. Preferiblemente, las composiciones como se describen aquí contienen preferiblemente solo pequeñas cantidades de micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles de uno o más oligopéptidos que tienen un tamaño de partícula de 0,01 μm o menos, preferiblemente 0,1 μm o menos, y especialmente 1 μm o menos. Las cantidades menores a este respecto son preferiblemente el 10 % o menos, el 5 %
10 o menos, el 1 % o menos, el 0,1 % o menos, o el 0,01 % o menos, con base en la cantidad total de uno o más oligopéptidos como se describe aquí contenido en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % en p/p.

15 Preferiblemente, las distribuciones de tamaño de partícula de las micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles de uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones se caracterizan por $d(10) = 1-10 \mu\text{m}$, $d(50) = 10-25 \mu\text{m}$ y/o $d(90) = 25-60 \mu\text{m}$, más preferiblemente por $d(10) = 1-10 \mu\text{m}$, $d(50) = 10-25 \mu\text{m}$ y $d(90) = 25-60 \mu\text{m}$.

Alternativamente, de manera preferible, las distribuciones de tamaño de partícula de las micropartículas sólidas suspendidas o suspendibles de uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones se caracterizan por $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y/o $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$, más preferiblemente por $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$.

20 Por lo tanto, se prefieren especialmente las composiciones como se describen aquí para uso en los métodos de acuerdo con la invención, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo de uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones está en el rango de 5 μm a 250 μm , preferiblemente 5 μm a 150 μm , más preferiblemente de 10 μm a 250 μm , incluso más preferiblemente de 10 μm a 150 μm , incluso más preferiblemente de 10 μm a 100 μm e incluso más preferiblemente de 15 μm a 100 μm , y especialmente de 20 μm a 100 μm .

25 Por lo tanto, se prefieren especialmente las composiciones como se describen aquí para uso en los métodos de acuerdo con la invención, preferiblemente caracterizadas o adicionalmente caracterizadas por un tamaño de partícula de uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones que tienen un valor $d(90)$ en el rango de 5 μm . a 150 μm , preferiblemente 5 μm a 100 μm , más preferiblemente 10 μm a 100 μm , incluso más preferiblemente 15 μm a 100 μm , incluso más preferiblemente 25 μm a 100 μm e incluso más preferiblemente 20 μm a 50 μm , por ejemplo un $d(90)$
30 de aproximadamente 15 μm , un $d(90)$ de aproximadamente 20 μm , un $d(90)$ de aproximadamente 25 μm , un $d(90)$ de aproximadamente 30 μm , un $d(90)$ de aproximadamente 35 μm , un $d(90)$ de aproximadamente 40 μm μm o un $d(90)$ de aproximadamente 50 μm .

[17] Por lo tanto, los preferidos para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [16] y/o los párrafos
35 relacionados con las mismas, en los que el 10 % o más, preferiblemente 20 por ciento o más, más preferiblemente 40 %, incluso más preferiblemente 60 % o más, incluso más preferiblemente 80 % o más y especialmente 90 % o más del oligopéptido contenido de acuerdo con a) está presente en la composición en una forma sólida suspendida o suspendible a una temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$ o a una temperatura de 25 $^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$. Preferiblemente, el oligopéptido de acuerdo con a) que está presente en la composición en una forma sólida
40 suspendida o suspendible tiene un tamaño de partícula tal como se indicó anteriormente y preferiblemente un tamaño de partícula en el rango entre 0,1 a 150 μm y especialmente un tamaño de partícula en el rango entre 1 y 100 μm .

Por lo tanto, las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son las descritas aquí, en donde 20 a 99,9 %, preferiblemente 40 a 99,9 %, más preferiblemente 60 a 99,9 %, incluso más preferiblemente
45 80 a 99,9 % y especialmente 85 a 99 %. del oligopéptido contenido de acuerdo con a) está presente en la composición en forma sólida suspendida o suspendible a una temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$ o a una temperatura de 25 $^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$. Preferiblemente, el oligopéptido de acuerdo con a) que está presente en la composición en una forma sólida suspendida o suspendible tiene un tamaño de partícula tal como se indicó anteriormente y preferiblemente un tamaño de partícula en el rango entre 0,1 a 150 μm y especialmente un tamaño de partícula en el rango entre 1 y 100 μm .

50 Por lo tanto, las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son las descritas aquí, en donde 70 a 99 %, preferiblemente 80 a 98 %, más preferiblemente 85 a 97 %, incluso más preferiblemente 90 a 98 % y especialmente 95 a 98 %. del oligopéptido contenido de acuerdo con a) está presente en la composición en forma sólida suspendida o suspendible a una temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$ o a una temperatura de 25 $^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una
55 temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$. Preferiblemente, el oligopéptido de acuerdo con a) que está presente en la composición en una forma sólida suspendida o suspendible tiene un tamaño de partícula tal como se indicó anteriormente y preferiblemente un tamaño de partícula en el rango entre 0,1 a 150 μm y especialmente un tamaño de partícula en el rango entre 1 y 100 μm .

Por lo tanto, un aspecto preferido de la presente invención se refiere a composiciones como se describen aquí para uso en los métodos de acuerdo con la invención que están en forma de suspensiones.

5 Las suspensiones en el contexto de la presente invención son preferiblemente sistemas dispersados, que comprenden una fase dispersa o dispersada, preferiblemente como la fase discontinua, que preferiblemente consiste en partículas sólidas y una fase líquida continua, que actúa como agente dispersante. Típicamente, tales suspensiones comprenden 0,5 a 90 %, más preferiblemente 0,5 a 60 % e incluso más preferiblemente 1 a 40 % de partículas sólidas. Típicamente, el tamaño de partícula de las partículas sólidas en dicha suspensión está en el rango entre 0,1 y 200 µm, más preferiblemente 0,1 y 150 µm y especialmente 1 a 100 µm. En las suspensiones de acuerdo con la invención, la fase continua que actúa como agente dispersante es preferiblemente líquida a aproximadamente 20 °C o aproximadamente 25 °C, preferiblemente a aproximadamente 20 °C. Incluso más preferiblemente, dicha fase continua que actúa como agente dispersante es preferiblemente líquida a una temperatura de 10 °C y más preferiblemente a una temperatura de 0 °C. Por lo tanto, las suspensiones de acuerdo con la invención son preferiblemente líquidas en un rango de temperatura entre 20 °C y 40 °C, más preferiblemente 10 °C y 40 °C y especialmente en el rango de 0 °C y 40 °C.

Preferiblemente, el oligopéptido en forma sólida suspendida o suspendible está presente

15 a) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de un sólido amorfo, preferiblemente parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas sólidas amorfas,

b) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de un sólido cristalino, preferiblemente parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas cristalinas,

20 c) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de una mezcla de formas amorfas y cristalinas en un sólido, preferiblemente parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de una mezcla de sólidos amorfos y cristalinos en una partícula,

y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, las partículas (sólidas) del oligopéptido están presentes:

a) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas sólidas amorfas,

25 b) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas cristalinas,

c) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de una mezcla de sólido amorfo y cristalino en parte,

y mezclas de los mismos.

30 Incluso más preferiblemente, el oligopéptido en forma sólida suspendida o suspendible y/o las partículas (sólidas) del oligopéptido, preferiblemente el oligopéptido como se describe aquí y especialmente el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), que están preferiblemente presentes en las composiciones de acuerdo con la invención, están presentes

a) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de una mezcla de sólido amorfo y cristalino en una partícula,

b) parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas cristalinas, y mezclas de las mismas,

35 y especialmente de preferencia están presentes

parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas cristalinas.

40 Especialmente de manera preferible, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que está presente preferiblemente en las composiciones de acuerdo con la invención en forma sólida suspendida o suspendible y/o las partículas (sólidas), preferiblemente suspendidas o suspendibles (sólida) Las partículas, están presentes en parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en forma de partículas cristalinas.

45 Por lo tanto, especialmente de manera preferible, el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que está presente preferiblemente en las composiciones de acuerdo con la invención en forma sólida suspendida o suspendible y/o partículas (sólidas), preferiblemente en forma de partículas suspendidas o suspendibles (sólidas), están presentes parcialmente, esencialmente en forma total o totalmente en la forma de los materiales sólidos como se describe aquí, incluso más preferiblemente los materiales sólidos como se describen aquí que comprenden o contienen la forma sólida A1.

50 Por lo tanto, especialmente preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones que contienen ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas suspendidas o suspendibles (sólidas) que comprenden o consisten esencialmente en los materiales sólidos descritos aquí e incluso más preferiblemente los materiales sólidos como se describen aquí que comprenden o que consisten esencialmente en la forma sólida A1.

- 5 Por lo tanto, especialmente preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones que contienen ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas suspendidas o suspendibles (sólidas) que comprenden o consisten esencialmente en un material sólido que tiene una temperatura de fusión/descomposición superior a 250 °C y/o una solubilidad en agua, preferiblemente determinada como se describe aquí, en el rango entre 6 y 12 mg/ml.
- 10 Por lo tanto, especialmente preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones que contienen la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas suspendidas o suspendibles (sólidas) que comprenden o consisten esencialmente en un material sólido que tiene una temperatura de fusión/descomposición superior a 250 °C y/o una solubilidad en agua, preferiblemente determinada como se describe aquí, en el rango entre 6 y 12 mg/ml.
- 15 Por lo tanto, especialmente preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones que contienen la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas suspendidas o suspendibles (sólidas) que comprenden o consisten esencialmente en un material sólido descrito aquí como A1, forma A1, forma sólida A1, forma cristalina A1 y/o forma polimórfica A1.
- Las composiciones que comprenden tales partículas suspendidas o suspendidas (sólidas) muestran preferiblemente un perfil de liberación sostenida ventajoso.
- Las composiciones que comprenden tales partículas suspendidas o suspendidas (sólidas) preferiblemente también muestran un perfil de inicio rápido ventajoso.
- 20 Los principios físicos y los métodos para producir u obtener tales materiales sólidos o preferiblemente tales partículas (sólidas) de los oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos son conocidos en la técnica. Tal como se describe aquí, dichas partículas se forman preferiblemente de manera espontánea al poner en contacto dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico con los otros componentes de las composiciones de acuerdo con la invención, incluyendo preferiblemente uno o más compuestos lipofílicos o alternativamente incluyendo uno o más compuestos anfifílicos, este último preferiblemente en presencia de agua. Esta formación espontánea puede mejorarse y/o acelerarse preferiblemente mediante la exposición del sistema a energía mecánica moderada, tal como agitación o de batido. Sin embargo, en la técnica se conoce una pluralidad de métodos alternativos. Estos métodos alternativos incluyen preferiblemente uno o más métodos, seleccionados del grupo que consiste en molienda, tal como molienda por chorro, molienda de perlas, molienda de bolas, molienda con martillo, molienda por energía fluida, molienda, tal como trituración en seco o trituración en húmedo, precipitación, tal como microprecipitación, precipitación en emulsión, precipitación con solvente/antisolvente, precipitación con inversión de fase, precipitación con desplazamiento de pH, precipitación con desplazamiento de temperatura, precipitación con evaporación del solvente, precipitación con evaporación del solvente y similares. Tales procesos adecuados se describen en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 2004/103348.
- 25 En las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención, la relación en peso entre los oligopéptidos de acuerdo con a) como se define aquí y los compuestos lipofílicos b) como se define aquí está preferiblemente en el rango entre 1:8 y 2:3, más preferiblemente en el rango entre 1:8 y 1:2, incluso más preferiblemente en el rango entre 1:7 y 1:2 y especialmente en el rango entre 1:6 y 1:3. Especialmente de manera preferible, dicha relación en peso es aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:3.
- 30 En las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención, la relación en peso entre los oligopéptidos de acuerdo con a) como se define aquí y los compuestos anfifílicos b) como se define aquí preferiblemente está en el rango de 3000:1 y 3:1, más preferiblemente en el rango entre 1500:1 y 5:1, incluso más preferiblemente en el rango entre 1000:1 y 10:1, incluso más preferiblemente en el rango entre 500:1 y 15:1 y especialmente en el rango entre 400:1 y 15:1. De manera especialmente preferible, dicha relación en peso es aproximadamente 300:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1 o aproximadamente 15:1.
- 35 En las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención que comprenden los compuestos anfifílicos b) como se definen aquí y especialmente en las composiciones de acuerdo con la invención que comprenden los compuestos anfifílicos b) como se define aquí en las cantidades dadas en el párrafo anterior y también comprenden agua de acuerdo con c), la relación en peso entre los oligopéptidos de acuerdo con a) y el agua de acuerdo con c) contenida en dicha composición está preferiblemente en el rango entre 1:8 y 2:3, más preferiblemente en el rango entre 1 : 7 y 1:2 y especialmente en el rango entre 1:6 y 1:3. De manera especialmente preferible, dicha relación en peso es aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 3:6.
- 40 La composición para uso en los métodos de acuerdo con la invención, preferiblemente la composición farmacéutica para uso en los métodos de acuerdo con la invención, comprende al menos un oligopéptido, preferiblemente como el ingrediente principal o uno de los ingredientes principales de dicha composición. En dichas composiciones y especialmente en dichas composiciones farmacéuticas, dicho al menos un oligopéptido es el ingrediente activo o uno de los ingredientes activos de dichas composiciones. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden al menos
- 45
- 50
- 55

el 12 %, más preferiblemente al menos el 20 %, de uno o más oligopéptidos, con base en la composición total. En general, el contenido de uno o más oligopéptidos en dicha composición es 80 % o menos, más preferiblemente 50 % o menos y especialmente de manera preferible 40 % o menos, basado en la composición total.

5 Si no se indica explícitamente otra cosa, los porcentajes (%) dados con respecto a la presente invención y especialmente los porcentajes (%) dados con respecto a las composiciones de acuerdo con la invención se seleccionan preferiblemente de

i) porcentaje en peso (% en peso o % p/p),

ii) porcentaje por volumen (% por volumen o % v/v), y

iii) porcentaje en peso por volumen (% en peso por volumen o % p/v, por ejemplo, % mg/ml o % g/ml).

10 Para facilidad de uso, se prefieren el porcentaje en peso y el porcentaje en peso por volumen y el porcentaje en peso por volumen es especialmente preferido, especialmente con respecto a las composiciones de acuerdo con la invención.

15 Los oligopéptidos para uso en las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente de 3 a 20 aminoácidos, más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 3 a 10 aminoácidos. Los aminoácidos se seleccionan preferiblemente de aminoácidos de origen natural, aminoácidos sintéticos y/o aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente. El experto en la materia conoce los aminoácidos de origen natural, los aminoácidos sintéticos y/o los aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente. Preferiblemente, dichos aminoácidos de origen natural, aminoácidos sintéticos y/o aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente son como se definen aquí.

20 Preferiblemente, el oligopéptido para uso en las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención es un oligopéptido cíclico, más preferiblemente un oligopéptido cíclico homodético.

25 Más preferiblemente, el oligopéptido para uso en las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención es un oligopéptido cíclico, más preferiblemente un oligopéptido homodético cíclico, que comprende un motivo Arg-Gly-Asp, secuencia Arg-Gly-Asp o subsecuencia Arg-Gly-Asp. El motivo Arg-Gly-Asp, la secuencia Arg-Gly-Asp o la subsecuencia Arg-Gly-Asp también se denominan preferiblemente motivo RGD, secuencia RGD o subsecuencia RGD. En el contexto de la presente intervención, estos términos se consideran preferiblemente equivalentes o como sinónimos.

30 Más preferiblemente, el oligopéptido, incluso más preferiblemente el oligopéptido cíclico y especialmente de manera preferible el oligopéptido cíclico homodético para uso en las composiciones para uso en los métodos consiste en 2 a 6 aminoácidos de origen natural y 0 a 4 aminoácidos, seleccionados de aminoácidos sintéticos. o aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente. Más preferiblemente, dicho oligopéptido consiste en 3 a 6 aminoácidos de origen natural y 1 a 4 aminoácidos, seleccionados de aminoácidos sintéticos o aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente. Incluso más preferiblemente, dicho oligopéptido consiste en 3 a 5 aminoácidos de origen natural y 2 a 3 aminoácidos, seleccionados de aminoácidos sintéticos o aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente. Especialmente de manera preferible, dicho oligopéptido consiste en 2 a 4 aminoácidos de origen natural, 1 o 2 aminoácidos sintéticos y 1 o 2 aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente.

35 Dicho oligopéptido, más preferiblemente dicho oligopéptido cíclico y especialmente dicho oligopéptido cíclico homodético, preferiblemente también se denomina "uno o más compuestos a)", "compuesto a)" y o "a)", si no se define de otro modo.

40 En general, el término "aminoácidos de origen no natural" pretende incluir cualquier molécula pequeña que tenga al menos un grupo carboxilo y al menos un grupo amino primario o secundario capaz de formar un enlace peptídico. El término "péptido" pretende incluir preferiblemente cualquier molécula que tenga al menos un enlace peptídico. El término "péptido" preferiblemente también abarca estructuras como se definió anteriormente que tienen uno o más enlazadores, espaciadores, grupos terminales o grupos de cadena lateral que no son aminoácidos.

45 De acuerdo con la invención, los aminoácidos de origen natural se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en Gly, Ala, β -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val, y más preferiblemente se seleccionan exclusivamente de las formas L de los mismos.

De acuerdo con la invención, los aminoácidos no naturales o los aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

50 i) las formas D de los aminoácidos de origen natural, es decir, las formas D de Gly, Ala, β -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val,

ii) los derivados N-alquilo de Gly, Ala, β -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val, incluyendo preferiblemente tanto las formas D como las L de los mismos, y

iii) Lys(Ac), Lys(AcNH₂), Lys(AcSH), Tic, Asp(OR), Cha, Nal, 4-Hal-Phe, homo-Phe, Phg, Pya, Abu, Acha, Acpa, Aha, Ahds, Aib, Aos, N-Ac-Arg, Dab, Dap, Deg, hPro, Nhdg, homoPhe, 4-Hal-Phe, Phg, Sar, Tia, Tic and Tie, incluyendo preferiblemente tanto las formas D como las L de los mismos;

en donde

5 R es alquilo que tiene 1-18 átomos de carbono, preferiblemente alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y especialmente alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br, I

Ac es alcanoilo que tiene 1-10 y más preferiblemente 1-6 átomos de carbono, aroilo que tiene 7-11 átomos de carbono o aralcanoilo que tiene 8-12 átomos de carbono.

10 Con respecto a los derivados de N-alquilo de dichos aminoácidos, el alquilo se selecciona preferiblemente de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo. Sin embargo, alquilo también se selecciona preferiblemente de n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y n-hexadecilo.

De acuerdo con la invención, los aminoácidos no naturales se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en las formas D de los aminoácidos de origen natural, es decir, las formas D de Gly, Ala, β-Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, 15 Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val.

De acuerdo con la invención, los aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en los derivados de N-alquilo de las formas L de Gly, Ala, β-Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val, en donde los residuos de N-alquilo consisten preferiblemente en 1-18 átomos de carbono, más preferiblemente 1-6 átomos de carbono y incluso más 20 preferiblemente 1-4 átomos de carbono.

De acuerdo con la invención, los aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en los derivados de N-metilo y/o derivados de N-etilo de las formas L de Gly, Ala, β-Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val. Especialmente preferiblemente, los aminoácidos de origen natural modificados sintéticamente se seleccionan del grupo que consiste en las formas L de N-Metil-Gly, N-Metil-Ala, N-Metil-β-Ala, N-Metil-Asn, N-Metil-Asp, N-Metil-Arg, 25 N-Metil-Cys, N-Metil-Gln, N-Metil-Glu, N-Metil-His, N-Metil-Ile, N-Metil-Leu, N-Metil-Lys, N-Metil-Met, N-Metil-Nle, N-Metil-Orn, N-Metil-Phe, N-Metil-Pro, N-Metil-Ser, N-Metil-Thr, N-Metil-Trp, N-Metil-Tyr y N-Metil-Val, que preferiblemente también se conocen como NMeGly, NMeAla, NMeβ-Ala, NMeAsn, NMeAsp, NMeArg, NMeCys, NMeGln, NMeGlu, NMeHis, NMelle, NMeLeu, NMeLys, NMeMet, NMeNle, NMeOrn, NMePhe, NMePro, NMeSer, 30 NMeThr, NMeTrp, NMeTyr y NMeVal.

Está bien dentro de la experiencia en la técnica preparar péptidos cíclicos, así como péptidos cíclicos que comprenden aminoácidos de origen natural exclusivamente como péptidos cíclicos que comprenden aminoácidos no naturales.

De acuerdo con la invención, dicho péptido cíclico u oligopéptido cíclico es preferiblemente un péptido cíclico homodético u oligopéptido cíclico homodético. El significado de los términos "homodético", "péptido cíclico homodético" y oligopéptido cíclico homodético es conocido en la técnica. De acuerdo con la invención, un péptido 35 cíclico homodético u oligopéptido cíclico homodético es preferiblemente un péptido cíclico en el que el anillo (o esqueleto del péptido cíclico) consiste únicamente en residuos de aminoácidos en el enlace peptídico (o en el enlace eupéptido de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC).

De manera especialmente preferible, dicho oligopéptido cíclico comprende la secuencia Arg-Gly-Asp (o secuencia RGD en el código de una letra para los aminoácidos). De acuerdo con la invención, la secuencia de Arg-Gly-Asp está preferiblemente compuesta exclusivamente por los L-aminoácidos respectivos, es decir, que comprende L-Arg, L-Gly y L-Asp. 40

De acuerdo con la invención, los péptidos cíclicos que comprenden la secuencia de Arg-Gly-Asp comprenden preferiblemente Arg, Gly y Asp en la configuración de L natural.

45 Especialmente preferido con respecto a la invención es el péptido cíclico de acuerdo con la fórmula Ic,



y/o los derivados, sales y solvatos de los mismos, preferiblemente los derivados farmacéuticamente aceptables, sales y/o solvatos de los mismos, y especialmente sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Incluso más preferido con respecto a la invención es el péptido cíclico de acuerdo con la fórmula Id,

50 $\text{ciclo}-(\text{Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal}) \quad \text{Id,}$

y/o los derivados, sales y solvatos de los mismos, preferiblemente los derivados farmacéuticamente aceptables, sales y/o solvatos de los mismos, y especialmente sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Los péptidos cíclicos de acuerdo con la invención y especialmente los péptidos cíclicos de acuerdo con Ic y/o Id, y también los materiales de partida para su preparación se preparan preferiblemente mediante métodos conocidos, preferiblemente como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos estándar tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), en particular bajo condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. En este contexto, también se puede hacer uso de variantes conocidas que no se mencionan con mayor detalle aquí.

10 Una base de un péptido cíclico de acuerdo con la invención y especialmente los días de un péptido cíclico de acuerdo con la fórmula Ic y/o Id se puede convertir en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que producen sales fisiológicamente aceptables. Por lo tanto, se pueden usar ácidos inorgánicos, siendo los ejemplos ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrohálicos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido fosfórico tal como el ácido ortofosfórico, ácido sulfámico y también ácidos orgánicos, especialmente ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono- o polibásicos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietil-acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2- o 3-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido izonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftaleno-mono y disulfónicos, ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, se pueden usar para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

15 Alternativamente, un ácido de un péptido cíclico de acuerdo con la invención y especialmente un ácido de un péptido cíclico de acuerdo con la fórmula Ic y/o Id puede convertirse en una de sus sales de metal o amonio fisiológicamente aceptables por reacción con una base. Las sales particularmente adecuadas en este contexto son las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, y también las sales de amonio sustituidas, por ejemplo las sales de dimetil, dietil o diisopropilamonio, sales de monoetanol, dietanol o trietanolamonio, sales de ciclohexilamonio, sales de dicitlohexilamonio, sales de dibenciletildiamonio y también, por ejemplo, sales con N-metil-D-glucamina o con arginina o lisina.

20 De acuerdo con la invención, el al menos un ciclopéptido comprende preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val), y/o una sal o solvato del mismo.

25 De acuerdo con la invención, el al menos un ciclopéptido se selecciona especialmente de manera preferible de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val), y/o una sal o solvato del mismo.

30 Especialmente de manera preferible, el al menos un ciclopéptido es preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal o solvato del mismo.

35 El péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se emplea preferiblemente como una sal farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente la sal de clorhidrato farmacológicamente aceptable, y especialmente de manera preferible se aplica como la sal interior (o interna), que es el compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal.

40 Con respecto al péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los siguientes tipos de escritura del nombre deben considerarse como equivalentes:

Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = 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).

45 El péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se denomina Cilengitide, que es el INN (nombre internacional de denominación pública) de dicho compuesto.

El péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se describe en los documentos EP 0 770 622 A, US 6,001,961, WO 00/15244 y PCT/US07/01446 del mismo Solicitante, cuya divulgación se incorpora explícitamente en la solicitud actual como referencia.

50 Los oligopéptidos, preferiblemente los oligopéptidos cíclicos para uso en las composiciones para uso de acuerdo con la invención y especialmente los oligopéptidos cíclicos de acuerdo con la fórmula I, Ia, Ib, Ic y/o Id poseen propiedades muy valiosas. En particular, actúan como inhibidores de la integrina, en cuyo contexto preferiblemente modulan y especialmente de manera preferible inhiben las interacciones de los receptores de la integrina β_3 o β_5 con ligandos. Los compuestos son preferiblemente particularmente activos en el caso de las integrinas $\alpha v\beta_3$, $\alpha v\beta_5$ y/o $\alpha_{II}\beta_3$, y más preferiblemente particularmente activos en el caso de las integrinas $\alpha v\beta_3$ y/o $\alpha v\beta_5$, pero preferiblemente también en

relación con los receptores de $\alpha\beta_1$ -, $\alpha\beta_6$ - y/o $\alpha\beta_8$. Estas acciones se pueden demostrar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito por J.W. Smith et al. en J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990).

5 [18] Por lo tanto, las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [17] y/o los párrafos relacionados con las mismas, en los que el oligopéptido comprende la subsecuencia Arg-Gly-Asp. Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados de [1] a [18] y/o los párrafos relacionados con las mismas, en los que el oligopéptido es un oligopéptido cíclico.

10 [19] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados de [1] a [18] y/o los párrafos relacionados con las mismas, en donde el oligopéptido u oligopéptido cíclico se selecciona del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val),

y sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables.

15 [20] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [19] y/o los párrafos relacionados con las mismas, en los que el oligopéptido u oligopéptido cíclico se selecciona del grupo que consiste en ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una solubilidad en agua a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 12 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml y especialmente entre 4 mg/ml y 9 mg/ml.

20 De acuerdo con la invención, el al menos un ciclopéptido se selecciona especialmente de manera preferible de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y/o una sal o solvato del mismo.

25 Son especialmente preferidos los materiales sólidos que comprenden formas sólidas, más preferiblemente formas sólidas, amorfas y/o cristalinas, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal o solvato de los mismos. Se prefieren especialmente los materiales sólidos que comprenden formas sólidas, más preferiblemente formas sólidas amorfas y/o cristalinas, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una sal o solvato de los mismos, que tienen una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml. Preferiblemente, la solubilidad en agua a 20 °C es 20 mg/ml o inferior, más preferiblemente 18 mg/ml o inferior, incluso más preferiblemente 15 mg/ml o inferior, incluso más preferiblemente 12 mg/ml y especialmente 10 mg/ml o inferior. Preferiblemente, la solubilidad en agua a 20 °C es 1 mg/ml o más, más preferiblemente 2 mg/ml o más, incluso más preferiblemente 3 mg/ml o más, incluso más preferiblemente 4 mg/ml o más y especialmente 6 mg/ml o más, pero preferiblemente no más alto que los límites superiores dados anteriormente para la solubilidad. Por consiguiente, la solubilidad en agua a 20 °C está preferiblemente en el rango entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 12 mg/ml y especialmente entre 4 mg/ml y 10 mg/ml, por ejemplo aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml o aproximadamente 13 mg/ml.

35 Los métodos para determinar la solubilidad de dichos oligopéptidos cíclicos en agua son conocidos en la técnica. Preferiblemente, la solubilidad en agua a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, se determina a un pH aproximadamente neutro de la solución de dichos oligopéptidos cíclicos en agua. Incluso más preferiblemente, la solubilidad en agua a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, se determina a un pH = 7 +/- 0,5 de la solución de dicho oligopéptidos cíclicos en agua. Por consiguiente, la solubilidad se determina preferiblemente en agua a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, a un pH en el rango de 6,5 a 7,5, más preferiblemente en el rango de 6,5 a 7,0, tal como un valor de pH de aproximadamente de 6,8, aproximadamente de 7,0 o aproximadamente de 7,4.

40 La solubilidad de la sal interior (o interna) del péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en agua a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, se determina preferiblemente en el punto isoeléctrico, que preferiblemente corresponde a un valor de pH de aproximadamente 6,8 y especialmente especialmente corresponde a un valor de pH en el rango de 6,7 a 6,9.

45 A este respecto, se prefieren formas sólidas amorfas y formas sólidas cristalinas, más preferiblemente formas sólidas cristalinas, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sus sales, y preferiblemente los materiales sólidos que las contienen. Especialmente preferidas a este respecto las formas sólidas amorfas y las formas sólidas cristalinas, más preferiblemente las formas sólidas cristalinas de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y preferiblemente los materiales sólidos que las contienen o consisten de ellas.

50 En este sentido, se prefieren las formas sólidas cristalinas, más preferiblemente las formas sólidas cristalinas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sus sales que son solvatos o anhidratos, y preferiblemente los materiales sólidos que los contienen o que consisten de ellos.

55 Las sales y especialmente la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) pueden estar presentes como un solvato o anhidrato. Los solvatos y anhidratos, más preferiblemente los anhidratos, de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-

DPhe-NMeVal) son especialmente preferidos, especialmente la forma cristalina del anhidrato, y preferiblemente los materiales sólidos que los contienen o consisten de ellos.

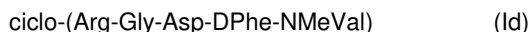
Los materiales sólidos preferidos que comprenden formas cristalinas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y especialmente que comprenden formas cristalinas de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se describen en detalle a continuación:

Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) o {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} se describió por primera vez en las patentes/solicitudes de patente de EE. UU. US 6,001,961 y EP 0 770 622, que se publicaron por primera vez en 1997. En dichas patentes, se describieron diversas formas de sal de dicho compuesto, por ejemplo: el clorhidrato, el acetato y el metansulfonato. Más tarde, se describió un método de fabricación mejorado 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 parecían ser material amorfo.

A continuación se describen novedosos materiales sólidos que comprenden ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) en una o más formas cristalinas.

Los materiales sólidos preferidos se describen a continuación:

Un material sólido de un compuesto de acuerdo con la fórmula Id.



en donde dicho material sólido comprende una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, caracterizado por una celda unitaria con los parámetros reticulares.

$$a = 9.5 \pm 0.5 \text{ \AA},$$

$$b = 23.0 \pm 5.0 \text{ \AA},$$

y

$$c = 14.7 \pm 1.0 \text{ \AA}.$$

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

En dicha celda unitaria, el ángulo α preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$, el ángulo β preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$ y/o el ángulo γ preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$.

Preferiblemente, dicho material sólido comprende al menos el 10 % en peso, más preferiblemente al menos el 30 % en peso, incluso más preferiblemente el 60 % en peso y especialmente al menos el 90 % en peso o al menos el 95 % en peso, de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, dicho material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95 o aproximadamente 99 % en peso de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación.

Especialmente de manera preferible, el material sólido comprende al menos 10 % en peso, más preferiblemente al menos 30 % en moles, incluso más preferiblemente 60 % en moles y especialmente al menos 90 % en moles o al menos 95 % en moles, de una o más formas cristalinas de compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, el material sólido comprende aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95 o aproximadamente 99 % en moles de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación.

Los porcentajes en peso dados para el material sólido como se describe aquí se refieren preferiblemente a la relación entre el peso de una o más formas cristalinas como se define arriba/abajo contenidas en dicho material sólido y la cantidad total en peso del compuesto de fórmula Id contenida en dicho material sólido. En otras palabras, los porcentajes en peso dados preferiblemente son los porcentajes en peso de la suma de una o más formas cristalinas como se definió anteriormente y/o a continuación con base en la cantidad total en peso del compuesto de fórmula Id. Por lo tanto, los porcentajes en peso dados para el contenido de una o más formas cristalinas con el material sólido tal como se describe aquí son preferiblemente independientes de la cantidad o contenido de compuestos o impurezas diferentes al compuesto de acuerdo con la fórmula Id contenida en dicho material sólido.

Una o más formas cristalinas con respecto a dicho material sólido significa preferiblemente que el material sólido comprende al menos una o más formas o modificaciones cristalinas del compuesto de fórmula Id que tiene una celda unitaria dentro de los parámetros reticulares como se define arriba y/o a continuación, o que el material sólido comprende mezclas de dos o más, por ejemplo dos o tres, formas cristalinas o modificaciones del compuesto de

fórmula Id, cada una con una celda unitaria dentro de los parámetros reticulares como se define anteriormente y/o a continuación.

Preferiblemente, el material sólido comprende una, dos, tres o cuatro formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación.

- 5 Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, preferiblemente una, dos, tres o cuatro, incluso más preferiblemente una o dos formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, cada una con una celda unitaria con parámetros reticulares (ULP) seleccionados de un grupo que consiste en

$$\begin{aligned} \text{ULP1: } a_1 &= 9.5 \pm 0.5 \text{ \AA}, \\ b_1 &= 26.0 \pm 1.5 \text{ \AA}, \quad \gamma \\ c_1 &= 14.3 \pm 0.7 \text{ \AA}, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} \text{ULP2: } a_2 &= 9.8 \pm 0.5 \text{ \AA}, \\ b_2 &= 20.0 \pm 1.5 \text{ \AA}, \quad \gamma \\ c_2 &= 15.4 \pm 0.7 \text{ \AA}. \end{aligned}$$

10

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, preferiblemente una, dos, tres o cuatro, incluso más preferiblemente una o dos formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, cada una con una celda unitaria con parámetros reticulares (ULP) seleccionados de un grupo que consiste en

$$\begin{aligned} \text{ULP1: } a_1 &= 9.5 \pm 0.3 \text{ \AA}, \\ b_1 &= 26.0 \pm 1.0 \text{ \AA}, \quad \gamma \\ c_1 &= 14.3 \pm 0.5 \text{ \AA}, \end{aligned}$$

15 y

$$\begin{aligned} \text{ULP2: } a_2 &= 9.8 \pm 0.3 \text{ \AA}, \\ b_2 &= 20.0 \pm 1.0 \text{ \AA}, \quad \gamma \\ c_2 &= 15.4 \pm 0.5 \text{ \AA}. \end{aligned}$$

En la celda unitaria con los parámetros reticulares ULP1 y/o ULP2, el ángulo α preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$, el ángulo β preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$ y/o el ángulo γ preferiblemente es de $90^\circ \pm 2^\circ$.

- 20 Preferiblemente, la celda unitaria con parámetros reticulares ULP1 se puede caracterizar, alternativa o adicionalmente, preferiblemente adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de fórmula Id dentro de dicha celda unitaria.

En la celda unitaria con parámetros reticulares ULP2, el ángulo α preferiblemente es de $90^\circ \pm 0,5^\circ$, el ángulo β preferiblemente es de $90^\circ \pm 0,5^\circ$ y/o el ángulo γ preferiblemente es de $90^\circ \pm 0,5^\circ$. En la celda unitaria con parámetros reticulares ULP2, los ángulos α , β y γ más preferiblemente son $90^\circ \pm 0,1^\circ$.

- 25 Preferiblemente, la celda unitaria con parámetros reticulares ULP2 se puede caracterizar, alternativa o adicionalmente, preferiblemente adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de fórmula Id dentro de dicha celda unitaria.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, preferiblemente una, dos, tres o cuatro, incluso más preferiblemente una o dos formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, seleccionado de

- 30 forma cristalina A1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$,

forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 25,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 14,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$,

- 35 forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 26,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 14,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$, y

forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9.6 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 25.9 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 13.9 \pm 0,1 \text{ \AA}$.

Más preferiblemente, el material sólido comprende una o más, preferiblemente una, dos, tres o cuatro, incluso más preferiblemente una o dos formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, seleccionado de

- 5 forma cristalina A1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$, preferiblemente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ \pm 1^\circ$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$;

forma cristalina S1, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9.4 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 25.9 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 14.1 \pm 0,1 \text{ \AA}$, preferiblemente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ \pm 2^\circ$, y especialmente con $\alpha = 90^\circ \pm 1^\circ$, $\beta = 91^\circ \pm 1^\circ$, $\gamma = 90^\circ \pm 1^\circ$ y especialmente con $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 91.2^\circ$, $\gamma = 90^\circ$;

- 10 forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9.3 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 26.6 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 14.7 \pm 0,1 \text{ \AA}$, preferiblemente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ \pm 1^\circ$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; y

forma cristalina S3, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares $a = 9.6 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 25.9 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 13.9 \pm 0,1 \text{ \AA}$, preferiblemente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ \pm 1^\circ$ y especialmente con $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$.

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

- 15 Preferiblemente, las formas cristalinas S1, S2 y S3 pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, preferiblemente adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de fórmula Id dentro de dichas células unitarias.

Las formas cristalinas A1, S2 y/o S3 se caracterizan preferiblemente además por una celda unitaria ortorrómbica.

La forma cristalina S1 se caracteriza, además, preferiblemente por una célula monoclinica en unidad.

- 20 La celda unitaria y los parámetros reticulares, que incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, b, c, α , β y/o γ , son parámetros cristalográficos conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, pueden determinarse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Lo mismo es válido para la forma ortorrómbica y/o monoclinica de la celda unitaria.

- 25 Las células unitarias dadas anteriormente y los parámetros reticulares correspondientes a los mismos se determinan preferiblemente por Difracción de Rayos X, más preferiblemente Difracción de Rayos X de Cristal Individual y/o Difracción de Rayos X en Polvo, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo métodos o técnicas como se describen en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, y/o como se describen en Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Chapter 6: X-Ray Diffraction), y/o H.G. Brittain, 'Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (Capítulo 6 y referencias en él).

- 30 Alternativamente, las células unitarias dadas anteriormente y los parámetros reticulares que se relacionan con las mismas pueden obtenerse mediante rayos X de cristal individual, opcionalmente junto con datos de estructura adicionales, preferiblemente realizados en un difractor XCalibur de Oxford Diffraction equipado con monocromador de grafito y detector de CCD usando radiación Mo K_{α} , preferiblemente a una temperatura de $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$; y/o

- 35 en un difractor de cuatro círculos CAD4 de Nonius equipado con monocromador de grafito y contador de centelleo que utiliza radiación Mo K_{α} , preferiblemente a una temperatura de $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$.

Las células unitarias dadas anteriormente y los parámetros reticulares que se relacionan con ellos se determinan preferiblemente mediante difracción de rayos X, más preferiblemente difracción de rayos X en polvo, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, métodos o técnicas como se describe en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, y/o como se describe en Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Chapter 6: X-Ray Diffraction), y/o H.G. Brittain, 'Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (Capítulo 6 y referencias en él).

Generalmente se prefieren los contenidos superiores de una o más formas cristalinas como se definió anteriormente y/o a continuación en el material sólido como se describe anteriormente y/o a continuación.

- 45 Los materiales sólidos preferidos para uso en las composiciones de acuerdo con la invención se describen en PCT/EP2010/003100, titled "Novel solid materials of $\{[(2S,5R,8S,11S)\text{-}5\text{-Benzyl-}11\text{-}(3\text{-guanidino-propyl})\text{-}8\text{-isopropyl-}7\text{-methyl-}3,6,9,12,15\text{-pentaoxo-}1,4,7,10,13\text{-pentaaza-cyclopentadec-}2\text{-yl}]\text{-acetic acid}\}$ and methods for obtaining them", del mismo Solicitante, cuya divulgación se incorpora a esta solicitud como referencia en su totalidad.

- 50 Un material sólido como el descrito anteriormente y/o a continuación, que consiste esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, caracterizado por una celda unitaria con los parámetros reticulares.

$$a = 9.5 \pm 0.5 \text{ \AA},$$

$$b = 23.0 \pm 5.0 \text{ \AA},$$

y

$$c = 14.7 \pm 1.0 \text{ \AA},$$

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

5 Consistiendo esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id significa preferiblemente que el compuesto de fórmula Id contenido en dicho material sólido se selecciona esencialmente de dicha una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, o en otras palabras, que la una o más formas cristalinas en dicha forma sólida proporcionan la cantidad esencial de compuesto de fórmula Id en dicha forma sólida. Más específicamente, esencialmente a este respecto significa preferiblemente que una o más formas cristalinas en dicha forma sólida proporcionan 90 % o más, preferiblemente 95 % o más, incluso más preferiblemente 99 % o más y especialmente 99,9 % o más, de la cantidad del compuesto de fórmula Id en dicha forma sólida. A este respecto, los porcentajes dados (%) se seleccionan preferiblemente de % en moles y % en peso y especialmente de manera preferible son % en moles.

15 Dichas cantidades se pueden proporcionar mediante una forma cristalina individual como se describe aquí, o mediante mezclas de dos o más formas cristalinas como se describe aquí. Preferiblemente, dichas cantidades se proporcionan mediante una forma cristalina individual como se describe aquí. Más preferiblemente, dichas cantidades se proporcionan mediante una forma cristalina individual, seleccionada de la forma cristalina A1, la forma cristalina S1, la forma cristalina S2 y la forma cristalina S3 como se describe aquí.

20 La forma cristalina A1, la forma cristalina S1, la forma cristalina S2 y la forma cristalina S3 se describen adicionalmente en el documento PCT/EP2010/003100 del mismo Solicitante, cuya divulgación se incorpora a esta solicitud como referencia en su totalidad.

25 Si el material sólido comprende dos o más de las formas cristalinas como se describe aquí, una de estas formas cristalinas es preferiblemente la forma cristalina principal y la una o más formas cristalinas adicionales presentes están presentes en cantidades minoritarias. La forma cristalina principal proporciona preferiblemente el 60 % en peso o más, más preferiblemente el 75 % o más, incluso más preferiblemente el 90 % o más y especialmente el 95 o el 99 % o más, de la cantidad total de las formas cristalinas presentes. A este respecto, los porcentajes (%) dados se seleccionan preferiblemente de % en moles y % en peso y especialmente de manera preferible son % en moles.

30 Si no se especifica otra cosa, los porcentajes (o %) dados aquí para compuestos y/o solventes son preferiblemente porcentajes en peso o porcentaje molar, preferiblemente porcentaje molar. Dado que el contenido de la una o más formas cristalinas en el material sólido como se describe aquí y, si corresponde, la relación de dos o más formas cristalinas en el material sólido como se describe aquí, puede determinarse ventajosamente mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a , la difracción de rayos X en polvo, la espectroscopia Raman y la espectroscopia infrarroja, y más preferiblemente se determinan mediante la difracción de rayos X en polvo, la espectroscopia Raman y/o la espectroscopia infrarroja, los valores porcentuales relacionados con ellos son especialmente de manera preferible valores porcentuales en moles, si no se establece explícitamente otra cosa.

35 Preferiblemente, si no se especifica otra cosa, los porcentajes (o %) dados aquí

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

ii) Intensidades de difracción de rayos X en polvo (intensidad de PXRD); y/o

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

40 son preferiblemente porcentajes relativos (es decir, porcentaje del valor máximo respectivo).

Un objeto preferido de la invención son las una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se describe aquí y especialmente como se describe anteriormente y/o a continuación.

45 Preferiblemente, la una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id se seleccionan de las formas cristalinas como se describe anteriormente y/o a continuación que tienen una celda unitaria monoclinica o una celda unitaria ortorrómbica.

Preferiblemente, la una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id se seleccionan de anhidratos y solvatos.

Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativamente o adicionalmente, por una temperatura de fusión/descomposición de > 282 °C, más preferiblemente 288 ± 5 °C o superior, y especialmente 288 ± 5 °C.

5 Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos aquí se determinan preferiblemente por DSC (Calorimetría de Barrido Diferencial) y TGA ((Análisis ThermoGravimétrico). Los métodos DSC y/o TGA o métodos generalmente termoanalíticos y dispositivos adecuados para determinarlos son conocidos en la técnica, por ejemplo, en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.34, en donde se describen técnicas estándar adecuadas. Más preferiblemente, para las temperaturas o comportamientos de fusión/descomposición y/o el termoanálisis en general, se utilizan un Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, preferiblemente como se describe en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.34.

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

15 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativamente o adicionalmente, por difracción de rayos X en polvo y más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X en polvo dados a continuación, que comprende más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X en polvo dados a continuación, incluso más preferiblemente 8 o más de los picos de rayos X en polvo que se dan a continuación, y que comprende especialmente todos los picos de rayos X en polvo que se dan a continuación:

a)

No.	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu-Kα 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
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

20 b)

ES 2 720 477 T3

No.	D \pm 0,1 [Å]	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) \pm 0,1 $^{\circ}$	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

Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por Difracción de Rayos X en Polvo y más preferiblemente por el patrón de Difracción de Rayos X en Polvo que comprende los picos de rayos X en polvo que se dan a continuación:

5 a)

No.	D [Å]	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) \pm 0,1 $^{\circ}$	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

ES 2 720 477 T3

No.	D [Å]	°2 θ (radiación Cu-Kα 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]	°2 θ (radiación Cu-Kα 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

- 5 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativamente o adicionalmente, por difracción de rayos X en polvo y más preferiblemente por el patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X en polvo dados a continuación, que comprende más preferiblemente 10 o más de los picos de rayos X en polvo dados a continuación, incluso más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X en polvo que se dan a continuación, y que comprende especialmente todos los picos de rayos X en polvo que se indican a continuación:

10

a)

ES 2 720 477 T3

No.	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu-Kα 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]	°2 θ (radiación Cu-Kα 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

No.	D \pm 0,1 [Å]	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K α_1) \pm 0,1 $^{\circ}$	Índices de Miller		
			h	k	l
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

5 La difracción de rayos X en polvo y, más preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe aquí y se realiza o determina especialmente mediante técnicas estándar como se describe en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, y es incluso más preferiblemente obtenida con los parámetros de radiación Cu-K α_1 y/o $\lambda = 1.5406$ Å, preferiblemente en un difractor Stoe StadiP 611 KL.

La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina A1

10 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por los Datos de Estructura de Rayos X de Cristal Individual, por ejemplo, los Datos de Estructura de Rayos X de Cristal Individual obtenidos en un difractor preferiblemente equipado con un monocromador de grafito y Detector de CCD, preferiblemente usando radiación de Mo K α , preferiblemente a una temperatura de 298 K \pm 5 K, e incluso más preferiblemente en un difractor XCalibur de difracción de Oxford equipado con monocromador de grafito y detector de CCD usando radiación de Mo K α a aproximadamente 298 K.

15 De acuerdo con los datos de Estructura de Rayos X de Cristal Individual obtenidos, el anhidrato del compuesto de fórmula Id y especialmente la forma A1 cristalina cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico P 2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$ con los parámetros reticulares a = 9,8 Å, b = 15,4 Å, c = 19,5 Å (\pm 0,1 Å) y el volumen de la celda unitaria es preferiblemente de 2940 (\pm 10) Å 3

De la estructura de un cristal individual es obvio que la forma A1 representa un anhidrato o ansolvate.

La estructura de rayos X de un cristal individual se muestra en la Figura 4

20 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden uno o más de las posiciones de la banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se indican a continuación, más preferiblemente que comprenden 6 o más de las posiciones de la banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, incluso más preferiblemente que comprenden 9 o más de las posiciones de la banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, y que comprende especialmente todas las posiciones de banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, preferiblemente 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).

30 Más preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, más preferiblemente que comprenden 9 o más de las posiciones de banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, incluso más preferiblemente que comprenden 12 o más de las posiciones de banda (\pm 2 cm $^{-1}$) que se dan a continuación, y especialmente que comprenden todas las posiciones

de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

5 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 entre paréntesis se definen preferiblemente de la siguiente manera: "s" = fuerte (transmitancia preferiblemente $\leq 50 \%$), "m" = medio (preferiblemente $50 \% < \text{transmitancia} \leq 70 \%$), "w" = débil (transmitancia preferiblemente $> 70 \%$)

10 El espectro de IR o FT-IR se obtiene preferiblemente utilizando una pella de KBr como técnica de preparación de muestras.

15 Los datos de espectroscopia IR se obtienen preferiblemente por espectroscopia FT-IR, los datos de espectroscopía IR o los datos de espectroscopía FT-IR se obtienen preferiblemente mediante técnicas estándar como se describe en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.24. Para la medición de los espectros FT-IR, se usa preferiblemente un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros FT-IR se corrigen preferiblemente por línea de base, preferiblemente utilizando el software Bruker OPUS.

Los espectros FT-IR de los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se dan en la Figura 5.

20 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopia Raman que comprenden uno o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, más preferiblemente que comprenden 9 o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, incluso más preferiblemente que comprenden 9 o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, y que comprende especialmente todas las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

25 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).

30 Más preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, más preferiblemente que comprenden 12 o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, incluso más preferiblemente que comprenden 18 o más de las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, y especialmente que comprenden todas las posiciones de banda ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) que se dan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas dadas entre paréntesis:

35 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 relativa de Raman preferiblemente $\geq 0,04$), "m" = medio (preferiblemente $0,04 > \text{intensidad relativa de Raman} \geq 0,02$), "w" = débil (intensidad Raman relativa preferiblemente < 0.02)

40 El espectro Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente utilizando copas de aluminio como soportes de muestra para el material sólido respectivo.

45 Los datos de espectroscopia Raman se obtienen preferiblemente mediante espectroscopia FT-Raman, los datos de espectroscopia Raman o los datos de espectroscopía FT-Raman se obtienen preferiblemente mediante técnicas estándar como se describe en la European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.02.48. Para la medición de los espectros FT-Raman, se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros FT-Raman se corrigen preferiblemente por línea de base, preferiblemente utilizando el software Bruker OPUS.

Los espectros FT-Raman de los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se dan en la Figura 6.

50 Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 se pueden caracterizar, alternativa o adicionalmente, por una solubilidad en agua a $20 \text{ }^\circ\text{C}$ o $25 \text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a $20 \text{ }^\circ\text{C}$, en el rango entre 5 y 9 mg/ml, preferiblemente en el rango entre 6 y 8 mg/ml y especialmente por una solubilidad en agua a $20 \text{ }^\circ\text{C}$ o $25 \text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a $20 \text{ }^\circ\text{C}$, de aproximadamente 7 mg/ml.

Preferiblemente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 pueden caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante experimentos de vapor dinámico. Los resultados se pueden obtener mediante técnicas estándar como se describe en Rolf Hilfiker, 'Polymorphism in the Pharmaceutical Industry', Wiley-VCH.

Weinheim 2006 (Chapter 9: Water Vapour Sorption, y sus referencias). El comportamiento de la Sorción de Vapor de Agua muestra pequeños niveles de absorción de agua de hasta 98 % de humedad relativa (rh o r.h.), y los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 pueden clasificarse como no higroscópicas de acuerdo con 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 da en la Figura 7.

La forma cristalina A1 puede caracterizarse preferiblemente como un anhidrato o ansolvato.

A este respecto, anhidrato o ansolvato significa preferiblemente que la celda unitaria está libre o esencialmente libre de cantidades aproximadamente estequiométricas de moléculas de solvente de uno o más solventes. A este respecto, anhidrato o ansolvato significa más preferiblemente que la celda unitaria está esencialmente libre de moléculas de agua y de solvente. Esencialmente libre de moléculas de solvente a este respecto significa preferiblemente que la cantidad de moléculas de solvente en la celda unitaria es menor que 0,5, más preferiblemente menor que 0,1, incluso más preferiblemente menor que 0,01 y especialmente menor que 0,001.

Dado que tanto los ansolvatos como los anhidratos se caracterizan por la ausencia de los solventes respectivos y, por lo tanto, se caracterizan por la ausencia de cualquier solvente, los términos anhidrato y ansolvato deben considerarse como sinónimos en el contexto de la presente invención.

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

Alternativamente, la cantidad de solvente en dichas formas cristalinas, dichos solvatos y/o en la celda unitaria respectiva se puede determinar o estimar mediante análisis elemental, cromatografía de gases o titulación de Karl-Fischer. En este contexto, esencialmente libre de moléculas de solvente significa preferiblemente un contenido de solvente inferior al 5 %, incluso más preferiblemente inferior al 2 %, incluso más preferiblemente inferior al 1 % y especialmente inferior al 0,1 %, por ejemplo del 5 % al 0,1 % o 2 % a 0,01 %. A este respecto, los porcentajes (%) dados se seleccionan preferiblemente de % en moles y % en peso y especialmente de manera preferible son % en peso.

Los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 muestran una o más propiedades seleccionadas de entre las propiedades ventajosas discutidas anteriormente. Más específicamente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 pueden mostrarse como la forma termodinámicamente estable ansolvata y/o la forma termodinámicamente estable y sorprendentemente la forma termodinámicamente estable en presencia de solventes de base acuosa, preferiblemente incluyendo, pero no limitados a , suspensiones y material humedecido, y especialmente en sistemas esencialmente acuosos, tales como agua salina y similares, tales como, pero no limitados a , suspensiones y material humedecido, y especialmente en tales sistemas acuosos en ausencia de metanol y/o etanol. El material humedecido a este respecto es preferiblemente una mezcla del anhidrato respectivo con al menos 5 % en peso, más preferiblemente al menos 10 % en peso y especialmente 20 % en peso, del sistema acuoso respectivo. Adicionalmente, los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 muestra propiedades superiores en términos de comportamiento de higroscopicidad, con estabilidad física de la forma cristalina en todo el rango de humedad relativa (0-98 %) y/o la cristalinidad y el comportamiento térmico son excelentes.

Esto da como resultado excelentes propiedades para el procesamiento (por ejemplo, separación de fases por filtración, secado, molienda, micronización) y almacenamiento, por lo que es i.a. superior para la formulación de suspensiones. Los anhidratos como se describen aquí y especialmente la forma cristalina A1 exhiben propiedades superiores para la purificación del compuesto de fórmula Id, ya que se puede lograr fácilmente una reducción de las impurezas relacionadas estructuralmente, compuestos iónicos y solvente residual. Por lo tanto, la purificación se puede lograr en una sola etapa, donde las formas sólidas, por ejemplo las formas amorfas de acuerdo con los procesos convencionales, conocidos anteriormente, y/u otras formas cristalinas polimórficas no anhidratadas requieren un esfuerzo significativamente mayor para una pureza en línea con los estándares de GMP, por ejemplo. tres o más procedimientos de purificación subsecuentes.

El compuesto de fórmula Id también forma una clase de pseudopolimorfos que incorporan diferentes solventes en cantidades y/o relaciones variables, preferiblemente relaciones, y por lo tanto son solvatos. Estos solvatos están estrechamente relacionados estructuralmente como se muestra, por ejemplo por datos de difracción de rayos X en polvo, incluida la indexación de estas formas, que conduce a celdas unitarias similares. Además, los ejemplos seleccionados para las estructuras se analizarán con base en la estructura de un cristal individual y las soluciones de estructura basadas en datos de polvo. Finalmente se dará una discusión sobre las propiedades beneficiosas específicas de esta clase pseudopolimórfica.

Dicha clase de pseudopolimorfos se describe detalladamente en el documento WO 2010/133367, cuya divulgación se incorpora como referencia en esta solicitud en su totalidad.

La combinación de higroscopicidad reducida, buena solubilidad y buena cristalinidad conduce a propiedades superiores en comparación 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.

5 Además, las formas pseudopolimórficas y/o los anhidratos de acuerdo con la invención muestran una estabilidad física y/o química mejoradas en comparación con la fase amorfa, conduciendo preferiblemente a una formación reducida de productos de degradación durante el almacenamiento, por ejemplo mediante hidrólisis. Esta estabilidad hidrolítica mejorada del material sólido como se describe aquí y especialmente de las formas cristalinas como se describe aquí se cree que es causada por la reducción de trazas de impurezas iónicas que normalmente están presentes en el material amorfo de la técnica anterior.

10 Como resultado, se cree que todos los factores discutidos aquí explican la estabilidad en estado sólido ventajosamente mejorada del material sólido como se describe aquí, las formas cristalinas como se describe aquí y especialmente de los solvatos y/o anhidratos como se describe aquí.

El material sólido como se describe aquí y especialmente la una o más formas cristalinas como se describe aquí puede prepararse poniendo en contacto el compuesto de acuerdo con la fórmula I d con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente polar y/o prótico o una mezcla de solventes.

15 En los ejemplos se dan procesos especialmente preferidos para la fabricación, procesos para la transformación o conversión y temperaturas, solventes, mezclas de solventes, tiempos de reacción, materiales de partida y/o parámetros de proceso adicionales preferidos en los ejemplos. Por lo tanto, 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 toda su extensión. Sin embargo, los procesos y, especialmente, los parámetros de proceso pueden sacarse de los
20 ejemplos, tanto individualmente como en combinaciones de uno o más de esos procesos y/o parámetros, y usarse junto con la divulgación en la descripción y/o las reivindicaciones.

Por lo tanto, se prefiere una composición como se describe aquí, en donde el oligopéptido u oligopéptido cíclico comprende o es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma polimórfica que tiene una célula cristalográfica con los parámetros reticulares.

25 $a = 9,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 1,0 \text{ \AA}$, $y c = 15,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$.

[21] Por lo tanto, se prefiere una composición como se describe aquí o como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [20] y/o los párrafos relacionados con la misma para uso en los métodos de acuerdo con la invención, en donde el oligopéptido o el oligopéptido cíclico comprende o es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma polimórfica que tiene una célula cristalográfica con los parámetros reticulares.

30 $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $y c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$.

Preferiblemente, dicha composición comprende 5 % o más, preferiblemente 10 % o más, más preferiblemente 20 % o más, incluso más preferiblemente 40 %, incluso más preferiblemente 60 % o más, incluso más preferiblemente 80 % o más y especialmente 90 % o más del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido contenido en una forma polimórfica que tiene una unidad cristalográfica con los parámetros reticulares $a = 9,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 1,0 \text{ \AA}$ y $c = 15,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$.

35 Preferiblemente, dicha composición comprende 5 % o más, preferiblemente 10 % o más, más preferiblemente 20 % o más, incluso más preferiblemente 40 %, incluso más preferiblemente 60 % o más, incluso más preferiblemente 80 % o más y especialmente 90 % o más del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido contenido en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, $y c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$. Dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria
40 cristalográfica con los parámetros reticulares tal como se describe en uno o más de los cuatro párrafos anteriores, también se denomina A1, forma A1. forma sólida A1, forma cristalina A1 y/o forma polimórfica A1.

[22] Se prefieren las composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [21] y/o los párrafos relacionados con las mismas para uso en los métodos de acuerdo con la invención, que comprenden

45 a) 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

b) 0,01 a 10 % de uno o más compuestos anfífilicos como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [14] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con los mismos,

50 c) agua, y opcionalmente

d1) 0 a 20 % de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos del compuesto de acuerdo con a), y/o.

d2) 0 a 20 de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de los compuestos de acuerdo con b) y c),

con la condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) constituye hasta el 99 %, 99,9 % o 100 % de la composición.

[23] Más preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí, que comprenden

- 5 a) 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas,
- b) 0,01 a 10 % de uno o más compuestos anfífilicos, seleccionados de dioleoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilglicerofosfoglicerol y mezclas de los mismos, y sus sales alcalinas,
- c) agua, y opcionalmente

10 d1) 0 a 20 %, preferiblemente 0 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 %, de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos del compuesto de acuerdo con a), y/o.

d2) 0 a 20 %, preferiblemente 0,01 a 20 %, más preferiblemente 0,1 a 10 %, incluso más preferiblemente 0,1 a 5 %, de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de los compuestos de acuerdo con b) y c),

con la condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) constituye hasta el 99 %, 99,9 % o 100 % de la composición, y preferiblemente con

15 la condición adicional de que del 50 al 100 % del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está presente en la composición como partículas sólidas de forma sólida A1.

Preferiblemente, dichas composiciones están libres o esencialmente libres de ingredientes farmacéuticamente activos distintos de los compuestos de acuerdo con a).

20 Preferiblemente en dichas composiciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de los compuestos de acuerdo con b) y c) se seleccionan de agentes de tonicidad y conservantes, preferiblemente agentes de tonicidad y conservantes como se describe aquí.

25 [24] También se prefieren para uso en los métodos de acuerdo con la invención, las composiciones como se describen aquí o como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [23] y/o los párrafos relacionados con las mismas, que comprenden,

a) 8 a 60 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) sólido o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal),

los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma suspendida o suspendible,

30 b) 0,01 a 60 % de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfífilicos como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [14] y, preferiblemente, también como se describe en los párrafos relacionados con los mismos, y

c) 0 a 89,99 % de agua,

con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta el 80 % o más, preferiblemente el 90 % o más y especialmente el 90 % al 100 % de la composición total.

35 [25] Las composiciones preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí o como se describen en uno o más de los párrafos numerados de [1] a [24] y/o los párrafos relacionados con las mismas, en donde la relación molar entre el uno o más compuestos anfífilicos y el uno o más oligopéptidos están en el rango entre 0,0001 y 1, más preferiblemente en un rango entre 0,001 y 0,5 y especialmente en el rango entre 0,002 y 0,1, por ejemplo aproximadamente 0,001, aproximadamente 0,002, aproximadamente 0,0025, aproximadamente 0,005, aproximadamente 0,01, aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,5.

40 Por lo tanto, las composiciones especialmente preferidas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones como se describen aquí, en las que la relación molar entre uno o más compuestos anfífilicos y uno o más oligopéptidos está en el rango entre 0,0001 y 0,05, preferiblemente en el rango entre 0,0005 y 0,05 y especialmente en el rango entre 0,001 y 0,05.

45 Especialmente preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención es una composición que contiene ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferiblemente en forma de suspensión, comprendiendo dicha composición o que consiste esencialmente de:

- a) 15 a 40 %, preferiblemente 25 a 35 %, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 6 y 10 mg/ml, más preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la forma polimórfica A1 como se describe aquí,
- 5 b) 0,01 a 3 %, preferiblemente 0,05 a 1 % y especialmente 0,1 a 1 % de dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), más preferiblemente sal de dirimistoilfosfatidilglicerol (DMPG),
- c) 0,1 a 3 %, preferiblemente 0,5 a 2 % y especialmente 0,5 a 1,5 % de uno o más agentes de tonicidad como se describe aquí, preferiblemente NaCl,
- d) 0 a 5 %, preferiblemente 0 a 2 %, más preferiblemente 0 a 1 % y especialmente 0,001 a 1 % de uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables como se describe aquí y más preferiblemente un conservante farmacéuticamente aceptable como se describe aquí,
- 10 e) 0 a 5 %, preferiblemente 0 a 2 %, más preferiblemente 0 a 1 % y especialmente 0,001 a 1 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, y
- f) 44 a 84,89 % de agua, más preferiblemente agua adicionada al 100 %, preferiblemente con la condición de que la suma de a), b), c), d), e) y f) sumen hasta el 99 % y incluso más preferiblemente sumen hasta el 100 %. Los porcentajes a este respecto se seleccionan preferiblemente de % p/v y % p/p y más preferiblemente son % p/p. A este respecto, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son preferiblemente distintos de los compuestos lipofílicos y/o anfifílicos como se describe aquí. A este respecto, el uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferiblemente de alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno, timerosal, benzoato de sodio y nitrato fenilmercurico, más preferiblemente de alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno y timerosal e incluso más preferiblemente de fenol, clorobutanol, cresol, metilparabeno, propilparabeno y timerosal.
- 15 Alternativamente, se prefiere para uso en los métodos de acuerdo con la invención una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende
- 20 a) 5 a 15 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, preferiblemente entre 3 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 10 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml, en forma de partículas sólidas,
- 30 b) 0,001 a 50 %, preferiblemente 0,005 a 40 % más preferiblemente, 0,01 a 30 % y especialmente 0,01 a 10 %, de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos que tienen un peso molar en el rango de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente 700 g/mol a 900 g/mol
- y opcionalmente
- 35 c) 0 a 94,999 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 40 % o más, preferiblemente 50 por ciento o más, más preferiblemente 70 por ciento o más, incluso más preferiblemente 90 por ciento o más y especialmente 95 por ciento o más, de la composición total.
- 40 Más preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención es una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en el párrafo anterior, que comprende
- a) 5 a 15 %, preferiblemente 6 a 12 %, preferiblemente 8 a 12 %, y especialmente 10 a 12 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe aquí, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, preferiblemente entre 3 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 10 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml, en forma de partículas sólidas,
- 45 b) 0,001 a 25 %, preferiblemente 0,005 a 15 % más preferiblemente, 0,01 a 10 % y especialmente 0,01 a 5 %, de uno o más compuestos anfifílicos,
- c) 40 a 94,999 %, preferiblemente 50 a 94,999 %, más preferiblemente 60 a 94,99 %, incluso más preferiblemente 84,999 a 94,999 % de agua,
- 50

con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 70 % o más, preferiblemente 80 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más y especialmente 95 a 99,9 % de La composición total.

5 Aún más preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención es una composición como se describe en uno o más de los dos párrafos anteriores, en donde el uno o más compuestos anfífilicos se seleccionan de

b1) mono-, di- o poliésteres de ácidos grasos de fosfatidil o sulfatidil-poliolés, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos, y

b2) mono, di o poliéteres de alcoholes grasos de fosfatidil o sulfatidil-poliolés, y derivados, sales y/o alcoholatos de los mismos.

10 Incluso más preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención es una composición como se describe en uno o más de los tres párrafos anteriores, en donde los compuestos anfífilicos y/o los di- o poliésteres de ácidos grasos de polifosfatidil-poliolés se seleccionan del grupo. que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, distearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja, más preferiblemente 15 dioleoilfosfatidilglicerol y/o dimiristoilfosfatidilglicerol, y especialmente dimiristoilfosfatidilglicerol,

y los derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Incluso más preferido para uso en los métodos de acuerdo con la invención es una composición como se describe en uno o más de los cuatro párrafos anteriores, en donde dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico se selecciona de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y la forma cristalina 20 A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml.

25 Por lo tanto, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml, preferiblemente entre 2 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 20 mg/ml, más preferiblemente entre 2 mg/ml y 15 mg/ml, más preferiblemente entre 5 mg/ml y 15 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, incluso más preferiblemente entre 6 mg/ml y 10 mg/ml, y especialmente entre 5 mg/ml y 9 mg/ml, se seleccionan preferiblemente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly - Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato cristalino de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y la forma cristalina 30 A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe -NMeVal) una. Por lo tanto, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico preferiblemente comprende, esencialmente consiste o consiste en la forma cristalina A1.

Por lo tanto, también se prefiere para uso en los métodos de acuerdo con la invención una composición que contiene ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de suspensión, comprendiendo dicha composición o que consiste esencialmente en:

35 a) 5 a 15 %, preferiblemente 6 a 12 %, preferiblemente 8 a 12 %, y especialmente 10 a 12 %, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que tiene una solubilidad en agua a 20 °C entre 6 y 10 mg/ml, más preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la forma polimórfica A1 como se describe aquí,

b) 0,005 a 2 %, preferiblemente 0,001 a 1 % y especialmente 0,05 a 1 % de dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), más preferiblemente la sal de sodio de dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG),

40 c) 0,1 a 3 %, preferiblemente 0,5 a 2 % y especialmente 0,5 a 1,5 % de uno o más agentes de tonicidad descritos aquí, preferiblemente NaCl,

d) 0 a 5 %, preferiblemente 0 a 2 %, más preferiblemente 0 a 1 % y especialmente 0,001 a 1 % de uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables como se describe aquí y más preferiblemente un conservante farmacéuticamente aceptable como se describe aquí,

45 e) 0 a 5 %, preferiblemente 0 a 2 %, más preferiblemente 0 a 1 % y especialmente 0,001 a 1 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, y

f) 70 a 94,895 % de agua, más preferiblemente agua adicionada al 100 %,

50 preferiblemente con la condición de que la suma de a), b), c), d), e) y f) sumen hasta el 99 % y incluso más preferiblemente sumen hasta el 100 %. Los porcentajes a este respecto se seleccionan preferiblemente de % p/v y % p/p y más preferiblemente son % p/p. A este respecto, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son preferiblemente distintos de los compuestos lipofílicos y/o anfífilicos como se describe aquí. A este respecto, el uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferiblemente de alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno, timerosal, benzoato de sodio y nitrato fenilmercurico, más preferiblemente de alcohol bencílico,

clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno y timerosal e incluso más preferiblemente de fenol, clorobutanol, cresol, metilparabeno, propilparabeno y timerosal.

5 Si las composiciones contienen más de un compuesto anfifílico y/o uno o más oligopéptidos, la relación molar es preferiblemente una entre la cantidad molar de todos los oligopéptidos contenidos y/o la cantidad de todos los compuestos anfifílicos contenidos, respectivamente.

10 Si las composiciones contienen más de un compuesto de una clase respectiva de compuesto, por ejemplo más de un compuesto anfifílico y/o uno o más oligopéptidos, los porcentajes dados aquí se refieren preferiblemente a la cantidad total de la clase respectiva de compuesto, es decir, la cantidad total de todos los oligopéptidos contenidos y la cantidad total de todos los compuestos anfifílicos contenidos, respectivamente. Lo mismo se aplica preferiblemente a las otras clases de compuestos contenidos en las composiciones de acuerdo con la invención.

15 Preferiblemente, las composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención y especialmente las composiciones farmacéuticas para uso en los métodos de acuerdo con la invención son composiciones para administración subcutánea (s.c.) y/o administración intramuscular (i.m.). La administración a este respecto se refiere preferiblemente a la administración de dichas composiciones a un mamífero, preferiblemente un mamífero humano, incluso más preferiblemente a un paciente y especialmente a un paciente humano. A este respecto, la administración subcutánea o subcutánea se abrevia también preferiblemente como administración s.c. o s.c., respectivamente; también a este respecto, la administración intramuscular o intramuscular se abrevia preferiblemente como administracion i.m. o i.m.

20 Composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención que comprenden compuestos lipofílicos de acuerdo con b) como se define aquí y especialmente composiciones que comprenden compuestos predominantemente o exclusivamente lipofílicos de acuerdo con b) como se define aquí, pero que preferiblemente no contienen o contienen solo cantidades menores de compuestos anfifílicos de acuerdo con b) como se definen aquí, se prefieren como composiciones farmacéuticas para administración intramuscular.

25 Composiciones para uso en los métodos de acuerdo con la invención que comprenden compuestos anfifílicos de acuerdo con b) como se define aquí y especialmente composiciones que comprenden compuestos predominantemente o exclusivamente anfifílicos de acuerdo con b) como se define aquí, pero que preferiblemente no contienen o contienen solo cantidades menores de compuestos lipofílicos de acuerdo con b) como se definen aquí, se prefieren como composiciones farmacéuticas para administración subcutánea.

30 En el método de acuerdo con la invención como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con el mismo, la composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del 1] al [41] y/o los párrafos relacionados con las mismas se administran preferiblemente al sujeto, preferiblemente el sujeto mamífero y especialmente al sujeto humano de manera tal que la cantidad de oligopéptido, oligopéptido cíclico u oligopéptido que contiene RGD cíclico administrado a dicho sujeto es de 0,5 mg a 3000 mg por sujeto y día, más preferiblemente de 10 a 2500 mg por sujeto y por día, y especialmente de 50 a 1000 mg por paciente y por día, o por kilogramo de peso corporal, preferiblemente aproximadamente de 0,1 a 100 mg/kg, y más preferiblemente de 1 mg a 50 mg/kg, preferiblemente por unidad de dosificación y más preferiblemente por día, o, por metro cuadrado de la superficie corporal, preferiblemente de 0,5 mg a 2000 mg/m², más preferiblemente de 5 a 1500 mg/m², y especialmente de 50 a 1000 mg/m², preferiblemente por unidad de dosificación y más preferiblemente por día. Dichas cantidades se refieren preferiblemente en la vida diaria en la que se administra la formulación a dicho sujeto. Dicha formulación es preferiblemente adecuada para ser administrada a dicho sujeto diariamente, es decir, una vez al día, o incluso dos o tres veces al día, es decir, dos veces al día o tres veces al día, durante un período de tiempo prolongado, es decir, desde varias semanas hasta varios años y más preferiblemente de 1 semana a 2 o 3 años. Debido al perfil farmacocinético ventajoso de dicha formulación, dicha formulación también es preferiblemente adecuada para ser administrada a dicho sujeto menos frecuente, es decir, a veces semanalmente, una vez a la semana o cada segunda semana.

50 En el método de acuerdo con la invención como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con el mismo, la composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del 1] al [41] y/o los párrafos relacionados con la misma se administran preferiblemente al sujeto, preferiblemente el sujeto mamífero y especialmente al sujeto humano de manera tal que la cantidad de oligopéptido, oligopéptido cíclico u oligopéptido que contiene RGD cíclico administrado a dicho sujeto es de 2 mg a 9000 mg por sujeto y por semana (dosis semanal), más preferiblemente de 30 a 7500 mg por sujeto y por semana (dosis semanal), y especialmente de 150 a 4500 mg por sujeto y por semana (dosis semanal), o por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 200 mg/kg por sujeto y por semana (dosis semanal), y más preferiblemente de 1 mg a 150 mg/kg por sujeto y por semana (dosis semanal), o por metro cuadrado de la superficie corporal, preferiblemente de 20 mg a 6000 mg/m² por sujeto y por semana (dosis semanal), más preferiblemente de 100 a 3000 mg/m², y especialmente de 200 a 2000 mg/m² por sujeto y por semana (dosis semanal).

En general, el péptido de fórmula Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o el uno o más agentes coterapéuticos contra el cáncer o agentes coterapéuticos adicionales contra el cáncer, más preferiblemente el uno o más agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, pueden administrarse en una cantidad y/o un régimen como se conoce en la técnica para el compuesto respectivo.

En el método de acuerdo con la invención como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con el mismo, la composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con la misma se administran preferiblemente al sujeto humano de manera tal que la cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), administrados a dicho sujeto son de 50 mg a 3000 mg por sujeto y día, más preferiblemente de 100 a 2000 mg por sujeto y por día, incluso más preferiblemente de 100 a 1000 mg por sujeto y por día y especialmente de 150 a 700 mg por paciente y por día, o por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 1 mg a 15 mg/kg, preferiblemente por unidad de dosificación y más preferiblemente por día, o por metro cuadrado de la superficie corporal, preferiblemente 50 mg a 1000 mg/m², más preferiblemente 50 a 500 mg/m², y especialmente 75 a 350 mg/m², preferiblemente por unidad de dosificación y más preferiblemente por día. Dichas cantidades se refieren preferiblemente en la vida diaria en la que se administra la formulación a dicho sujeto. Dicha formulación es preferiblemente adecuada para ser administrada a dicho sujeto diariamente, es decir, una vez al día, o incluso dos o tres veces al día, es decir, dos veces al día o tres veces al día, durante un período de tiempo prolongado, es decir, desde varias semanas hasta varios años y más preferiblemente de 1 semana a 2 o 3 años. Debido al perfil farmacocinético ventajoso de dicha formulación, dicha formulación también es preferiblemente adecuada para ser administrada a dicho sujeto menos frecuente, es decir, a veces semanalmente, una vez a la semana o cada segunda semana.

En el método de acuerdo con la invención como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con el mismo, la composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [41] y/o los párrafos relacionados con la misma se administran preferiblemente al sujeto humano de manera tal que la cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), administrados a dicho sujeto son de 75 mg a 9000 mg por sujeto y por semana (dosis semanal), más preferiblemente de 150 a 5000 mg por sujeto y por semana (dosis semanal), incluso más preferiblemente de 300 a 4500 mg por sujeto y por semana (dosis semanal) y especialmente de 600 a 2500 mg por sujeto y por semana (dosis semanal).

Dicha dosis semanal se administra preferiblemente a dicho sujeto durante al menos una semana, preferiblemente al menos dos semanas, más preferiblemente al menos cuatro semanas y especialmente al menos ocho semanas, preferiblemente sin una pausa o sustancialmente sin una pausa. Preferiblemente, debido a las propiedades ventajosas de dicha composición, la duración de dicha administración semanal en principio no está limitada. Por lo tanto, dicha dosis semanal se administra preferiblemente a dicho sujeto durante un período de tiempo de 1 a 208 semanas, más preferiblemente de 2 a 156 semanas, incluso más preferiblemente de 4 a 156 semanas y especialmente de 4 a 104 semanas o de 4 a 52 semanas, preferiblemente sin pausa o sustancialmente sin una pausa.

Especialmente preferido es un método para tratar trastornos, especialmente trastornos seleccionados de cáncer y/o metástasis del mismo, preferiblemente cáncer y/o metástasis del mismo como se describe aquí, en donde una composición como se describe aquí que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en una cantidad de 75 a 500 mg (preferiblemente que corresponde a aproximadamente 7,5 a 50 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), respectivamente) se administran a un sujeto humano, preferiblemente de una vez por semana a 3 veces al día, de manera más preferible preferiblemente de dos veces por semana a dos veces por día y especialmente de cinco veces por semana a una o dos veces al día.

Especialmente preferido es un método para tratar trastornos, especialmente trastornos seleccionados de cáncer y/o metástasis del mismo, preferiblemente cáncer y/o metástasis del mismo como se describe aquí, en donde una composición como se describe aquí que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en una cantidad de 100 a 400 mg (preferiblemente que corresponde a aproximadamente 10 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), respectivamente) se administran a un sujeto humano, preferiblemente de una vez por semana a 3 veces al día, más preferiblemente preferiblemente de dos veces por semana a dos veces por día y especialmente de cinco veces por semana a una o dos veces al día.

Especialmente preferido es un método para tratar trastornos, especialmente trastornos seleccionados de cáncer y/o metástasis del mismo, preferiblemente cáncer y/o metástasis del mismo como se describe aquí, en donde una composición como se describe aquí que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en una

- 5 cantidad de 100 a 400 mg (preferiblemente que corresponde a aproximadamente 10 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), respectivamente) se administran a un sujeto humano, preferiblemente de una vez por semana a 3 veces al día, más preferiblemente preferiblemente de dos veces por semana a dos veces por día y especialmente de cinco veces por semana a una o dos veces al día.
- 10 Especialmente preferido es un método para tratar trastornos, especialmente trastornos seleccionados de cáncer y/o metástasis del mismo, preferiblemente cáncer y/o metástasis del mismo como se describe aquí, en donde una composición como se describe aquí que comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en una cantidad de 150 a 300 mg (preferiblemente que corresponde a aproximadamente 15 a 30 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), respectivamente) se administran a un sujeto humano, preferiblemente de una vez por semana a 3 veces al día, más preferiblemente de dos veces por semana a dos veces por día y especialmente de cinco veces por semana a una o dos veces al día.
- 15 Las vías, maneras y dispositivos adecuados para administrar las composiciones para uso en el método de acuerdo con la invención son conocidos y descritos en la técnica.
- Preferiblemente, las composiciones para uso en el método de acuerdo con la invención se administran al sujeto por vía parenteral.
- 20 Incluso más preferiblemente, las composiciones para uso en el método de acuerdo con la invención se administran al sujeto mediante una inyección.
- Incluso más preferiblemente, las composiciones para uso en el método de acuerdo con la invención se administran al sujeto por vía subcutánea y/o intramuscular.
- 25 Especialmente de manera preferible, las composiciones para uso en el método de acuerdo con la invención se administran al sujeto mediante inyección subcutánea y/o intramuscular, incluso más preferiblemente mediante inyección subcutánea.
- Los dispositivos adecuados para administrar dichas composiciones al sujeto son conocidos en la técnica. De acuerdo con la invención, se prefieren jeringas y/u otros dispositivos para la inyección de composiciones fluidas en el cuerpo del sujeto. Tales dispositivos adecuados son conocidos y descritos en la técnica.
- 30 Las jeringas y dispositivos especialmente preferidos para administrar dichas composiciones al sujeto, preferiblemente un sujeto humano, son jeringas y dispositivos que permiten una autoadministración por parte de dicho sujeto. Tales dispositivos adecuados son conocidos y descritos en la técnica.
- Un objeto preferido adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de una composición como se describe aquí.
- 35 [26] Preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe aquí, o como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [25] y/o los párrafos relacionados con el mismo, comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas dadas:
- i) solubilizar el uno o más compuestos anfifílicos en agua,
- ii) agregar o preferiblemente suspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución, preferiblemente solución, obtenida de acuerdo con i), y opcionalmente
- 40 iii) agregar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos al compuesto de acuerdo con a), y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos del agua y uno o más compuestos anfifílicos.
- Incluso más preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe aquí comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas dadas:
- 45 i) solubilizar el uno o más compuestos anfifílicos en agua,
- ii) agregar o preferiblemente suspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución, preferiblemente solución, obtenida de acuerdo con i), y opcionalmente
- iii) agregar el uno o más excipientes farmacéuticamente accesibles, seleccionados del grupo que consiste en agentes de tonicidad y conservantes, opcionalmente seguido de
- 50 iv) agregar el uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos del compuesto de acuerdo con a).

Preferiblemente, la mezcla obtenida de acuerdo con las etapas ii), iii) y/o iv) se mezcla, se revuelve y/o se agita hasta que se obtiene un tamaño de partícula y/o una distribución del tamaño de partícula estable.

Preferiblemente, las dos o más de las etapas de los procesos dados anteriormente se realizan en el orden dado anteriormente.

5 Preferiblemente, un proceso alternativo para la fabricación de una composición como se describe aquí comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas dadas:

i) poner en contacto uno o más oligopéptidos con uno o más compuestos lipofílicos; y opcionalmente

ii) mezclar, revolver y/o agitar la mezcla de acuerdo con la etapa i), preferiblemente hasta obtener un tamaño de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula estable, y/o

10 iii) agregar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos al compuesto de acuerdo con a), y/o el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos del agua y el uno o más compuestos anfífilicos.

Incluso más preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe aquí comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas dadas:

15 i) poner en contacto el uno o más oligopéptidos con uno o más compuestos lipofílicos; y opcionalmente

ii) mezclar, revolver y/o agitar la mezcla de acuerdo con la etapa i), preferiblemente hasta que se obtenga un tamaño de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula estable, y opcionalmente

iii) agregar uno o más excipientes farmacéuticamente accesibles, seleccionados del grupo que consiste en agentes de tonicidad y conservantes, opcionalmente seguido de

20 iv) agregar uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos del compuesto de acuerdo con a).

Preferiblemente, las dos o más de las etapas de los procesos dados anteriormente se realizan en el orden dado anteriormente.

25 Ventajosamente, el oligopéptido, preferiblemente el oligopéptido sólido y especialmente el oligopéptido sólido particulado, sufre preferiblemente degradación (preferiblemente degradación espontánea o autodegradación) o incluso preferiblemente micronización (preferiblemente micronización espontánea o automicronización) para producir partículas suspendidas o suspendidas al ponerse en contacto con el compuesto lipofílico o el compuesto anfílico, este último preferiblemente en presencia de agua. Generalmente, mezclar, revolver y/o agitar acelera este proceso.

30 Los medios para solubilizar uno o más compuestos anfífilicos en agua en la etapa i), la adición o preferiblemente la suspensión de uno o más oligopéptidos en la etapa ii) y/o la adición de los compuestos adicionales en la etapa iii) pueden realizarse ventajosamente mezclando, revolviendo y/o agitando los compuestos respectivos en la etapa respectivo.

35 Preferiblemente, el mezclar, revolver y/o agitación se continúa después de completar la una o más etapas de reacción, preferiblemente después de completar todas las etapas de reacción. Generalmente, el mezclar, revolver y/o la agitación se continúan hasta que se obtiene una suspensión estable y/o una distribución estable del tamaño de partícula en la suspensión. El tiempo de mezclar, revolver y/o agitación depende principalmente del tamaño de partícula respectivo del oligopéptido sólido. Por lo tanto, comenzar con partículas gruesas del oligopéptido generalmente conduce a tiempos de procesamiento más largos y/o tiempos de mezclar, revolver y/o agitar, mientras que comenzar con partículas finas de los oligopéptidos u oligopéptidos micronizados conducirá a tiempos de procesamiento más cortos y/o tiempos de mezclar, revolver y/o ágitarse más cortos o generalmente una menor necesidad de mezclar, revolver y/o agitar.

40 Por lo tanto, el mezclar, revolver y/o agitar continúan luego de 1 a 96 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, más preferiblemente de 1 a 48 horas, incluso más preferiblemente de 2 a 72 horas y especialmente de 2 a 48 horas. Incluso más preferiblemente, el mezclar, revolver y/o agitar se continúa luego de 2 a 96 horas, preferiblemente de 2 a 72 horas, más preferiblemente de 2 a 48 horas, incluso más preferiblemente de 3 a 72 horas y especialmente de 3 a 48 horas.

45 En general, el proceso para la fabricación de las composiciones de acuerdo con la invención, que incluye preferiblemente el tiempo de mezclar, revolver y/o agitar después de la finalización de la una o más etapas de reacción, lleva un tiempo de procesamiento de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 80 horas, más preferiblemente de 1 a 56 horas, incluso más preferiblemente de 2 a 78 horas y especialmente de 2 a 56 horas.

50 Por lo tanto, al comenzar con el oligopéptido ya micronizado, los tiempos de procesamiento y especialmente los tiempos de mezclar, revolver y/o agitar estarán en el rango de 1 a 24 horas, más preferiblemente de 1 a 12 horas, más

preferiblemente de 2 a 12 horas, incluso más preferiblemente 2 a 8 horas y especialmente de 3 a 6 horas, por ejemplo, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas.

5 Por lo tanto, al comenzar con partículas gruesas del oligopéptido, los tiempos de procesamiento y especialmente los tiempos de mezclar, revolver y/o agitar estarán en el rango de 3 a 96 horas, más preferiblemente de 4 a 72 horas, más preferiblemente de 6 a 48 horas, incluso más preferiblemente de 8 a 48 horas y especialmente de 10 a 48 horas, por ejemplo aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas.

10 Por lo tanto, se prefiere un proceso como se describe aquí y especialmente como se describe en el párrafo numerado [24] y preferiblemente también los párrafos relacionados con el mismo, en donde uno o más, preferiblemente dos o más y especialmente tres o cuatro de estas etapas comprenden mezclar, revolver y/o agitar los compuestos respectivos en la etapa respectiva.

Preferiblemente, el oligopéptido se emplea en el proceso en forma sólida, preferiblemente en forma de partículas sólidas y incluso más preferiblemente en forma de partículas sólidas cristalinas. Incluso más preferiblemente, el oligopéptido se emplea en el proceso en forma molida o incluso más preferiblemente micronizada.

15 En general, el proceso de acuerdo con la invención se realiza a temperaturas normales, tal como temperatura ambiente (20 °C o 25 °C, preferiblemente 20 °C), o a temperaturas elevadas, preferiblemente temperaturas normales o temperaturas moderadamente elevadas. Las temperaturas moderadamente elevadas de acuerdo con la invención están preferiblemente el rango entre 25 °C y 80 °C, más preferiblemente 30 °C y 60 °C y especialmente entre 30 °C y 50 °C, por ejemplo a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C o aproximadamente de 50 °C.

20 Preferiblemente, solo una, o solo una o dos, de las etapas del proceso se realizan a temperaturas elevadas e incluso más preferiblemente temperaturas moderadamente elevadas.

Dependiendo de las propiedades físicas del compuesto anfífilo utilizado en el presente proceso, puede ser ventajoso realizar la solubilización del uno o más compuestos anfífilos en agua a temperaturas elevadas y más preferiblemente a temperaturas moderadamente elevadas como se describe aquí. Incluso más preferiblemente, solo esta etapa se realiza a temperaturas moderadamente elevadas.

25 [27] Un objeto preferido de la presente invención es una composición para uso en el método de tratamiento como se describe aquí, que puede obtenerse mediante el proceso como se describe aquí y especialmente como se describe en el párrafo numerado [26] y preferiblemente también los párrafos relacionados con la misma y especialmente como se describe en uno o más de los ejemplos 1 a 9 o 1 a 15.

30 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención es una composición para uso en el método de tratamiento como se describe aquí, obtenible mediante el proceso de acuerdo con uno o más de los ejemplos 1 a 9 o 1 a 15.

Los medios para añadir, mezclar, revolver y/o agitar los compuestos en las etapas respectivas son conocidos en la técnica.

El proceso para la fabricación de acuerdo con la invención se describe con más detalle en los ejemplos.

35 Otro objeto preferido de la invención son polvos, preferiblemente polvos de flujo libre y/o reconstituibles para uso en el método de tratamiento como se describe aquí, que corresponden a las composiciones como se describen aquí pero están libres de o esencialmente libres de agua u otros solventes. Preferiblemente, tales polvos se pueden obtener a partir de las composiciones como se describen aquí que contienen agua y/o pueden obtenerse mediante el proceso para la fabricación de las composiciones como se describe aquí, mediante etapas adecuadas que se conocen en la técnica para reducir la cantidad de agua y/o u otros solventes de dichas composiciones, o que son conocidos en la técnica para eliminar el agua y/o los otros solventes. Las etapas adecuadas preferidas se seleccionan de secado, secado al vacío, secado por fluido, secado por aspersión, evaporación y liofilización, y combinaciones de los mismos. Estas etapas pueden realizarse opcionalmente en presencia de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados que faciliten la etapa de secado y/o la reconstitución o resuspensión de dichos polvos en formulaciones o composiciones inyectables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para ese fin son conocidos en la técnica. Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables para ese propósito incluyen preferiblemente carbohidratos o azúcares, por ejemplo, manitol, ayudantes de dispersión, aglutinantes y similares.

45 Por lo tanto, un objeto preferido de la invención es una composición para uso en el método de tratamiento como se describe aquí, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y/o reconstituible, que comprende

50 a) 80 a 99,99 % de al menos un oligopéptido, teniendo dicho oligopéptido una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml,

b) 0,01 a 20 % de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfífilos que tienen un peso molar en el rango de 200 g/mol a 2000 g/mol, y

c) 0 a 20 % de agua,

con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta 80 % o más, preferiblemente hasta 90 % o más, más preferiblemente hasta 95 o más % y especialmente hasta 99-100 % de la composición total.

5 Por lo tanto, un objeto más preferido de la invención es una composición, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y/o reconstituible para uso en el método de tratamiento como se describe aquí, que comprende

a) 80 a 99,99 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml

b) 0,01 a 20 % de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos como se describe aquí y, más preferiblemente, seleccionados de dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y

10 c) 0 a 20 % de agua,

con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta 80 % o más, más preferiblemente a 90 o más % y especialmente a 95 - 100 %, de la composición total.

15 Por lo tanto, y aún más preferido, el objeto de la invención es una composición, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y/o reconstituible para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención, que comprende

a) 80 a 99,99 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente con una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml

b) 0,01 a 20 % de uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos como se describe aquí y más preferiblemente seleccionados de dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y opcionalmente

20 c) 0 a 20 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta el 90 % o más, preferiblemente el 95 % o más y especialmente del 99 al 100 % de la composición total, y con la condición adicional de que el contenido de agua de dicha composición está en el rango entre 0,001 y 10 %, más preferiblemente 0,01 y 5 % y especialmente 0,01 a 1 %.

25 [28a] Por lo tanto, se prefiere una composición en forma de un polvo de flujo libre o reconstituible para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención, que corresponde a una composición como se describe aquí y más preferiblemente composiciones a base de agua como se describe aquí, en donde el contenido de agua se reduce al contenido de agua residual en el rango de 0 a 20 % o 0,001 a 10 %, preferiblemente con base en la composición total (seca) o polvo (seco) y más preferiblemente en base al peso total de la composición (seca) o polvo (seco). Las composiciones a base de agua a este respecto son preferiblemente composiciones que contienen 20 % más, 30 preferiblemente 30 % o más, más preferiblemente 40 % más y especialmente 60 % o más de agua, preferiblemente basadas en la composición total. Preferiblemente, tales composiciones a base de agua contienen 30 a 90 %, más preferiblemente 40 a 80 % y especialmente 50 a 75 % de agua, preferiblemente basadas en la composición total.

35 [28b] Por lo tanto, se prefiere una forma de composición de un polvo de flujo libre o reconstituible, que se puede obtener a partir de una composición como se describe aquí y más preferiblemente una composición a base de agua como se describe aquí mediante la reducción del contenido de agua hasta que se alcanza un contenido de agua residual de 0 a 20 % o 0,001 a 10 por ciento, preferiblemente con base en la composición total (seca) o en polvo (seco) y más preferiblemente en base al peso total de la composición (seca) o en polvo (seco).

Por lo tanto, las composiciones para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención son preferiblemente

40 a) en forma de suspensiones, preferiblemente una suspensión del oligopéptido contenido en un medio acuoso, tal como agua, agua para inyección, agua regulada, solución salina regulada con fosfato u otros medios acuosos farmacéuticamente aceptables, o

b) en forma de polvos secos, preferiblemente polvos que son sustancialmente libres o libres de agua, que pueden obtenerse a partir de las composiciones (acuosas) como se describe aquí, y que pueden ser resuspendidas preferiblemente en dicho medio acuoso como se describió anteriormente.

45 Preferiblemente, tanto las composiciones en forma de suspensiones (acuosas) como las composiciones en forma de polvos (secos) son adecuadas para inyección en un paciente o sujeto, preferiblemente adecuadas para una inyección subcutánea en un paciente o sujeto, las suspensiones preferiblemente directamente y los polvos obviamente después de la resuspensión o la reconstitución en un medio acuoso como se describió anteriormente.

50 [29a] Preferiblemente, las composiciones para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención comprenden 10 % o más, preferiblemente 30 % o más, más preferiblemente 50 % o más, incluso más preferiblemente 70 % o más y especialmente 70 a 99 %, 70 a 99,9 % u 80 a 99,99, de uno o más oligopéptidos contenidos,

oligopéptidos cíclicos o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas.

5 [29b] Preferiblemente, las composiciones sólidas para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención comprenden 50 % o más, preferiblemente 70 % o más, más preferiblemente 90 % o más, incluso más preferiblemente 95 % o más y especialmente 80 a 99 %, 80 a 99,9 % o 90 a 99,99, de uno o más oligopéptidos contenidos, oligopéptidos cíclicos o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas.

10 [30] Por lo tanto, se prefieren las composiciones como se describen aquí para uso en el método de tratamiento de acuerdo con la invención, en donde uno o más oligopéptidos, oligopéptidos cíclicos o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) están al menos parcialmente presentes en forma de partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas, teniendo dichas partículas un tamaño de partícula promedio o un tamaño de partícula promedio efectivo en el rango de 5 µm a 250 µm, 8 µm a 150 µm, 10 µm a 100 µm, 10 µm a 80 µm, y especialmente 15 µm a 60 µm. A este respecto, el tamaño de partícula promedio o el tamaño de partícula promedio efectivo es ponderado en volumen o ponderado en número, preferiblemente ponderado en volumen. Preferiblemente, se determina como se describe aquí. Al menos
15 parcialmente presente a este respecto significa preferiblemente 10 % o más, preferiblemente 30 % o más, más preferiblemente 50 % o más, incluso más preferiblemente 70 % o más y especialmente 70 a 99 %, 70 a 99,9 % u 80 a 99,99. Los porcentajes a este respecto se dan preferiblemente como se describe aquí y más preferiblemente son % p/p.

20 Preferiblemente, dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas se selecciona preferiblemente de un anhidrato de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato cristalino de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal). Por lo tanto, dichas partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas comprenden preferiblemente la forma cristalina A1 y más preferiblemente consisten esencialmente en la forma cristalina A1 o consisten en la forma cristalina A1.

25 Un objeto preferido de la presente invención es el uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y especialmente el uso de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato cristalino de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y/o la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), para la fabricación de una composición como se describe aquí y especialmente para una composición farmacéutica como se describe aquí para uso en el método de
30 acuerdo con la invención. Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención es el uso de la forma cristalina A1 para la fabricación de una composición como se describe aquí y especialmente para una composición farmacéutica como se describe aquí para uso en el método de acuerdo con la invención.

35 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención son composiciones, preferiblemente composiciones farmacéuticas y especialmente composiciones o composiciones farmacéuticas como se describen aquí para uso en el método de acuerdo con la invención, que comprenden la forma cristalina A1. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden del 5 al 100 %, más preferiblemente del 5 al 99 %, incluso más preferiblemente del 10 al 70 %, incluso más preferiblemente del 12 al 60 %, incluso más preferiblemente del 15 al 50 % y especialmente del 20 al 40 %, de forma cristalina. A1, por ejemplo aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 % o aproximadamente el 35 % de la forma cristalina A1. Dichos
40 porcentajes se basan preferiblemente en la composición total. Los porcentajes a este respecto se dan preferiblemente como se describe aquí y más preferiblemente son % p/p o % p/v, y especialmente son % p/p.

45 Un objeto preferido de la presente invención es el uso de las composiciones como se describe aquí y/o el uso de las composiciones sólidas como se describe aquí como un producto farmacéutico, preferiblemente como un producto farmacéutico en el tratamiento de trastornos como se describe aquí. Un objeto preferido de la presente invención es el uso de las composiciones como se describe en esta especificación, como se describe en las reivindicaciones y/o como se describe o esencialmente se describe en los Ejemplos como un producto farmacéutico, preferiblemente como un producto farmacéutico en el tratamiento de trastornos como se describe aquí. Ejemplos preferidos a este respecto son uno o más de los Ejemplos 1 a 17 y/o el Ejemplo 18.

50 Si no se indica explícitamente otra cosa, los términos "materiales sólidos como se describen aquí", "formas sólidas como se describe aquí", "formas cristalinas como se describe aquí", "solvatos como se describe aquí", "hidratos como se describe aquí", "tetrasolvatos como se describe aquí", "tetrahidratos como se describe aquí", "anhidratos como se describe aquí", "alcoholatos como se describe aquí", "metanolatos como se describe aquí", "etanolatos como se describe aquí", "tetraalcoholatos como se describe aquí", "tetrametanolatos como se describe aquí" y/o "tetraetanolatos como se describe aquí" preferiblemente se refieren a "materiales sólidos", "formas sólidas", "formas
55 cristalinas", "solvatos", "hidratos", "tetrasolvatos", "tetrahidratados", "anhidratos", "alcoholatos", "metanolatos", "etanolatos", "tetraalcoholatos", "tetrametanolatos" y/o "tetraetanolatos" del compuesto de fórmula Id.

Los métodos y medios para determinar las solubilidades de los compuestos descritos aquí son conocidos en la técnica. Preferiblemente, las solubilidades de los compuestos descritos aquí se determinan mediante métodos y medios aceptados por la FDA y/o EMEA.

La solubilidad a este respecto se refiere preferiblemente a la solubilidad de saturación, que es preferiblemente la masa máxima del compuesto respectivo, que se puede solubilizar o disolver en un solvente a una temperatura respectiva y a una presión específica, preferiblemente a presión atmosférica.

5 Con respecto a la presente invención, las solubilidades en agua dadas aquí para el compuesto respectivo se refieren preferiblemente a la solubilidad de saturación del compuesto respectivo en agua, que es preferiblemente la masa máxima del compuesto respectivo que puede solubilizarse o disolverse en agua a temperatura dada respectiva y a la presión respectiva, preferiblemente presión atmosférica, e incluso más preferiblemente la masa máxima del compuesto respectivo que puede ser solubilizado o disuelto en agua a las temperaturas respectivas dadas aquí, es decir 20 °C y/o 25 °C, preferiblemente 20 °C, una y a la presión respectiva, preferiblemente presión atmosférica, que aquí es
10 preferiblemente presión atmosférica normal y especialmente la presión atmosférica "normal" estandarizada, es decir, 1 atm = 1,01325 bar.

Incluso más preferiblemente, se pueden determinar por el método descrito a continuación:

15 Se colocan 10 ml de solvente en una ampolla de vidrio ámbar y se agrega suficiente sustancia para producir un sedimento distinto que permanece en el fondo después de mezclar exhaustivamente. Después de dejar reposar durante 15 minutos y mezclar nuevamente, las ampollas se sellan y se agitan en un baño de agua con control termostático (20 °C/16 horas o 25 °C/16 horas, preferiblemente 20 °C/16 horas). Después, se abren las ampollas y se filtra la solución sobrenadante hasta que el filtrado es transparente. El contenido de la sustancia se determina fotométricamente en una parte alícuota mediante el coeficiente de adsorción específico. La dilución respectiva del solvente sin sustancia sirve como blanco. La solubilidad se expresa en la dimensión de sustancia g en 100 ml o mg
20 de sustancia en 1 ml, preferiblemente en mg de sustancia en 1 ml. Preferiblemente, este método se realiza a presión atmosférica normal y especialmente a la presión atmosférica "normal" estandarizada, es decir, 1 atm = 1,01325 bar.

El término "tamaño de partícula" como se usa aquí es conocido y entendido en la técnica. Preferiblemente, el tamaño de partícula se determina basándose en el tamaño de partícula promedio en peso, preferiblemente como se mide mediante técnicas de medición de tamaño de partícula convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.
25 Tales técnicas incluyen preferiblemente, por ejemplo, el fraccionamiento por flujo en el campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de luz y centrifugación con disco.

El término "tamaño de partícula promedio" como se usa aquí es conocido y entendido en la técnica. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio se selecciona del tamaño de partícula promedio en peso, el tamaño de partícula promedio ponderado en volumen y el tamaño de partícula promedio ponderado en número.

30 Preferiblemente, el tamaño de partícula y/o el tamaño de partícula promedio se miden mediante métodos de dispersión de luz, microscopía u otros métodos apropiados conocidos en la técnica. Los métodos apropiados a este respecto incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, fraccionamiento por flujo en el campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de luz, dispersión de luz dinámica por láser y centrifugación con disco. Adicionalmente, se pueden usar los métodos de dispersión de luz dinámica (por ejemplo, Espectroscopia de
35 fotocorrelación, difracción láser, dispersión de luz láser de ángulo bajo (LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (MALLS), métodos de oscurecimiento de luz (método Courter, por ejemplo), reología o microscopía (luz o electrón).

La determinación de la distribución del tamaño de partícula se realiza de manera especialmente preferible mediante difracción láser, preferiblemente en un Malvern Mastersizer 2000, preferiblemente usando el módulo húmedo Hydro
40 2000 SM. El modelo de evaluación es preferiblemente Universal (sensibilidad normal), el medio de dispersión es preferiblemente solución de placebo saturada, la velocidad del agitador es preferiblemente de aproximadamente 2000 rpm, el oscurecimiento es preferiblemente de 10-15 %, el tiempo de medición de fondo es preferiblemente de aproximadamente 7500 ms (milisegundos), y/o el tiempo de medición es preferiblemente de aproximadamente 7500 ms.

45 [31] Un objeto preferido de la presente invención es el uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp- DPhe-NMeVal), para la fabricación de una composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [32] y/o los párrafos relacionados con el mismo que se administran a un sujeto en un método para tratar trastornos, preferiblemente trastornos como se describen aquí y especialmente trastornos como se describe en uno o más de los párrafos numerados [1] a [3], [33] a [41] y/o los párrafos relacionados con los mismos.
50

Un objeto especialmente preferido de la presente invención es el uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), para la fabricación de una composición para el tratamiento de trastornos, en donde la composición es como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [32] y/o los párrafos relacionados con la misma, y preferiblemente en donde los trastornos a tratar son como se describen aquí y especialmente de manera preferible son como se describe en uno o más de los párrafos numerados [1] a [3], [33] a
55 [41] y/o los párrafos relacionados con los mismos.

[32] Otro objeto preferido de la invención se refiere al uso de

i) la composición como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [32] y/o los párrafos relacionados con la misma,

y/o

5 ii) la composición sólida como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [29] y/o los párrafos relacionados con la misma, y especialmente como se describe en los párrafos numerados [1] y [29]

como producto farmacéutico para tratar trastornos, preferiblemente trastornos como se describe aquí y especialmente trastornos como se describe en uno o más de los párrafos numerados [1] a [3], [33] a [41] y/o los párrafos relacionados con los mismos.

10 El término "trastornos" es conocido y entendido en la técnica. Preferiblemente, los trastornos a tratar con la composición de acuerdo con la invención son trastornos hiperproliferativos, más preferiblemente trastornos oncológicos y especialmente trastornos cancerosos.

[33] Preferiblemente, los trastornos a tratar se seleccionan de cáncer y metástasis del mismo.

Preferiblemente, los cánceres a tratar se seleccionan de tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

15 Los términos "trastornos hiperproliferativos", "trastornos oncológicos", "cáncer", "tumores sólidos" y "metástasis" son conocidos y entendidos en la técnica.

Los términos "cáncer" y/o "tumor" se refieren a o describen preferiblemente la condición fisiológica en sujetos, preferiblemente sujetos mamíferos e incluso más preferiblemente humanos, que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular sobrerregulado o preferiblemente subregulado, incluso más preferiblemente crecimiento de células benignas y/o malignas y especialmente crecimiento de células malignas. Especialmente de manera preferible, el término "cáncer", como se usa aquí, incluye neoplasias malignas o consiste en neoplasias malignas.

20

Típicamente, los términos "cáncer" o "neoplasias malignas" describen una clase de enfermedades en las que un grupo de células muestra un crecimiento descontrolado, invasión que se mete y destruye tejidos adyacentes y, a veces, metástasis, o diseminación a otras ubicaciones en el cuerpo a través de la linfa o la sangre

25 El término "metástasis" (singular: metástasis) se conoce y se entiende en la técnica.

En el contexto de la presente invención, la metástasis o enfermedad metastásica (a veces abreviada como mets), se refiere preferiblemente a la propagación de una enfermedad cancerosa de un órgano o parte a otro órgano o parte, preferiblemente un órgano o parte no adyacente. La palabra metástasis significa "desplazamiento" en griego. El plural es metástasis.

30 De acuerdo con una teoría establecida, el cáncer se produce después de que una sola célula en un tejido se daña genéticamente de manera progresiva para producir una célula madre cancerosa que posee un fenotipo maligno. Se cree que estas células madre cancerosas pueden sufrir una mitosis anormal no controlada, que luego serviría para aumentar el número total de células cancerosas en esa ubicación. Cuando el área de las células cancerosas en el sitio de origen se vuelve clínicamente detectable, preferiblemente se llama tumor primario. También se cree que algunas células cancerosas también adquieren la capacidad de penetrar e infiltrarse en los tejidos normales que rodean el área local, formando un nuevo tumor. El tumor "hijo" recién formado en el sitio adyacente dentro del tejido se denomina metástasis local.

35

Se cree que algunas células cancerosas pueden adquirir la capacidad de penetrar en las paredes de los vasos linfáticos y/o sanguíneos, luego de lo cual podrían circular a través de la corriente sanguínea (células tumorales circulantes) a otros sitios y tejidos del cuerpo. Este proceso se conoce preferiblemente como diseminación linfática o hematógena, respectivamente.

40

Después de que las células tumorales descansan en otro sitio, parece que pueden volver a penetrar a través del vaso o las paredes, continúan multiplicándose y, finalmente, se forma otro tumor clínicamente detectable. Este nuevo tumor se conoce como un tumor metastásico (o secundario). La metástasis es una de las tres características distintivas de la malignidad (tumores benignos de contraste). La mayoría de los tumores o neoplasias malignas pueden hacer metástasis, aunque en grados variables.

45

Cuando las células tumorales hacen metástasis, el nuevo tumor se denomina preferiblemente tumor secundario o metastásico, y sus células son como las del tumor original. Esto significa, por ejemplo, que, si el cáncer de mama hace metástasis a los pulmones, el tumor secundario está formado por células mamarias anormales, no de células pulmonares anormales. El tumor en el pulmón se denomina cáncer de mama metastásico, no cáncer de pulmón.

50

Las células cancerosas pueden diseminarse a los ganglios linfáticos (ganglios linfáticos regionales) cerca del tumor primario. Esto se llama implicación nodal, nodos positivos o enfermedad regional. ("Nodos positivos" es un término que los médicos especialistas usarían para describir la condición de un paciente, lo que significa que los nodos

linfáticos cercanos al tumor primario dieron positivo en la detección de malignidad. Es una práctica médica común realizar una biopsia con al menos dos nodos linfáticos cerca de un sitio del tumor cuando se realiza una cirugía para examinar o extirpar un tumor). La diseminación localizada a los nodos linfáticos regionales cerca del tumor primario preferiblemente no se considera metástasis, aunque esto es un signo de peor pronóstico. El transporte a través de los linfáticos es la ruta más común para la diseminación inicial de cánceres o carcinomas.

Hay una propensión a que ciertos tumores se siembren en órganos particulares. Por ejemplo, el cáncer de próstata generalmente hace metástasis a los huesos. De manera similar, el cáncer de colon tiene una tendencia a hacer metástasis en el hígado. Se cree que es difícil que las células cancerosas sobrevivan fuera de su región de origen, por lo que para hacer metástasis deben encontrar una ubicación con características similares. Por ejemplo, las células tumorales del seno, que recolectan iones de calcio de la leche materna, hacen metástasis en el tejido óseo, donde pueden recolectar iones de calcio de los huesos. El melanoma maligno se propaga al cerebro, probablemente debido a que el tejido neural y los melanocitos surgen de la misma línea celular en el embrión.

Se ha planteado la teoría que la metástasis siempre coincide con un cáncer primario y, como tal, es un tumor que se originó en una célula o células cancerosas en otra parte del cuerpo. Sin embargo, más del 10 % de los pacientes que acuden a las unidades de oncología tendrán metástasis sin un tumor primario encontrado. En estos casos, los médicos se refieren al tumor primario como "desconocido" u "oculto", y se dice que el paciente tiene cáncer de origen primario desconocido (CUP) o Tumores Primarios Desconocidos (UPT). Sin embargo, el uso de la inmunohistoquímica ha permitido a los patólogos dar una identidad a muchas de estas metástasis. Sin embargo, la imagen del área indicada solo ocasionalmente revela una primaria. En casos raros (por ejemplo, de melanoma), no se encuentra un tumor primario, incluso en la autopsia. Por lo tanto, se piensa que algunos tumores primarios pueden retroceder por completo, pero dejan atrás sus metástasis. A pesar del uso de diversas técnicas, en algunos casos el tumor primario permanece sin identificar.

La formación de metástasis o metástasis (a través del proceso metastásico) se considera un evento de múltiples etapas y representa el aspecto más terrible del cáncer. En el momento del diagnóstico, los cánceres suelen estar muy avanzados en su historia natural, y la presencia de metástasis es un evento común. De hecho, aproximadamente el 30 % de los pacientes tienen metástasis detectables en el momento del diagnóstico clínico y un 30 % más de los pacientes tienen metástasis ocultas. Las metástasis pueden diseminarse y pueden infestar diferentes órganos al mismo tiempo, o localizarse en un órgano específico. En el caso de la enfermedad localizada, la cirugía es el tratamiento de elección; sin embargo, la recurrencia y el pronóstico dependen de muchos criterios, tales como: reseabilidad, situación clínica del paciente y número de metástasis.

Después de la resección, la recurrencia es común, lo que sugiere que los focos micrometastáticos están presentes en el momento del diagnóstico. La quimioterapia sistémica es un entorno ideal, pero solo unos pocos pacientes se curan con ella y, en la mayoría, la quimioterapia sistémica falla. Muchas barreras fisiológicas y parámetros farmacocinéticos contribuyen a disminuir su eficacia.

El hígado, los pulmones y los nodos linfáticos son órganos de filtración y, por lo tanto, están inclinados a la metástasis. La pobre quimiosensibilidad de las metástasis, especialmente las de origen colorrectal, ha obligado a muchos investigadores a utilizar métodos para aumentar el tiempo y la concentración de fármacos. La necesidad de disminuir o limitar los efectos colaterales de este importante y delicado órgano condujo al desarrollo de la técnica de aislamiento del hígado para perfusión de agentes antineoplásicos. (K. R. Aigner, Isolated liver perfusion. En: Morris DL, McArdle CS, Onik GM, eds. Hepatic Metastases. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996. 101-107). Desde 1981, las modificaciones y mejoras técnicas han sido introducidas continuamente. Las metástasis hepáticas pueden ser de origen diferente y su quimiosensibilidad puede variar de acuerdo con el tipo histológico y su respuesta en presencia de calor.

Los términos cáncer, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y melanoma maligno son conocidos y comprendidos en la técnica.

El cáncer de próstata es una forma de cáncer que se desarrolla en la próstata, una glándula en el sistema reproductor masculino. La mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento; Sin embargo, hay casos de cánceres de próstata agresivos. Las células cancerosas pueden hacer metástasis desde la próstata a otras partes del cuerpo, particularmente los huesos y los ganglios linfáticos. El término cáncer de próstata incluye preferiblemente cáncer de próstata no metastásico o metastásico. Incluso más preferiblemente, el término cáncer de próstata incluye cáncer de próstata independiente de andrógenos (AIPC_a), cáncer de próstata dependiente de andrógenos (ADPC_a), cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos y/o cáncer de próstata metastásico dependiente de andrógenos.

El cáncer colorrectal, menos conocido formalmente como cáncer de intestino, es un cáncer caracterizado por neoplasia en el colon, el recto o el apéndice vermiforme.

El cáncer de hígado o cáncer hepático se considera adecuadamente como un cáncer que comienza en el hígado, en oposición a un cáncer que se origina en otro órgano y migra al hígado, conocido como metástasis hepática. Existen muchas formas de cáncer de hígado, aunque muchos cánceres que se encuentran en el hígado son metástasis de otros tumores, con frecuencia del tracto GI (como cáncer de colon, tumores carcinoides principalmente del apéndice,

5 etc.), pero también de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de próstata, etc. El cáncer de hígado más frecuente es el carcinoma hepatocelular (HCC). Este tumor también tiene un tipo de variante que consta de componentes tanto de HCC como de colangiocarcinoma. Las células del conducto biliar coexisten junto a los conductos biliares que drenan la bilis producida por los hepatocitos del hígado. Los cánceres que surgen a partir de las células de los vasos sanguíneos en el hígado son conocidos como hemangiomas.

10 El melanoma maligno es un tumor maligno de los melanocitos. Los melanocitos son células que producen el pigmento oscuro, la melanina, que es responsable del color de la piel. Aparecen predominantemente en la piel, pero también se encuentran en otras partes del cuerpo, como el intestino y el ojo (véase melanoma uveal). El melanoma puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo que contenga melanocitos. El melanoma es menos común que otros tipos de cáncer de piel. Sin embargo, es mucho más peligroso y causa la mayoría (75 %) de las muertes relacionadas con el cáncer de piel. En todo el mundo, los médicos diagnostican aproximadamente de 160.000 nuevos casos de melanoma cada año.

15 Un objeto preferido de la presente invención es un método de trastornos como se describe aquí, en el que los trastornos se seleccionan de cáncer y/o cáncer metastásico. Preferiblemente, el cáncer metastásico se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico, cáncer de cabeza y cuello metastásico, cáncer de próstata metastásico, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de hígado metastásico y melanoma maligno metastásico.

En el contexto de la presente invención, las metástasis están calificadas o nombradas preferiblemente por el órgano al que hicieron metástasis.

20 [34] De acuerdo con la presente invención, las metástasis se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en metástasis óseas, metástasis pulmonares, metástasis hepáticas y metástasis cerebrales, más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en metástasis óseas, metástasis pulmonares y metástasis cerebrales y se seleccionan especialmente del grupo que consiste en metástasis óseas y metástasis cerebrales.

25 De acuerdo con la invención, las metástasis incluyen preferiblemente metástasis de nodos linfáticos, incluso más preferiblemente metástasis de nodos linfáticos distantes. Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método para tratar trastornos como se describe anteriormente y/o a continuación y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [34] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde el trastorno a tratar son las metástasis de nodos linfáticos.

30 [35] de acuerdo con la presente invención, el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y melanoma maligno, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer cerebral y cáncer colorrectal, incluso más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cabeza y cuello, cáncer de próstata y cáncer colorrectal y especialmente de manera preferible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello. Alternativamente, de manera preferible, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer colorrectal y cáncer de hígado. Alternativamente, de manera preferible, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer de hígado y melanoma maligno.

El término "cáncer de mama", como se usa en el contexto de la presente invención, incluye preferiblemente:

- cáncer de mama con receptores hormonales negativos,
- 40 cáncer de mama con receptor hormonal positivo,
- Cáncer de mama HER2 negativo,
- cáncer de mama HER2 positivo,
- receptor negativo de hormonas, cáncer de mama HER2 negativo,
- receptor de hormonas positivo, cáncer de mama HER2 negativo,
- 45 receptor negativo de hormonas, cáncer de mama HER2 positivo y/o
- receptor positivo de hormonas, cáncer de mama HER2 positivo.

El término "cáncer de mama", como se usa en el contexto de la presente invención, incluye preferiblemente "cáncer de mama normal" o "cáncer de mama no metastásico", y/o "cáncer de mama metastásico".

El término "cáncer de mama no metastásico" incluye preferiblemente:

- 50 cáncer de mama negativo al receptor de hormona no metastásico,

cáncer de mama positivo al receptor de hormona no metastásico,
cáncer de mama HER2 negativo no metastásico,
cáncer de mama HER2 positivo no metastásico,
receptor de hormona no metastásico negativo, cáncer de mama HER2 negativo,
5 receptor de hormona no metastásico positivo, cáncer de mama HER2 negativo,
receptor de hormona no metastásico negativo, cáncer de mama HER2 positivo y/o
receptor de hormona no metastásico positivo, cáncer de mama HER2 positivo.

El término "cáncer de mama metastásico" se selecciona preferiblemente de:

- cáncer de mama negativo al receptor de hormona metastásico,
10 cáncer de mama positivo al receptor de hormona metastásico,
cáncer de mama HER2 negativo metastásico,
cáncer de mama HER2 positivo metastásico,
receptor de hormona metastásico negativo, cáncer de mama HER2 negativo,
receptor de hormona metastásico positivo, cáncer de mama HER2 negativo,
15 receptor de hormona metastásico negativo, cáncer de mama HER2 positivo y/o
receptor de hormona metastásico positivo, cáncer de mama HER2 positivo.

Esos términos son conocidos y comprendidos en la técnica.

- [36] Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se relaciona con un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [35] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde los trastornos a tratar son uno o más trastornos, seleccionados de los grupos que consisten en

- i) metástasis ósea, cerebral, pulmonar y/o hepáticas del cáncer de mama,
ii) metástasis cerebral, ósea, pulmonar y/o hepática de cáncer de pulmón,
iii) metástasis cerebral de melanoma maligno,
25 iv) metástasis ósea y/o hepática de cáncer colorrectal,
v) metástasis ósea de cáncer de próstata, y
vi) Metástasis en pulmonar, hepática y/u ósea del cáncer de cabeza y cuello.

- Más preferiblemente, los trastornos a tratar son uno o más trastornos, seleccionados del grupo que consiste en metástasis cerebral de cáncer de pulmón, metástasis cerebral de melanoma maligno, metástasis cerebral de cáncer de mama, metástasis ósea de cáncer de mama, metástasis ósea de cáncer de próstata, metástasis ósea del cáncer colorrectal y metástasis hepática del cáncer colorrectal. Incluso más preferiblemente, los trastornos a tratar son uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en metástasis ósea de cáncer de mama, metástasis ósea de cáncer colorrectal y/o metástasis ósea de cáncer de próstata. Alternativamente, de manera preferible, los trastornos a tratar se seleccionan del grupo que consiste en metástasis cerebral, preferiblemente metástasis cerebral de cáncer de mama, metástasis cerebral de cáncer de pulmón y/o metástasis cerebral de melanoma maligno, y especialmente de metástasis cerebral de cáncer de pulmón.

- [37] Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [36] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde el cáncer de pulmón se selecciona entre el carcinoma de células no pequeñas (NSCLC) y el carcinoma de células pequeñas (SCLC), el cáncer de cabeza y cuello es un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular (CHC) y/o el cáncer de cerebro se selecciona de astrocitoma, glioblastoma y glioblastoma multiforme.

- Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de carcinoma de células no pequeñas (NSCLC) y/o

metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de carcinoma de células no pequeñas (NSCLC) y/o metástasis cerebrales del mismo.

5 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis cerebrales de carcinoma de células no pequeñas (NSCLC).

10 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de carcinoma de células pequeñas (SCLC) y/o metástasis cerebrales del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de carcinoma de células pequeñas (SCLC) y/o metástasis cerebrales del mismo.

15 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis cerebrales de carcinoma de células pequeñas (SCLC).

20 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) y/o las metástasis del mismo, y se selecciona especialmente de preferencia entre el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) y/o las metástasis del mismo en el pulmón, el hígado y/o hueso

Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis pulmonares, hepáticas y/o óseas de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN).

25 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC) y/o metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC).

30 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de cáncer colorrectal y/o metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de cáncer colorrectal y/o metástasis hepáticas o óseas del mismo.

35 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de melanoma maligno y/o metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de melanoma maligno y/o metástasis cerebral del mismo.

40 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis cerebrales de melanoma maligno.

45 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de cáncer de mama y/o metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de cáncer de mama y/o metástasis óseas o cerebrales del mismo.

Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis óseas de cáncer de mama.

50 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de cáncer de próstata y/o metástasis del mismo, y especialmente de preferencia se selecciona de cáncer de próstata y/o metástasis óseas del mismo.

Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método de tratamiento como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en los que el trastorno a tratar se selecciona de metástasis óseas de cáncer de próstata.

5 Preferiblemente, el método para tratar trastornos como se describe aquí y preferiblemente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, puede combinarse ventajosamente con radioterapia. Incluso más preferiblemente, el método para tratar trastornos, seleccionados de cáncer y/o metástasis del mismo como se describe aquí y preferiblemente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, puede ser ventajosamente combinado con radioterapia. Dichos métodos pueden combinarse incluso más preferiblemente con radioterapia administrada de manera concurrente o consecutivamente. La radioterapia a este respecto se selecciona preferiblemente de radioinmunoterapia y radiación de haz externo, y más preferiblemente es radiación de haz externo.

10 Por lo tanto, un objeto preferido de la presente invención se relaciona con un método para tratar a un sujeto como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde dicho sujeto también recibe o recibió, preferiblemente recibe radioterapia, preferiblemente radioterapia como se describe aquí.

15 Por lo tanto, incluso más preferido es un método para tratar a un sujeto como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde dichos métodos (adicionalmente) comprenden administrar radioterapia a dicho sujeto. Especialmente preferido es un método para tratar a un sujeto como se describe aquí y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos numerados del [1] al [37] y/o los párrafos relacionados con el mismo, en donde dichos métodos (adicionalmente) comprenden administrar radioterapia simultáneamente o consecutivamente a dicho sujeto. La radioterapia a este respecto es preferiblemente la radiación de haz externo.

20 de acuerdo con la presente invención, la radioterapia es preferiblemente radiación de haz externo. Los términos "radioterapia" y "radiación de haz externo" a este respecto son conocidos y comprendidos en la técnica. Preferiblemente, la radiación de haz externo incluye, pero no se limita a, radiación de haz externo de dosis individual o radiación de dosis individual, radiación de haz externo fraccionada o radiación fraccionada, radiación focal e irradiación de órgano completo, tal como radiación de cerebro completo. La radiación a este respecto también se denomina preferiblemente como radiación.

Típicamente, la radiación de haz externo es radiación de fotones y/o radiación gamma.

30 La cantidad de radiación utilizada en la radiación de haz externo y/o la radioterapia con fotones se mide en gris (Gy) y varía según el tipo y la etapa del cáncer que se está tratando. Para casos curativos, la dosis típica para un tumor sólido varía de 60 a 80 Gy. Las dosis preventivas y/o adyuvantes son típicamente de alrededor de 45 a 60 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy (por ejemplo, para los cánceres de mama, cabeza y cuello). Las dosis adecuadas y los horarios de dosificación son conocidos por el experto en la técnica.

35 Un método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 34 a 40,

en el que el tratamiento de las metástasis óseas comprende o induce

a) resorción ósea reducida, preferiblemente resorción ósea reducida mediada por osteoclastos,

b) formación de hueso nuevo, preferiblemente formación de hueso nuevo en las lesiones osteolíticas,

c) regulación o normalización de la actividad de los osteoclastos,

40 d) reanudación de la formación ósea,

e) recrecimiento del hueso o recrecimiento parcial del hueso,

en dicho objeto.

45 El término "al menos uno" comprende preferiblemente los términos "al menos dos" y/o "al menos tres", y preferiblemente similares. El término "al menos uno", por lo tanto, incluye preferiblemente "uno", "dos", "tres" y preferiblemente también números más altos.

El término "uno o más" tiene preferiblemente el mismo significado que "al menos uno", y por lo tanto, preferiblemente también incluye los significados "dos o más" y/o "tres o más", y preferiblemente similares. El término "uno o más" por lo tanto también incluye preferiblemente "uno", "dos", "tres" y preferiblemente también números más altos.

50 Si no se indica explícitamente de otra manera, el término "composición sólida" o "composiciones sólidas" preferiblemente se refiere exclusivamente a tales composiciones que están libres de agua o esencialmente libres de agua. Esencialmente libre de agua con respecto a dichas composiciones sólidas significa un contenido de agua residual de menos del 10 %, más preferiblemente menos del 5 %, incluso más preferiblemente menos del 2 % y

especialmente de manera preferible menos del 1 %, por ejemplo 0,001 a 5 % o 0,01 a 2 %, preferiblemente en base al peso total de la composición (seca)

Si no se indica explícitamente otra cosa, el término "composición" o "composiciones" en ausencia del término "sólido" se refiere preferiblemente a ambos

5 a) "composiciones no sólidas", es decir, composiciones que preferiblemente tienen un contenido de agua de más del 1 %, más preferiblemente un contenido de agua de más del 2 %, incluso más preferiblemente un contenido de agua de más del 5 % y especialmente un contenido de agua de más del 10 %, preferiblemente en base al peso total de la composición respectiva, y

b) "composiciones sólidas", preferiblemente como se define anteriormente.

10 Sin embargo, si no se indica explícitamente de otro modo, las cantidades dadas aquí para los ingredientes respectivos en las composiciones en ausencia del término "sólido" se refieren preferiblemente a las cantidades en "composiciones no sólidas", preferiblemente composiciones a base de agua como se describe aquí, e incluso más preferiblemente se refieren a suspensiones y especialmente de manera preferible suspensiones acuosas como se describe aquí.

15 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son sorprendentemente estables para el almacenamiento, incluyendo preferiblemente tanto la estabilidad química de los componentes como especialmente la estabilidad química del oligopéptido cíclico y/o la estabilidad física, incluyendo preferiblemente la estabilidad física de las partículas sólidas del mismo. En particular, las soluciones de la invención son generalmente estables al almacenamiento a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C/60 % de humedad relativa) durante un período de no menos de 4 semanas (por ejemplo, 4 semanas a 3 años), preferiblemente no menos de tres meses, más preferiblemente no menos de 6 meses.

20 La estabilidad química a este respecto se refiere preferiblemente a la ausencia de degradación significativa de uno o más de los componentes contenidos y, especialmente, se refiere a la ausencia de degradación significativa de los oligopéptidos cíclicos contenidos.

La estabilidad física en este sentido se refiere preferiblemente a

25 a) la ausencia de precipitación, segregación y/o exsolución significativas de componentes originalmente disueltos, y/o

b) la ausencia de cambios significativos en el tamaño de las partículas, el tamaño promedio de las partículas y/o la distribución del tamaño de las partículas de los componentes sólidos (partículas) originalmente contenidos.

30 La estabilidad física a este respecto se refiere más preferiblemente a la ausencia de cambios significativos en el tamaño de las partículas, el tamaño promedio de las partículas y/o la distribución del tamaño de las partículas de las partículas sólidas contenidas originalmente en los oligopéptidos cíclicos.

La estabilidad física a este respecto incluso más preferiblemente se refiere a la ausencia de una "maduración de Ostwald" significativa de las partículas sólidas contenidas de los oligopéptidos cíclicos.

Dicha estabilidad química y/o física de las composiciones descritas aquí se encuentra preferiblemente incluso en almacenamiento prolongado en condiciones de almacenamiento típicas para productos farmacéuticos.

35 Las condiciones de almacenamiento típicas para productos farmacéuticos se seleccionan preferiblemente de almacenamiento a 2-8 °C y almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa. Para productos farmacéuticos líquidos, se prefiere especialmente el almacenamiento a 2-8 °C.

40 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención muestran una capacidad de aplicación con jeringa al menos adecuada o preferiblemente buena. Preferiblemente, el tamaño de partícula en la composición y/o la viscosidad de la composición permite la administración conveniente a un paciente usando jeringas u otros dispositivos para inyección equipados con agujas de calibre 23, agujas de calibre 24, agujas de calibre 25, hasta a agujas de calibre 26, agujas de calibre 27 o agujas de calibre 28.

45 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención muestran tanto un inicio rápido como una característica de liberación sostenida para los oligopéptidos cíclicos contenidos. El término "inicio rápido" se conoce y se entiende en la técnica. El inicio rápido a este respecto significa más preferiblemente que generalmente del 3 al 15 % y preferiblemente del 5 al 15 % de los oligopéptidos cíclicos contenidos en dichas composiciones se liberan dentro de las primeras 1 a 5 horas y más preferiblemente las primeras 1 a 3 horas después de la inyección, preferiblemente inyección subcutánea, en el paciente o sujeto. El término "liberación sostenida" se conoce y se entiende en la técnica. La liberación sostenida a este respecto más preferiblemente significa que generalmente del 85 al 95 % de los oligopéptidos cíclicos contenidos en dichas composiciones se libera durante un período de 8 horas o más, preferiblemente 16 horas o más, incluso más preferiblemente 24 horas o más, incluso más preferiblemente 36 horas o más, incluso más preferiblemente 48 horas o más y especialmente de manera preferible 72 horas o más después de la inyección, preferiblemente inyección subcutánea, en el paciente o sujeto.

5 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención muestran, después de la administración a un paciente o sujeto, preferiblemente después de la administración subcutánea a un paciente o sujeto, unas características de liberación aproximadamente lineales durante uno o más periodos de tiempo prolongados. Un período de tiempo prolongado a este respecto significa preferiblemente 8 o más horas, preferiblemente 16 o más horas, más
 10 preferiblemente 32 horas o más y especialmente 48 horas o más. Por lo tanto, si se administra a un paciente o sujeto, las composiciones de acuerdo con la invención muestran preferiblemente al menos un período de tiempo prolongado, preferiblemente al menos un período de tiempo prolongado en el rango de 8 a 48 horas y especialmente en el rango de 16 a 32 horas, en donde los oligopéptidos cíclicos contenidos se liberan de dicha composición en una característica y/o concentración de liberación aproximadamente lineal. Por lo tanto, si se administra a un paciente o sujeto, las
 15 composiciones de acuerdo con la invención muestran preferiblemente un perfil farmacocinético lineal aproximadamente para los oligopéptidos cíclicos contenidos durante al menos un período de tiempo prolongado como se describe anteriormente, preferiblemente en base al nivel plasmático de dichos oligopéptidos cíclicos en dicho paciente o sujeto.

20 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de compuestos insolubles en agua. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de ingredientes farmacéuticamente activos insolubles en agua. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de oligopéptidos insolubles en agua u oligopéptidos cíclicos. El agua insoluble a este respecto significa preferiblemente que los compuestos y/o los ingredientes farmacéuticamente
 25 activos tienen una solubilidad en agua que es de 0,1 mg/ml o menos, más preferiblemente de 1 mg/ml o menos y especialmente de 5 mg/ml o menos. Preferiblemente, la solubilidad en agua a este respecto se puede determinar como se conoce en la técnica o como se describe aquí. Más preferiblemente, la solubilidad en agua a este respecto se determina a pH fisiológico (6,5-7,4), preferiblemente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica o de acuerdo con los métodos descritos aquí.

30 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención no contienen uno o más antígenos. Más preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de antígenos o compuestos que actúan como antígenos.

35 Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención proporciona una forma de dosificación, especialmente una forma de dosificación para inyección y más preferiblemente inyección subcutánea que permite una alta carga de fármaco o una alta concentración de API con base en la composición total. Por ejemplo, la concentración del fármaco oligopeptídico contenido o API puede ser preferiblemente del 20 % o más, más preferiblemente del 30 % o más y especialmente del 40 % o más, basado en la composición total. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % v/v, % p/v o % p/p. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención con altas concentraciones no obstante muestran una capacidad de aplicación con jeringa al menos adecuada o preferiblemente buena.

40 Preferiblemente, los oligopéptidos contenidos en las composiciones de acuerdo con la invención no actúan como un antígeno.

Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención no contienen uno o más agentes anticonvulsivos. Más preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de antígenos o compuestos que actúan como un agente anticonvulsivo.

45 Preferiblemente, los oligopéptidos contenidos en las composiciones de acuerdo con la invención no actúan como un agente anticonvulsivo.

Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención no contienen uno o más agentes antirretrovirales. Más preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están libres o esencialmente libres de agentes antirretrovirales o compuestos que actúan como agentes antirretrovirales.

50 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen uno o más compuestos lipofílicos y/o anfifílicos como se describe aquí.

Más preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen:

a) uno o más compuestos lipofílicos como se describe aquí, o

b) uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí.

55 Incluso más preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí, pero contienen solo cantidades menores de compuestos lipofílicos como se describe aquí, o están libres o esencialmente libres de compuestos lipofílicos como se describe aquí. Las cantidades menores a este respecto son 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, basado en la cantidad de uno o más compuestos anfifílicos como se describe aquí contenido en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % en moles o % p/p, más preferiblemente % p/p.

Preferiblemente, el uno o más compuestos anfifílicos como se describen aquí se seleccionan de

- a) compuestos anfifílicos aniónicos como se describe aquí,
- b) compuestos anfifílicos no iónicos como se describe aquí,
- c) compuestos anfifílicos catiónicos como se describen aquí, y/o
- d) compuestos anfifílicos anfotéricos o zwitteriónicos como se describe aquí.

5 Preferiblemente, el uno o más compuestos anfifílicos como se describen aquí se seleccionan de

- a) compuestos anfifílicos aniónicos como se describen aquí, y/o
- b) compuestos anfifílicos no iónicos como se describe aquí.

10 Por lo tanto, las composiciones de acuerdo con la invención que contienen uno o más compuestos anfifílicos aniónicos como se describen aquí contienen preferiblemente solo pequeñas cantidades o están libres o esencialmente libres de compuestos anfifílicos no iónicos, compuestos anfifílicos catiónicos y compuestos anfifílicos anfotéricos (o zwitteriónicos). Las cantidades menores a este respecto son 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, con base en la cantidad del uno o más compuestos anfifílicos aniónicos como se describe aquí contenidos en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % en moles o % p/p, más preferiblemente % p/p.

15 Preferiblemente, el uno o más compuestos anfifílicos como se describen aquí se seleccionan exclusivamente de compuestos anfifílicos aniónicos como se describe aquí.

20 En general, se prefiere tener un pequeño número de componentes diferentes en las composiciones que sean adecuados para usar como composiciones farmacéuticas, por ejemplo para evitar interacciones químicas o físicas no deseadas entre los diferentes compuestos en esas composiciones, pero también para evitar la acción fisiológica o toxicológica no deseada en el paciente o sujeto al que se aplica o administra la composición. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen la menor cantidad posible de componentes tienen un menor riesgo de efectos adversos no deseados y, por lo tanto, también se prefieren desde el punto de vista normativo con respecto a la aprobación por parte de las autoridades sanitarias.

25 Por lo tanto, las composiciones de acuerdo con la invención contienen preferiblemente solo un compuesto anfifílico como se describe aquí, preferiblemente un compuesto anfifílico aniónico como se describe aquí. Preferiblemente, contienen solo cantidades menores de o están especialmente de manera preferible libres o esencialmente libres de otros compuestos anfifílicos, preferiblemente compuestos anfifílicos como se describe aquí. Por lo tanto, preferiblemente no contienen segundo o tercer compuesto anfifílico, especialmente ningún segundo o tercer compuesto anfifílico seleccionado entre compuestos anfifílicos no iónicos, compuestos anfifílicos catiónicos y compuestos anfifílicos anfotéricos (o zwitteriónicos). Las cantidades menores a este respecto son 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, con base en la cantidad del compuesto anfifílico aniónico como se describe aquí contenido en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % en moles o % p/p, más preferiblemente % p/p.

35 Preferiblemente, los compuestos anfifílicos para uso en las composiciones de acuerdo con la invención se seleccionan de compuestos anfifílicos naturales y compuestos anfifílicos derivados naturalmente, preferiblemente compuestos anfifílicos derivados naturalmente purificados, y compuestos anfifílicos sintéticos, más preferiblemente compuestos anfifílicos derivados sintéticamente. Especialmente preferidos para uso en las composiciones de acuerdo con la invención son compuestos anfifílicos sintéticos y/o compuestos anfifílicos derivados sintéticamente.

40 Por lo tanto, las composiciones de acuerdo con la invención contienen preferiblemente solo cantidades menores o son especialmente de manera preferible libres o esencialmente libres de compuestos anfifílicos naturales y/o compuestos anfifílicos derivados naturalmente. Tales compuestos anfifílicos naturales o compuestos anfifílicos derivados naturalmente incluyen, pero preferiblemente no se limitan a colinas naturales, tales como la fosfatidilcolina de huevo, la fosfatidilcolina de soja, la lectina y similares. Las cantidades menores a este respecto son preferiblemente del 0,5 % o menos, del 0,1 % o menos, del 0,01 % o menos, del 0,001 % o menos, o del 0,0001 % o menos, con base en la cantidad de uno o más oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos como se describe aquí contenidos en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente % en moles o % p/p, más preferiblemente % p/p.

50 El término "ad. 100 %", "add 100 %" y/o "add. 100 %" con respecto a un componente de una composición es conocido en la técnica. Preferiblemente, significa que este componente se agrega a los otros componentes dados hasta que se alcanza el 100 % de la composición o la composición total. En consecuencia, el término "ad. 100 %" significa preferiblemente que este componente se agrega a los otros componentes dados hasta que se alcanza el 100 % de la composición o composición total, y similares.

Un objeto preferido de la presente invención es un método o un uso como se describe aquí, en el que el medicamento se va a usar en el tratamiento del cáncer recurrente, por ejemplo, en una segunda línea o en una condición de tratamiento subsecuente.

Un objeto más preferido de la presente invención es un método o un uso como se describe aquí, en el que el medicamento se va a usar en el tratamiento del cáncer recurrente, por ejemplo, en una segunda línea o en una condición de tratamiento subsecuente, en el que el cáncer es como se define aquí.

- 5 Un método o un uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se usa en el tratamiento de cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en una condición de quimioterapia de primera línea.

Otro objeto preferido de la presente invención es un método o un uso como se describe aquí, en el que el medicamento se va a usar en el tratamiento del cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en una condición de tratamiento de primera línea, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en astrocitoma, más preferiblemente astrocitoma de grado II, III y/o IV, y en especial que consiste en glioblastoma o glioblastoma multiforme.

- 10 Un objeto adicional de la presente invención es un método de tratamiento de un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, o un uso como se describe aquí con respecto al Péptido de acuerdo con la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en donde el tratamiento o uso se refiere a cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en una condición de quimioterapia de primera línea.

- 15 Preferiblemente, una referencia al "Péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)" o la referencia a "Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)" incluye también los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Preferiblemente, una referencia al "Péptido" o "dicho Péptido" significa preferiblemente "el Péptido de la fórmula Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)" y preferiblemente también incluye los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo tanto, una referencia al "Péptido y/o los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" o a "dicho Péptido y/o los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" se refiere preferiblemente a "el Péptido de la fórmula Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) y/o los derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos".

- 25 El término "sin pausa" como se usa aquí, especialmente usado con respecto a los regímenes de tratamiento o las duraciones del tratamiento, se entiende preferiblemente que significa que dichos regímenes de tratamiento o duraciones se realizan o aplican en un orden consecutivo. Por ejemplo, "2 a 8 semanas y especialmente 6 semanas, preferiblemente sin pausa" significa, de preferencia, "2 a 8 semanas y especialmente 6 semanas, preferiblemente en orden consecutivo".

- 30 Si no se especifica otra cosa, las cantidades administradas a un paciente administrado en "mg", tales como en 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, etc., tienen la intención de significar las cantidades respectivas que se administrarán "planas", es decir, como una dosis fija que no se ajusta al peso corporal y/o la superficie corporal del paciente respectivo.

- 35 Especialmente preferidos de acuerdo con la invención son sujetos como se describen aquí, en donde las características de dos o más realizaciones, aspectos y/o sujetos preferidos, más preferidos y/o especialmente preferidos se combinan en una realización, aspecto y/o sujeto. Preferiblemente, de acuerdo con esta invención, los sujetos o realizaciones preferidas se pueden combinar con otros sujetos o realizaciones preferidas; los sujetos o realizaciones más preferidas se pueden combinar con otros sujetos o realizaciones menos preferidas o incluso más preferidas; los sujetos o realizaciones especialmente preferidas se pueden combinar con otros sujetos o realizaciones simplemente preferidas o incluso incluso más preferidas, y similares.

- 40 Preferiblemente, la referencia a un párrafo numerado [9] incluye preferiblemente la referencia al párrafo numerado [9a] y/o el párrafo numerado [9b]. Preferiblemente, la referencia a un párrafo numerado [28] incluye preferiblemente la referencia al párrafo numerado [28a] y/o el párrafo numerado [28b]. Preferiblemente, la referencia a un párrafo numerado [29] incluye preferiblemente la referencia al párrafo numerado [29a] y/o el párrafo numerado [29b].

- 45 El término "alrededor de", como se usa aquí con respecto a números, figuras, rangos y/o cantidades, significa preferiblemente "circa" y/o "aproximadamente". El significado de esos términos es bien conocido en la técnica y preferiblemente incluye una varianza, desviación y/o variabilidad del número, figura, rango y/o cantidad respectiva de más/menos 15 % y especialmente de más/menos 10 %.

Un método o un uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se usa en el tratamiento de cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en una condición de quimioterapia de primera línea.

- 50 Otro objeto preferido de la presente invención es un método o un uso como se describe aquí, en el que el medicamento se va a usar en el tratamiento del cáncer recién diagnosticado, preferiblemente en una condición de tratamiento de primera línea, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en astrocitoma, más preferiblemente astrocitoma de grado II, III y/o IV, y en especial que consiste en glioblastoma o glioblastoma multiforme.

5 El término "sin pausa" como se usa aquí, especialmente usado con respecto a los regímenes de tratamiento o las duraciones del tratamiento, se entiende preferiblemente que significa que dichos regímenes de tratamiento o duraciones se realizan o aplican en un orden consecutivo. Por ejemplo, "2 a 8 semanas y especialmente 6 semanas, preferiblemente sin pausa" significa, de preferencia, "2 a 8 semanas y especialmente 6 semanas, preferiblemente en orden consecutivo".

Como se usa aquí, el término "alrededor de" con respecto a números, cantidades, dosis, horas, tiempos, tiempos, duraciones y similares, se entiende preferiblemente que significa "aproximadamente" con respecto a dichos números, cantidades, dosificaciones, horas, momentos, tiempos, duraciones, y similares.

10 Además, se dan los siguientes ejemplos para ayudar al experto en la técnica a comprender mejor la presente invención a modo de ejemplificación. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la protección conferida por las reivindicaciones. Las características, propiedades y ventajas examinadas para los compuestos, composiciones, métodos y/o usos definidos en los ejemplos pueden asignarse a otros compuestos, composiciones, métodos y/o usos no descritos específicamente y/o definidos en los ejemplos, pero que caen bajo el alcance de lo que se define en las reivindicaciones.

15 Preferiblemente, las características, propiedades y ventajas explicadas para los compuestos, composiciones, métodos y/o usos definidos en los ejemplos y/o reivindicaciones pueden asignarse a otros compuestos, composiciones, métodos y/o usos no descritos específicamente y/o definidos en los ejemplos y/o las reivindicaciones, pero dentro del alcance de lo que se define en la especificación y/o las reivindicaciones.

20 La invención se explica con mayor detalle a continuación mediante ejemplos. Preferiblemente, la invención puede llevarse a cabo en todo el rango reivindicado y no está restringida a los ejemplos dados aquí.

Sección experimental

25 Los siguientes ejemplos se dan para ayudar al experto en la técnica a comprender mejor la presente invención a modo de ejemplificación. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la protección conferida por las reivindicaciones. Las características, propiedades y ventajas ejemplificadas para los compuestos y usos definidos en los ejemplos y/o las Figuras relacionadas con los mismos pueden asignarse a otros compuestos y usos no descritos específicamente y/o definidos en los ejemplos y/o las Figuras relacionadas con los mismos, pero que caen bajo el alcance de lo que se define en las reivindicaciones.

Ejemplo 1

30 Este Ejemplo de una composición típica en forma de una suspensión que comprende un compuesto lipofílico y preferiblemente sin agua puede contener por ml:

- 150 a 300 mg/ml de Cilengitide sólido, preferiblemente en forma amorfa o cristalina, más preferiblemente la forma cristalina A1-Cilengitide
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- 35 - aceite de sésamo (add 100 %)

40 La composición del Ejemplo 1 se prepara preferiblemente suspendiendo el Cilengitide sólido y especialmente el A1-Cilengitide sólido en el aceite, añadiéndolo al aceite bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 4 a 20 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede entonces agregar para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o se puede agregar el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, se pueden agregar cantidades adicionales de aceite (add 100 %) para lograr el volumen total de la composición, es decir, 1 ml.

Ejemplo 2

Este ejemplo de una composición típica en forma de una suspensión que comprende un compuesto lipofílico y preferiblemente sin agua puede contener por ml:

- 200 mg/ml de Cilengitide en la forma cristalina A1
- 45 - opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- Miglyol 812 (add 100 %)

50 La composición del Ejemplo 2 se prepara preferiblemente suspendiendo el Cilengitide sólido en la forma cristalina A1 en el aceite (Miglyol 812) agregándolo al aceite bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 4 a 48 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o se puede

agregar el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, se pueden agregar cantidades adicionales de aceite (add 100 %) para lograr el volumen total de la composición, es decir, 1 ml.

Ejemplo 3

5 Este ejemplo de una composición típica (5 ml) en forma de una suspensión que comprende un compuesto lipofílico y preferiblemente sin agua puede contener por ml:

- 200 mg/ml de A1-Cilengitide micronizado, por ejemplo A1-Cilengitide micronizado con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$, y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$,

- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio

- opcionalmente 5 mg/ml de fenol

10 - aceite de sésamo (add 100 %)

La composición del Ejemplo 3 se prepara preferiblemente suspendiendo el A1-Cilengitide micronizado sólido (1000 mg) en una parte alícuota del aceite de sésamo (3 ml) agregándolo al aceite bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 4 a 48 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o se puede agregar el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, se pueden agregar cantidades adicionales de aceite (add 100 %) para lograr el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.

Ejemplo 4

Este Ejemplo de una composición típica (5 ml) en forma de una suspensión que comprende un compuesto anfifílico y agua puede contener por ml:

20 - 200 mg/ml de A1-Cilengitide micronizado, por ejemplo A1-Cilengitide micronizado con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$, y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$,

- 1 a 20 mg/ml de DOPG

- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio

- opcionalmente 5 mg/ml de fenol

- agua para inyección (add 100 %).

25 La composición del Ejemplo 4 se prepara preferiblemente por solubilización del DOPG en agua, preferiblemente agua para inyección, a aproximadamente temperatura ambiente o preferiblemente a temperatura ligeramente elevada, por ejemplo a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Después de la solubilización, el A1-Cilengitide micronizado (1000 mg) se agrega subsecuentemente bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 4 a 20 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o se puede agregar el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, se pueden agregar cantidades adicionales de agua (add 100 %) para lograr el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.

Ejemplo 5

Este Ejemplo de suspensión típica puede contener por ml:

35 - 200 a 300 mg/ml de A1-Cilengitide micronizado, por ejemplo Cilengitide A1 micronizado con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$, o A1-Cilengitide micronizado con una distribución de tamaño de partícula más estrecha opcionalmente

- 1 a 20 mg/ml de DOPG

- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio

- opcionalmente 5 mg/ml de fenol

40 - agua para inyección (add 100 %).

45 La composición del Ejemplo 2 se prepara preferiblemente por solubilización de DOPG en agua, preferiblemente agua para inyección, a aproximadamente temperatura ambiente o preferiblemente a temperatura ligeramente elevada, por ejemplo a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Después de la solubilización, el A1-Cilengitide sólido se agrega subsecuentemente bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 2 a 6 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la composición y/o el fenol se puede agregar para la conservación de la composición. Luego se agrega agua (add 100 %), es decir, hasta que se obtenga el volumen total de 1 ml de la composición

Ejemplo 6

Un método de fabricación preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución o solubilización de DOPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
- 5 2. Adición de Cilengitide sólido, preferiblemente Cilengitide cristalino, más preferiblemente anhídrido de Cilengitide cristalino y especialmente Cilengitide cristalino de la forma A1
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente de 24 horas o más y especialmente de 24 a 48 horas.
4. La adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua, y opcionalmente
- 10 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 7

Un método de fabricación alternativo preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución del DOPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
- 15 2. Adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua.
3. Adición de Cilengitide sólido, preferiblemente Cilengitide cristalino, más preferiblemente anhídrido de Cilengitide cristalino y especialmente Cilengitide cristalino de la forma A1
4. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente de 24 horas o más y especialmente de 24 a 48 horas, y opcionalmente
- 20 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 8

Un método de fabricación especialmente preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución del DOPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
- 25 2. Adición de Cilengitide micronizado, preferiblemente anhídrido de Cilengitide micronizado y especialmente Cilengitide micronizado de la forma A1.
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente 4 h o más y especialmente 6 a 12 h
4. La adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua, y
- 30 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 9

Un método alternativo de fabricación especialmente preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución del DOPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
2. Adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua.
3. Adición de Cilengitide micronizado, preferiblemente anhídrido de Cilengitide micronizado y especialmente Cilengitide micronizado de la forma A1.
- 40 4. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente 4 h o más y especialmente 6 a 12 h, y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 10

Este Ejemplo de una composición típica (5 ml) en forma de una suspensión que comprende un compuesto anfifílico y agua puede contener por ml:

- 5 - 200 mg/ml de A1-Cilengitide micronizado, por ejemplo A1-Cilengitide micronizado con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$, y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$,
 - 1 a 20 mg/ml de DMPG
 - opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio
 - opcionalmente 5 mg/ml de fenol
 - agua para inyección (add 100 %).
- 10 La composición del Ejemplo 4 se prepara preferiblemente por solubilización del DMPG en agua, preferiblemente agua para inyección, a aproximadamente temperatura ambiente o preferiblemente a temperatura ligeramente elevada, por ejemplo a aproximadamente a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Después de la solubilización, el A1-Cilengitide micronizado (1000 mg) se agrega subsecuentemente bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 4 a 20 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o se puede agregar el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, se pueden agregar cantidades adicionales de agua (add 100 %) para lograr el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.
- 15

Ejemplo 11

Este ejemplo de suspensión típica puede contener por ml:

- 20 - 200 a 300 mg/ml de A1-Cilengitide micronizado, por ejemplo Cilengitide A1 micronizado con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$ y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$, o A1-Cilengitide micronizado con una distribución de tamaño de partícula más estrecha opcionalmente
- 1 a 20 mg/ml DMPG
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro de sodio
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- 25 - agua para inyección (add 100 %).

La composición del Ejemplo 2 se prepara preferiblemente por solubilización de DMPG en agua, preferiblemente agua para inyección, a aproximadamente temperatura ambiente o preferiblemente a temperatura ligeramente elevada, por ejemplo a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Después de la solubilización, el sólido A1-Cilengitide se agrega subsecuentemente bajo agitación. Preferiblemente, la agitación se continúa durante 2 a 6 h. Si se desea, el cloruro de sodio se puede agregar para ajustar la tonicidad de la composición y/o el fenol se puede agregar para la conservación de la composición. Luego se agrega agua (add 100 %), es decir, hasta que se obtenga el volumen total de 1 ml de la composición

30

Ejemplo 12

Un método de fabricación preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

- 35 1. Disolución o solubilización de DMPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
- 2. Adición de Cilengitide sólido, preferiblemente Cilengitide cristalino, más preferiblemente anhídrido de Cilengitide cristalino y especialmente Cilengitide cristalino de la forma A1
- 3. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente de 24 horas o más y especialmente de 24 a 48 horas.
- 40 4. La adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua, y opcionalmente
- 5. Continuación del proceso de agitación (con el fin de evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 13

45 Un método de fabricación alternativo preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución de DMPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
 2. Adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua.
 3. Adición de Cilengitide sólido, preferiblemente Cilengitide cristalino, más preferiblemente anhidrato de Cilengitide cristalino y especialmente Cilengitide cristalino de la forma A1
- 5
4. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente de 24 horas o más y especialmente de 24 a 48 horas, y opcionalmente
 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

Ejemplo 14

10 Un método de fabricación especialmente preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución de DMPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
 2. Adición de Cilengitide micronizado, preferiblemente anhidrato de Cilengitide micronizado y especialmente Cilengitide micronizado de la forma A1.
- 15
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente 4 h o más y especialmente 6 a 12 h
 4. La adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua, y opcionalmente
 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.

20 **Ejemplo 15**

Un método alternativo de fabricación especialmente preferido comprende las siguientes etapas, preferiblemente en el orden dado:

1. Disolución de DMPG sólido en agua bajo agitación a una temperatura entre 20 °C y 40 °C
 2. Adición de NaCl, generalmente aproximadamente de 9 mg/ml, a la suspensión bajo agitación continua.
- 25
3. Adición de Cilengitide micronizado, preferiblemente anhidrato de Cilengitide micronizado y especialmente Cilengitide micronizado de la forma A1.
 4. Agitación de la suspensión obtenida hasta obtener una distribución estable de partículas, generalmente 4 h o más y especialmente 6 a 12 h, y opcionalmente
 5. Continuación del proceso de agitación (para evitar la sedimentación del Cilengitide) hasta que la suspensión se llene en el contenedor, vial o similar correspondiente.
- 30

Ejemplo 16

Estudio farmacocinético en ratones.

Una composición/formulación compuesta de

- 35
- Cilengitide A1 de 200 micronizados con una distribución de tamaño de partícula típica de $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$, $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$, y $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$
 - 1 mg/ml de DOPG
 - 9 mg/ml de cloruro de sodio
 - agua para inyección,

40 se administró por vía subcutánea en un estudio farmacocinético en ratones (Grupo A) versus dos grupos de control (Grupos B y C):

- Grupo A (cuadrados/sc-DOPG-50 mg/kg): A1-DOPG-Cilengitide en suspensión (200 mg/ml A1-Cilengitide, 1 mg/ml de DOPG, 9 mg/ml de DOPG en agua para inyección) por administración SC en una dosis de 50 mg/kg.

ES 2 720 477 T3

- Grupo B (cuadrados inclinados/iv-NaCl-5 mg/kg): solución de infusión de Cilengitide (8 mg/ml de S3-Cilengitide en solución isotónica de cloruro de sodio) mediante administración intravenosa en una dosis de 5 mg/kg

- Grupo C (triángulos/sc-NaCl-10 mg/kg): solución de infusión de Cilengitide (8 mg/ml de S3-Cilengitide en solución de cloruro de sodio isotónica) mediante administración por SC a una dosis de 10 mg/kg

Vía	Dosis (mg/kg)	Datos	0,1 h	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
iv	5	Cilengitide Solución IV (8 mg/ml en 0,9 % NaCl)									
		Promedio de EMD 121974 (ng/ml)	2613,3	1370,0	1155,3	861,3	131,7	---	10,2	---	---
		Desv. Est. de EMD 121974 (ng/ml)	1610,7	295,1	785,5	672,2	103,6	---	6,1	---	---
		Tamaño de la muestra n	3	3	3	3	3	---	3	---	---
sc	10	Cilengitide Solución IV (8 mg/ml en 0,9 % NaCl)									
		Promedio de EMD 121974 (ng/ml)	7540,0	8200,0	3720,0	496,0	56,1	5,6	---	---	---
		Desv. Est. de EMD 121974 (ng/ml)	1131,4	933,4	594,0	22,6	2,8	0,3	---	---	---
		Tamaño de la muestra n	2	2	2	2	2	2	---	---	---
sc	50	Cilengitide A1-DOPG suspensión (200 mg/ml)									
		Promedio de EMD 121974 (ng/ml)	2673,3	3790,0	4853,3	3966,7	2600,0	---	1640,0	1079,3	9280
		Desv. Est. de EMD 121974 (ng/ml)	207,4	466,7	1397,9	556,4	254,6	---	481,2	351,1	158,4
		Tamaño de la muestra n	3	2	3	3	2	---	3	3	2

5

El grupo A en suspensión de A1-DOPG-Cilengitide muestra una biodisponibilidad casi completa (> 98 %) con un perfil de liberación sostenida en comparación con infusión I.V. de una solución isotónica de Cilengitide (8 mg/ml). La t(max) observada de la suspensión A1-DOPG es comparable a la solución isotónica de Cilengitide (8 mg/ml), ya que ambas formulaciones contienen un fármaco fácilmente disuelto que está disponible instantáneamente para la absorción, lo que también da como resultado valores c(max) comparables. La suspensión A1-DOPG-Cilengitide realmente proporciona una liberación controlada/sostenida del fármaco que da como resultado concentraciones de fármaco in vivo por encima de 1000 ng/ml durante 8 horas como una ventaja pronunciada sobre cualquier solución de Cilengitide isotónica (8 mg/ml) prevista para infusión I.V.

10

Adicionalmente, las suspensiones de A1-DOPG se probaron en ensayos de receptores $\alpha\beta_{3/5}$ in vitro que muestran que la actividad específica del Cilengitide en estas suspensiones se mantiene.

15

Ejemplo 17

Estudio farmacocinético en monos.

- Composición (Suspensión) administrada.

- Cilengitide: 300 mg/ml
- DMPG: 2 mg/ml
- Fenol: 0,5 %
- NaCl: 0,9 %

- 5
- Especie/cepa y número de animales.
 - Mono, Cynomolgus
 - Dosis: 12 mg/kg (40 µL de suspensión/kg)
 - Puntos de tiempo de muestreo: 0,25, 0,5, 2, 4, 8 horas después de la dosis:

		Tiempo (h)				
		0,250	0,500	2,00	4,00	8,00
Animal_No	Dosis (mg/kg)	MSC1097999 (ng/mL)				
583	11.8	586	967	892	605	537

10 **Ejemplo 18 Formas de dosificación (composiciones) para fines preclínicos o clínicos**

El producto final es una suspensión estéril destinada para infusión subcutánea. Se presenta en las siguientes concentraciones: 100 mg/ml, 150 mg/ml y 300 mg/ml, preferiblemente en un vial con un volumen nominal de 1 ml, 2 ml o 5 ml.

Composiciones

- 15 Composición del producto farmacológico de Cilengitide de 100 mg/ml, por ejemplo para uso de toxicología animal, modelos animales preclínicos y/o clínicos.

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Cilengitide	100mg/ml	Ingrediente activo
DMPG	2mg/ml	Estabilizador
Cloruro de sodio	9mg/ml	Agente de isotonicidad
Fenol	5mg/ml	conservante
Agua para inyección	Ad 1ml	Diluyente

- 20 Composición del producto farmacológico de Cilengitide de 300 mg/ml, por ejemplo para uso de toxicología animal, modelos animales preclínicos y/o clínicos.

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Cilengitide	300mg/ml	Ingrediente activo
DMPG	2mg/ml	Estabilizador

ES 2 720 477 T3

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Cloruro de sodio	9mg/ml	Agente de isotonicidad
Fenol	5mg/ml	conservante
Agua para inyección	Ad 1ml	Diluyente

Composición alternativa del producto farmacológico de Cilengitide de 150 mg/ml, por ejemplo para uso de toxicología animal, modelos animales preclínicos y/o clínicos.

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Cilengitide	150mg/ml	Ingrediente activo
DMPG	1mg/ml	Estabilizador
Cloruro de sodio	9mg/ml	Agente de isotonicidad
Fenol	5mg/ml	conservante
Agua para inyección	Ad 1ml	Diluyente

5

Composición alternativa del producto farmacológico de Cilengitide de 300 mg/ml, por ejemplo para uso de toxicología animal, modelos animales preclínicos y/o clínicos.

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Cilengitide	300mg/ml	Ingrediente activo
DMPG	1mg/ml	Estabilizador
Cloruro de sodio	9mg/ml	Agente de isotonicidad
Fenol	5mg/ml	conservante
Agua para inyección	Ad 1ml*	Diluyente

10 Ejemplo 19

Cilengitide inhibe la progresión de las metástasis óseas experimentales del cáncer de mama al tomar imágenes de forma no invasiva utilizando VCT, MRI y DCE-MRI en un estudio longitudinal in vivo

El objetivo de este estudio es investigar el efecto de la inhibición de las integrinas $\alpha\beta3/\alpha\beta5$ por Cilengitide en metástasis óseas de cáncer de mama inducidas experimentalmente utilizando técnicas de imagen no invasivas. Para este propósito, ratas lampiñas que portan metástasis óseas de cáncer de mama establecidas son tratadas con Cilengitide, un inhibidor de molécula pequeña de integrinas $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$ (75 mg/kg, cinco días por semana; n = 12 ratas) y se comparan con ratas de control tratadas con vehículo (n = 12). En un estudio longitudinal, se utilizan la generación de imágenes por resonancia magnética convencional (MRI) y la tomografía computarizada volumétrica de panel plano (VCT) para evaluar el volumen del tumor de tejido blando y la osteólisis, respectivamente, y se realiza una MRI con contraste dinámico mejorado (DCE) para determinar los parámetros funcionales de la vasculatura del tumor

20

que reflejan el volumen sanguíneo y la permeabilidad de los vasos sanguíneos. En ratas tratadas con Cilengitide, la VCT y la MRI muestran que las lesiones osteolíticas y los tumores de tejidos blandos metastásicos respectivos progresan más lentamente que en los controles tratados con vehículo. DCE-MRI indica una disminución en el volumen sanguíneo y un aumento en la permeabilidad de los vasos, y la inmunohistología revela un aumento en el número de vasos inmaduros en ratas tratadas con Cilengitide en comparación con los controles del vehículo. En conclusión, el tratamiento de metástasis óseas experimentales con cáncer de mama con Cilengitide da como resultado efectos antirresortivos y antitumorales pronunciados, lo que sugiere que la inhibición alcanzada de $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ es un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de metástasis óseas.

1. Introducción

Las metástasis óseas ocurren con frecuencia en muchos tumores malignos humanos, incluyendo el carcinoma de mama, próstata y pulmón. La estimulación de los osteoclastos por células tumorales que proliferan dentro de la médula ósea es una característica de la patogénesis de las metástasis óseas, y tanto el tumor como el microentorno óseo deben considerarse cuando se desarrollan estrategias para el tratamiento de las metástasis óseas.¹ Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la función de los osteoclastos que se han utilizada durante las últimas décadas para tratar a pacientes con metástasis óseas. Sin embargo, no inducen la regresión de metástasis óseas. Esto, junto con los efectos adversos asociados con la terapia con bifosfonatos, tal como la osteonecrosis de la mandíbula y la toxicidad renal, enfatizan la urgente necesidad de desarrollar novedosas terapias que puedan aplicarse alternativamente y como asociados de combinación para tener como objetivo las metástasis óseas de manera más efectiva.

Las integrinas son una familia de 24 proteínas transmembrana que integran actividades extracelulares e intracelulares. Además de su papel en la promoción de la adhesión física, la señalización de integrinas puede inducir la propagación, la migración, la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular.² La integrina $\alpha v\beta 3$ interactúa con varias proteínas de la matriz extracelular (ECM), incluidas la vitronectina, la fibronectina, la osteopontina, la sialoproteína ósea (BSP) y fibrinógeno.^{3, 4} Se expresa fuertemente en células endoteliales tumorales activadas mientras que en células endoteliales en reposo en tejidos no enfermos su expresión es generalmente baja.⁵⁻⁷ En la patogénesis de las metástasis óseas, se ha demostrado que los osteoclastos también expresan integrina $\alpha v\beta 3$ e inhibidores selectivos de $\alpha v\beta 3$ que inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos en metástasis óseas experimentales con carcinoma de próstata.⁸ Adicionalmente, la integrina $\alpha v\beta 3$ sobre la expresión en células tumorales estimuló la metástasis al hueso en modelos experimentales.^{9, 10} La integrina $\alpha v\beta 5$ estrechamente relacionada es también un receptor de vitronectina involucrado en la migración e invasión de células de cáncer de mama, pero está menos estudiada en la patogénesis de metástasis ósea, aunque está sobreexpresada por los osteoclastos y un amplio rango de células cancerosas.^{11, 12} Junto con $\alpha v\beta 5$, la integrina $\alpha v\beta 3$ reconoce la secuencia peptídica de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) de ligandos extracelulares.¹³ Cilengitide (EMD 121974) es un pentapéptido cíclico que contiene la secuencia RGDf(N-Me)V con alta afinidad por $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$, que inhiben los procesos celulares dependientes de $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$.¹⁴⁻¹⁷ Como el Cilengitide inhibe la integrina $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$ de origen humano, bovino y de rata, puede ser utilizado apropiadamente tanto en estudios experimentales como clínicos.^{15, 16} En ensayos recientes de fase II para el tratamiento del glioblastoma multiforme, el Cilengitide ha mostrado resultados prometedores que incluyen indicaciones de actividad antitumoral y un buen perfil de seguridad.^{13, 19} El Cilengitide tiene actividades antiangiogénicas en sistemas modelo, que se correlaciona con su inhibición de la unión, la migración, el brote, la diferenciación y en la inducción de anoikis en aquellas células angiogénicas endoteliales cuya adhesión y la supervivencia dependen de $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$.^{15, 18, 20} No obstante, el objetivo de las integrinas αv para la terapia sigue siendo controvertido, y para algunos tumores el crecimiento se acelera en ratones que carecen de $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$ mientras que en otros, el crecimiento tumoral y la angiogénesis se aceleran por Cilengitide.^{21, 22} En este estudio, se han utilizado técnicas de imagen no invasivas para examinar la dinámica del desarrollo de la lesión metastásica bajo terapia con Cilengitide. La tomografía computarizada (CT) y la generación de imágenes por resonancia magnética (MRI) se utilizan actualmente para determinar la extensión de la osteólisis y el componente de tejido blando respectivo de las metástasis óseas. Para la generación de imágenes in vivo de la angiogénesis en metástasis óseas, la MRI con contraste dinámico mejorado (DCE-MRI) permite la evaluación de los parámetros funcionales asociados con el volumen sanguíneo y la permeabilidad de los vasos en estas lesiones esqueléticas.²³ Recientemente se persentó un modelo in vivo de metástasis ósea del cáncer de mama experimental en la que la angiogénesis, el tamaño de la lesión de los tejidos blandos y la extensión de la osteólisis se pudieron monitorear simultánea y longitudinalmente mediante CT volumétrica (VCT), MRI morfológica y DCE-RMN.^{23, 24} Aquí se utilizó este modelo para evaluar de forma no invasiva los efectos del tratamiento de Cilengitide que inhibe las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$ en las metástasis óseas del cáncer de mama.

2. Materiales y métodos

2.1 Líneas celulares y condiciones de cultivo.

La línea celular de cáncer de mama independiente del estrógeno humano MDA-MB-231 se adquiere en American Type Culture Collection. Las células se cultivan de forma rutinaria en RPMI-1640 (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania), complementadas con un 10 % de FCS (Sigma, Taufkirchen, Alemania). Todos los cultivos se mantienen bajo condiciones controladas (atmósfera humidificada, 5 % de CO₂, 37 °C) y se pasan de 2 a 3 veces por semana para mantenerlos en un crecimiento logarítmico.

2.2 Citometría de flujo.

El perfil de expresión de integrina de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 se caracteriza usando citometría de flujo. La tinción de integrina de superficie en células vivas se realiza como se describe con modificaciones menores.²⁵ En resumen, las células se recolectan, se enjuagan, se suspenden en PBS-BSA (que contiene cationes divalentes) y se incuban secuencialmente con anti- $\alpha\beta 3$ de ratón (LM60926) anti- $\alpha\beta 5$ de ratón P1F6²⁷; Millipore, Schwalbach, Alemania), o anti- αv de ratón (17E6²⁵) seguido de tinción con IgG de cabra-anti-ratón fluorescente y yoduro de propidio (5 $\mu\text{g/ml}$). Las incubaciones utilizan concentraciones de anticuerpos primarios de 10 $\mu\text{g/ml}$ y están durante 45 minutos en hielo. La citometría de flujo se realiza en un instrumento FACScan (Becton-Dickinson, Heidelberg, Alemania), regulando células viables y recolectando 10000 eventos por tinción. La intensidad de fluorescencia media de la tinción de integrina se normaliza utilizando la intensidad de tinción del reactivo de la segunda capa como fondo.

2.3 Modelo animal y aplicación de terapia.

Las ratas lampiñas (cepa RNU) se obtuvieron de Harlan-Winkelmann GmbH (Borchen, Alemania) a la edad de seis semanas y se alojaron en un ambiente específico libre de patógenos en un sistema de minibarrera de la instalación central para animales. Los animales se mantienen bajo condiciones controladas (21 ± 2 °C de temperatura ambiente, 60 % de humedad, 12 h de ritmo luz-oscuridad) y se les ofrece agua y comida sometidas a autoclave *ad libitum*. Las células MDAMB-231 sub-confluentes se recolectan utilizando 0,05 % de tripsina-EDTA (Gibco®; Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) contadas en una cámara de Neubauer y se resuspenden en RPMI-1640 hasta una concentración final de 10^5 células en 200 μl . Las ratas se anestesian utilizando una mezcla de óxido nitroso (1 l/min), oxígeno (0,5 l/min) e isoflurano (1,5 % en volumen). Las ramas arteriales de la pata trasera derecha se diseccionan y se inyectan 10^5 células en la arteria epigástrica superficial como se describió anteriormente.²⁸ Se establecen metástasis óseas y se observan exclusivamente en el fémur, la tibia y el peroné de la pata trasera derecha. 30 días después del trasplante de células cancerosas, las ratas (n= 24) se dividen aleatoriamente en dos grupos, un grupo que recibe el inhibidor cíclico-péptido RGD de las integrinas $\alpha\beta 3/\alpha\beta 5$ (Cilengitide, EMD 121974^{14, 17, 29}; Merck, Darmstadt, Alemania) por vía intraperitoneal cinco veces por semana (75 mg/kg; n= 12 ratas) y el otro grupo tratado de forma simulada, que sirve como control (n= 12 ratas). El período de observación de todos los animales es de 55 días y ninguna rata en el estudio muere antes de lo previsto.

2.4 Imágenes in vivo

Después de la inoculación de las células cancerosas, se toma una imagen de cada rata los días 30, 35, 45 y 55 usando (i) un tomógrafo computarizado volumétrico equipado con panel plano (Volume CT, Siemens, Alemania) y (ii) un escáner de resonancia magnética clínica 1.5T (Symphony, Siemens, Erlangen, Alemania) equipado con una bobina de recepción-transmisión de fabricación casera (resonador de volumen cilíndrico con un diámetro interno de 83 mm y una longitud útil de 120 mm). Antes de la obtención de imágenes in vivo con VCT y MRI, las ratas se anestesian con óxido nitroso, oxígeno e isoflurano como se describió anteriormente.

2.4.1 Tomografía computarizada volumétrica.

La generación de imágenes por VCT se obtiene mediante los siguientes parámetros: voltaje del tubo 80 kV, corriente del tubo 50 mA, tiempo de escaneo 51 s, velocidad de rotación 10 s, cuadros por segundo 120, matriz 512 x 512 y grosor de corte de 0,2 mm. Las reconstrucciones de imagen se realizan utilizando un algoritmo de reconstrucción de haz cónico FDK (Feldkamp Davis Kress) modificado (núcleo H80a; Afra, Erlangen, Alemania).

2.4.2 Generación de imágenes por resonancia magnética

La generación de imágenes ponderadas en T2 se realizan utilizando una secuencia de turbo rotación eco (orientación axial, TR 3240 ms, TE 81 ms, matriz 152 x 256, FOV 90 x 53.4 mm², grosor de corte 1.5 mm, 3 promedios, tiempo de escaneo 3 min 40 s). Para la MRI con contraste dinámico mejorado, se usa una secuencia instantánea turbo de recuperación de saturación a través del diámetro mayor del tumor (orientación axial, TR 373 ms, TE 1,86 ms, matriz 192 x 144, FOV 130 x 97,5 mm, grosor de corte de 5 mm, medidas 512, promedios 1, tiempo de escaneo 6 min 55 s). Después de 20 s de línea de base, se infunden por vía intravenosa 0,1 mmol/kg de Gd-DTPA (Magnevist; Bayer Schering Pharma, Berlín, Alemania) durante un período de tiempo de 10 s.

2.5 Postproceso

Las imágenes VCT no mejoradas y las imágenes ponderadas en T2 adquiridas por MRI se analizan utilizando el Juego de herramientas de interacción de imágenes médicas (MITK, Heidelberg, Alemania) para determinar los volúmenes de lesiones osteolíticas y componentes de tejidos blandos, respectivamente. Los datos adquiridos de DCE-MRI se analizan utilizando la estación de trabajo Dynalab (Mevis Research, Bremen, Alemania) de acuerdo con el modelo de Brix de dos compartimentos para determinar los parámetros de amplitud A y la constante de tasa de intercambio k_{ep} , tal como se describe.^{23, 30} En resumen, los medios de contraste inyectados se distribuyen en ambos compartimentos (espacio intravascular y espacio extravascular, intersticial). La acumulación de agente de contraste en estos compartimentos a lo largo del tiempo se caracteriza por la amplitud A (asociada con el volumen de sangre), mientras que el intercambio de agente de contraste entre el espacio intravascular y el espacio intersticial se caracteriza por la constante de tasa de intercambio k_{ep} (asociada con la permeabilidad de los vasos). Para determinar los valores respectivos de la amplitud A y k_{ep} de metástasis óseas en este estudio, se coloca una región de interés alrededor del

componente de tejido blando en los mapas de color para A y k_{ep} , respectivamente, utilizando la estación de trabajo Dynalab (Mevis Research, Bremen, Alemania).

2.6 Histología

5 Al final del período de observación, se amputan las extremidades inferiores de cada animal y se les extrae el tejido muscular. Los huesos con tumores de tejidos blandos circundantes se almacenan en etanol al 70 % y se embeben en un compuesto a base de metilmetacrilato (Technovit® 9100 NEU, Heraeus Kulzer, Hanau, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se cortan secciones de 5 μm de espesor (microtomo Microm HM340e; Thermo Scientific, Waltham, MA), se montan en portaobjetos de microscopio SuperFrost Plus y se secan durante la noche a 60 °C. Los tumores de tejidos blandos adicionales recién extraídos se embeben en el compuesto de temperatura de corte óptimo (OCT, TissueTec, Sakura, Japón) y se almacenan a -80 °C. Las criosecciones de 7 μm de espesor (obtenidas en un Leica CM 3050S) se montan en descongelación, se fijan en metanol y acetona y se lavan en PBS. Para la inmunotinción, las secciones embebidas en Technovit® se incuban durante la noche a 4 °C con anticuerpos primarios en PBS que contiene 12 % de albúmina de suero bovino. Se utilizan los siguientes anticuerpos primarios: anticuerpo policlonal de conejo anti-colágeno IV (1:50; Progen Biotechnik GmbH, Heidelberg, Alemania) y anticuerpo policlonal de actina anti-músculo liso de ratón (SMA) (1:400; Sigma Aldrich, Saint Louis, MO). Después de lavar en PBS, las secciones se incuban con anticuerpos secundarios durante 1 hora a temperatura ambiente como se indica a continuación: IgG anticonejo de asno conjugado con colorante Texas Red® (1:100; Jackson ImmunoResearch, Suffolk, Reino Unido) e IgG antirratón de cabra conjugado con Cy™2 (1:50, Jackson ImmunoResearch, Suffolk, Reino Unido). Las criosecciones se incuban durante la noche a 4 °C con los siguientes anticuerpos: anticuerpo monoclonal [LM609] de integrina $\alpha\beta 3$ Alexa Fluor® 488 conjugado con antihumano de ratón (1:100; Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania) y anticuerpo monoclonal de ratón [P1F6] para la integrina $\alpha\beta 5$ (ficoeritrina) (1:100; Abcam, Cambridge, Reino Unido). Después de una etapa de tinción nuclear con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol, Serva, Heidelberg, Alemania), las secciones se montan en Fluoromount G (Southern Biotech, EE. UU.). Las secciones se examinan utilizando un microscopio Leica (DMRE Bensheim, Alemania) equipado con una cámara digital (F-view XS; Soft Imaging System, Münster, Alemania). Las fracciones de área positiva media de SMA y colágeno IV (en porcentaje), así como los diámetros medios de los vasos (en μm) se determinan a partir de 4 animales representativos de cada grupo que analizan 10 campos de visión elegidos al azar de cada rata usando el software de análisis (cellF; Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Alemania). Se observa que las inmunotinciones para CD 31 (células endoteliales) y colágeno IV (lámina basal) en vasos tumorales están fuertemente correlacionadas positivamente en componentes de tejidos blandos de metástasis óseas (datos no mostrados).

Para el análisis microscópico de luz, las secciones se tiñen con hematoxilina de Mayer (Carl Roth, Karlsruhe, Alemania) y eosina (Merck, Darmstadt, Alemania), se montan usando el medio de montaje Eukitt (O. Kindler, Freiburg, Alemania) y se analizan con un microscopio (DM LB; Leica, Wetzlar, Alemania) equipado con una cámara digital (DFC 320; Leica, Wetzlar, Alemania).

35 2.7 Análisis estadísticos

Para cada animal, los volúmenes de la osteólisis y el componente del tejido blando, la amplitud A y la constante de tasa de intercambio k_{ep} se representan versus el tiempo después de la inoculación de la célula tumoral (debido a razones técnicas, un animal del grupo de control no puede ser evaluado para la amplitud A y k_{ep}). Se realiza la normalización de los datos al valor inicial correspondiente en el día 30 para cada animal y los cambios se expresan en porcentaje. Para comparaciones estadísticas de datos de imágenes no invasivas y análisis histológico, los valores respectivos se comparan entre los grupos de control y de tratamiento mediante la prueba de Wilcoxon de dos caras; Los valores de $p < 0,05$ se consideran significativos.

3. Resultados

45 Las células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 expresan $\alpha\beta 5$ pero solamente niveles bajos de integrinas $\alpha\beta 3$ in vitro. La población completa de células MDA-MB-231 in vitro expresa integrinas αv como detectadas por el reactivo de pan alfa-v 17E6 (Fig. 1A). Muestran una baja expresión en la superficie celular de las integrinas $\alpha\beta 3$ mediante citometría de flujo utilizando el estándar que define los anticuerpos en la literatura (el 36 % de las células está regulada; la mediana de la intensidad es de 3 veces el fondo), mientras que la tinción es fuerte para las integrinas $\alpha\beta 5$ (el 100 % está regulado; 10 veces el fondo) (Fig. 1B, C). MDA-MB-231 también expresa las cadenas $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ y $\beta 1$, $\beta 4$, pero no $\alpha 4$ o $\beta 6$ (datos no mostrados). La inmunohistoquímica in situ muestra que los tumores de tejidos blandos se tiñeron de manera muy fuerte y uniforme para $\alpha\beta 5$, pero solo tienen parches débiles de tinción para $\alpha\beta 3$ (Fig. 1 D, E). Los resultados de acuerdo con la Fig. 1 A-D se muestran gráficamente en la Figura 8 (8/19) y se comentan a continuación:

55 Fig. 1 A-D. Expresión de integrinas de células MDA-MB-231 in vitro (A-C) y en metástasis óseas (D). Las células MDA-MB-231 se tiñeron con anticuerpos que reconocen los complejos de integrina de las cadenas αv (17E6; A), $\alpha\beta 3$ (LM609; B) o $\alpha\beta 5$ (P1F6; C) y la expresión se evaluó mediante citometría de flujo (curvas abiertas), la tinción debida al reactivo de la segunda capa fue mínimo (curvas cerradas). Las curvas de datos sin procesar se han suavizado para su presentación. Sección de inmunohistología (D) del componente de tejido blando de una tinción de animales de

control para $\alpha\beta3$ (rojo), $\alpha\beta5$ (verde) y DAPI (azul). Se muestra una imagen fusionada ($\alpha\beta3$ $\alpha\beta5$, DAPI), así como canales individuales para $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$. Barra, 100 μm . 539x396 mm (72 x 72 DPI).

El tratamiento con Cilengitide reduce el volumen de las lesiones osteolíticas (OL) y los componentes del tejido blando (STC) en las metástasis óseas experimentales según se evaluó in vivo con VCT y MRI. Los animales portadores de tumores se asignan aleatoriamente a dos grupos antes de comenzar la terapia el día 30. Los volúmenes relativos medios de las lesiones osteolíticas (OL) y los componentes del tejido blando de las metástasis óseas (STC) aumentan continuamente en ratas no tratadas hasta el final del tiempo de observación (día 55 después de la inyección de células tumorales) en comparación con los valores iniciales al día 30 después de la inyección de células cancerosas (Fig. 2A). Los valores relativos medios de los volúmenes de OL han aumentado en 1,9, 4,5 y 9,7 veces en el grupo de control y en 1,5, 2,4 y 3,5 veces en el grupo de tratamiento (en los días 35, 45 y 55, respectivamente) cuando se compararon con los valores iniciales en el día 30 (Fig. 2A, Fig. 3A). Las diferencias significativas entre los grupos se encuentran en los días 45 ($p < 0,05$) y 55 ($p < 0,01$) para el OL (Fig. 2A). El volumen promedio de STC ha aumentado en 2,3, 10,4 y 22,5 veces en los controles en los días 35, 45 y 55, respectivamente (Fig. 2A). Sin embargo, el aumento en los valores medios relativos de STC en las metástasis óseas del grupo de tratamiento aumenta solo en 2,2, 4,9 y 6,3 veces para el volumen de STC en comparación con los valores iniciales (Fig. 2A, Fig. 3B). Las diferencias significativas entre el control y los grupos en terapia se registran en los días 45 ($p < 0,05$) y 55 ($p < 0,01$; Fig. 2A) para el STC. En el grupo de tratamiento, tres ratas (25 %) muestran formación de hueso nuevo bajo terapia con Cilengitide como se muestra en la imagen por VCT (Fig. 3C). Esta formación ósea se confina a la lesión osteolítica y no se observa un aumento excesivo de la masa ósea más allá de la osteólisis. Tal formación de hueso *de novo* confirmada además por la histología no se produce en animales de control.

Las metástasis óseas experimentales del cáncer de mama tratadas con Cilengitide revelan cambios en los parámetros derivados de DCE-MRI tanto para el volumen sanguíneo relativo, como para la permeabilidad de los vasos. Para los valores relativos medios de la amplitud A del parámetro DCE-MRI, se encuentra una disminución significativa en los animales tratados con el inhibidor $\alpha\beta3/\alpha\beta5$ en los días 45 (102 % del valor inicial; $p < 0,05$) y 55 (93 % del valor inicial; $p < 0,05$) en comparación con los controles (día 45, 125 % y día 55, 105 % de los valores iniciales), pero no en el día 35 después de la inoculación (106 % en controles vs. 97 % en ratas tratadas; $p > 0,05$) (Fig. 2B, Fig. 4A). La constante la tasa de intercambio k_{ep} de parámetro de DCE-MRI también revela diferencias significativas en el día 55 después de la inoculación con valores incrementados en animales tratados (72 % del valor inicial; $p < 0,05$) en comparación con los controles (40 % del valor inicial), pero no en los días 35 (controles, 86 % y animales tratados, 69 %; $p > 0,05$) o 45 (controles, 63 % y animales tratados, 88 %; $p > 0,05$) (Fig. 2B, Fig. 4B).

El análisis histológico revela nueva formación ósea, disminución del diámetro de los vasos y co-localización reducida de actina del músculo liso y colágeno IV en los vasos sanguíneos de los animales después del tratamiento con Cilengitide cuando se comparan con los controles no tratados. En las ratas de control, las metástasis óseas contienen células tumorales (que representan el tumor de tejidos blandos) dentro de las áreas de resorción ósea correspondientes a las imágenes VCT y MR (Fig. 5A). Después del tratamiento con Cilengitide, el hueso recién formado se confirma en las secciones teñidas con hematoxilina/eosina (Fig. 5B) tomadas de la tibia proximal del animal que se muestra en la Fig. 3C. El análisis de inmunofluorescencia en animales de control reveló vasos irregulares con diámetros pequeños, indicados por la tinción con colágeno IV en la lámina basal de los vasos, que no están co-localizados con actina del músculo liso (SMA), junto con vasos más grandes que muestran co-localización con colágeno IV/SMA (Fig. 5C). Después de 4 semanas de tratamiento con Cilengitide, esencialmente solo se ven vasos pequeños y como malla, sin una clara co-localización de SMA y colágeno IV (Fig. 5D). La cuantificación de los resultados del análisis inmunofluorescente disminuyó de manera significativa las fracciones de área positivas de área de SMA ($p < 0,05$) y aumentó significativamente las fracciones de área de colágeno IV ($p < 0,01$) en animales tratados en comparación con los controles (Fig. 6A). La relación de SMA y colágeno IV (ratas tratadas: 0,60/3,32; ratas de control: 0,83/2,37) se redujo significativamente en animales después de 4 semanas de tratamiento con Cilengitide ($p < 0,01$), y el diámetro promedio de los vasos en metástasis óseas tratadas con Cilengitide (6,6 μm) es significativamente más pequeño que en las ratas de control (8,8 μm , $p < 0,01$; Fig. 6B).

4. Discusión

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos del inhibidor de la integrina $\alpha\beta3/\alpha\beta5$ Cilengitide en metástasis óseas de cáncer de mama en ratas lampiñas trasplantadas con células de cáncer de mama MDA-MB-231 humanas. Se utilizaron técnicas de generación de imágenes no invasiva VCT, MRI morfológica y DCE-MRI para el seguimiento de la progresión longitudinal. Estos hallazgos principales son que el tratamiento con Cilengitide, iniciado un mes después de que los tumores pueden implantarse en el hueso, disminuye la osteólisis de las metástasis del cáncer de mama en ratas lampiñas y el volumen de los componentes tumorales del tejido blando. Cilengitide aumenta la permeabilidad vascular intratumoral, reduce el número aparente de vasos intratumorales maduros e inesperadamente provoca la reanudación de la formación de hueso en una cuarta parte de los animales en tratamiento. Se encontró una disminución significativa en la osteólisis mediante el uso de VCT durante la terapia con Cilengitide en ratas lampiñas. Varios estudios han reportado una disminución de la resorción ósea en metástasis óseas de cáncer de mama después de la inhibición de la integrina $\alpha\beta3$.^{9, 31, 32} Sin embargo, estos grupos han utilizado células MDA-MB-231 modificadas por ingeniería genética y clonadas para sobreexpresar las líneas celulares $\alpha\beta3$ o cáncer de mama tales como MDA-MB-435 que expresan fuertemente esta integrina. Como las células MDA-MB-231 que se usaron solo expresan niveles bajos de $\alpha\beta3$, el efecto antirresortivo que se observa aquí puede no deberse principalmente a la inhibición de esta

integrina en las células tumorales, sino también a $\alpha\beta 3$ en los osteoclastos y en la vasculatura intratumoral y la integrina $\alpha\beta 5$ en los tres compartimentos.^{12, 33} En estudios previos, los osteoclastos que expresan altos niveles de la integrina $\alpha\beta 3$ se unen a varias proteínas de la ECM que contienen RGD, incluidas la vitronectina, la osteopontina y el BSP.³⁴ Mediante estas interacciones, $\alpha\beta 3$ está involucrada en la regulación de la actividad de los osteoclastos y se encuentra que la inhibición de esta integrina reduce la reabsorción ósea mediada por osteoclastos.³⁵ Adicionalmente, como la angiogénesis es necesaria para el inicio y mantenimiento de la resorción ósea osteoclástica, su inhibición por Cilengitide podría contribuir a la disminución observada de la osteólisis que se observó después del tratamiento con Cilengitide.³⁶ Como el Cilengitide reacciona de forma cruzada con las integrinas α humanas y de rata, los efectos observados en este estudio se deben a la inhibición de las integrinas $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ en ambas, MDA-MB-231 así como en las células huésped, en particular de los compartimentos vasculares y óseos. Los compartimentos que están diseñados para producir los efectos que se informan aquí están bajo investigación.

De manera interesante, tres animales (25 %) tratados con Cilengitide aquí muestran un aumento en la matriz ósea, es decir, formación de hueso nuevo en las lesiones osteolíticas, que no se observa en los animales de control. No hay terapias conocidas en uso hoy en día para pacientes que padecen metástasis óseas, donde se observa tal efecto. Después del tratamiento con bifosfonatos, un borde esclerótico alrededor de las lesiones osteolíticas es un signo común para la respuesta al tratamiento que indica la mineralización ósea local, pero no se observa formación de hueso nuevo después de esta terapia.³⁷ Ambas integrinas, $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$, se expresan mediante osteoblastos y están asociadas con la migración, adhesión y actividad de los osteoblastos.³⁸ Anteriormente, en este modelo de metástasis óseas de cáncer de mama, se ha demostrado que la inhibición de la BSP también dio como resultado disminución de la resorción ósea y en la formación de hueso nuevo.^{28, 39} Como la BSP se une a la integrina $\alpha\beta 3$, la inhibición de cualquiera de los factores, BSP o $\alpha\beta 3$, podría dar como resultado la formación de hueso osteoblástico a través de la misma ruta.⁴⁰ Sin embargo, el mecanismo exacto que induce el recrecimiento óseo todavía debe ser dilucidado.

No solo hay efectos antirresortivos, sino que también los componentes del tejido blando respectivos tienen un volumen más bajo que en los animales de control, lo que indica un efecto antitumoral de Cilengitide. Cilengitide inhibe el crecimiento de varios tumores experimentales, incluidos melanomas y glioblastomas.^{41, 42} Debido a la alta expresión de $\alpha\beta 5$ y la baja expresión de $\alpha\beta 3$ de las células MDA-MB-231, el efecto antitumoral que se informa aquí puede ser una consecuencia de la inhibición directamente de $\alpha\beta 5$ en la superficie de las células de cáncer de mama, combinado con los efectos anti-angiogénicos de inhibición de $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ en el endotelio de los vasos tumorales.¹⁵ Esta hipótesis, sin embargo, se basa únicamente en la expresión de integrina de las células MDAMB-231 observadas en este estudio, y tiene que ser verificado experimentalmente en estudios adicionales. Chen et al. previamente observaron que las células MDA-MB-231 expresaban integrinas $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ a niveles similares, lo que sugiere que los efectos del tratamiento con Cilengitide podrían variar dependiendo del patrón de expresión del respectivo clon celular utilizado.⁴³

Los efectos antiangiogénicos de Cilengitide se han descrito previamente *in vitro* e *in vivo*.^{15, 18, 41, 44} En este estudio, el tratamiento con Cilengitide de metástasis óseas experimentales con cáncer de mama dio como resultado una disminución de la amplitud A y un aumento de la constante de la tasa de intercambio K_{ep} según lo evaluado por DCE-MRI. Estos resultados indican una disminución en el volumen sanguíneo y un aumento de la permeabilidad de los vasos en estas lesiones esqueléticas, compatibles con un efecto "antiangiogénico". En los glioblastomas y melanomas experimentales, una disminución en la vascularización del tumor y el crecimiento del tumor siguió al tratamiento con Cilengitide.^{21, 29} En general, se supone que la actividad anti-angiogénica de Cilengitide y los inhibidores relacionados se debe a la inhibición observable experimentalmente del brote y la diferenciación, y la inducción de anoikis de células endoteliales angiogénicas que retransmiten en $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ para adhesión y supervivencia.^{15, 45} En este análisis de inmunohistología se observó remodelación de vasos después del tratamiento con Cilengitide, lo que incluye una reducción significativa del diámetro promedio de los vasos y la relación SMA/colágeno IV, lo que indica que los vasos más pequeños que carecen de células de músculo liso y pericitos se presentan con mayor frecuencia en estos animales que en los controles no tratados. Estos resultados de la remodelación del vaso en lugar de la regresión completa de los vasos tumorales tras el tratamiento con Cilengitide están de acuerdo con los cambios moderados de los parámetros A de DCE-MRI y K_{ep} . Tomados en conjunto, se concluye que Cilengitide desencadena una disminución en el volumen sanguíneo (evaluado por la amplitud A) debido a los vasos sanguíneos más pequeños y en parte no funcionales, y se observa una mayor permeabilidad de los vasos (evaluada por la constante de la tasa de intercambio K_{ep}) debido al aumento número de vasos inmaduros que surgieron después del tratamiento con Cilengitide. Alghisi y sus colegas informaron previamente el aumento de la permeabilidad de los vasos según lo observado en este estudio, quienes informaron la deslocalización de la cadherina VE de los sitios de contacto célula-célula en el tratamiento con Cilengitide, lo que conduce a una pérdida de los contactos celulares y un aumento de la permeabilidad de la monocapa endotelial.⁴⁶ En metástasis óseas, este efecto podría mejorar el suministro local de fármacos a estas lesiones cuando se combina Cilengitide con tratamientos estándar tal como los bifosfonatos o la quimioterapia. En comparación con los bifosfonatos que muestran predominantemente antiosteoclásticos y la quimioterapia que exhibe efectos principalmente citotóxicos en las metástasis óseas, el Cilengitide muestra una eficacia antirresortiva, antitumoral y antiangiogénica en este estudio. Debido al perfil de seguridad favorable de este fármaco y al mecanismo de acción alternativo en comparación con los tratamientos utilizados actualmente, el Cilengitide surge como una terapia novedosa prometedora para la metástasis del cáncer de mama al hueso y podría validarse bien sea como un agente individual o en combinación con bifosfonatos y quimioterapia en estudios experimentales y clínicos adicionales. Cilengitide también podría ser un asociado de combinación adecuado para la radiación ionizante en el tratamiento de lesiones esqueléticas debido a sus efectos sensibilizadores de radio informados previamente en diversos tumores,

- incluido el cáncer de mama.⁴⁷⁻⁴⁹ En algunos modelos de tumores de roedores, la carencia de integrinas $\alpha\beta_3$ y $\alpha\beta_5$, o una inhibición por bajas concentraciones de Cilengitide estimula el crecimiento tumoral.^{50, 51} Este no parece ser el caso en el modelo de tumor de mama a hueso que se informa aquí. Sin embargo, debe comprobarse si uno u otro de estos contextos experimentales refleja mejor la respuesta de las patologías humanas a los inhibidores de la integrina $\alpha\beta_3$.¹⁹ En conclusión, el tratamiento de metástasis óseas experimentales de cáncer de mama bien establecidas con Cilengitide da como resultado una inhibición de la resorción ósea y el crecimiento de tumores de tejidos blandos en estas lesiones óseas y el recrecimiento parcial del hueso. Aunque se requieren estudios experimentales y clínicos adicionales, el Cilengitide es una opción posible para las pacientes con cáncer de mama que sufren de metástasis a los huesos.
- 5
- 10 5. Referencias
1. Guise TA. Breaking down bone: new insight into site-specific mechanisms of breast cancer osteolysis mediated by metalloproteinases. *Genes Dev* 2009;23: 2117-23.
 2. Schwartz MA. Integrin signaling revisited. *Trends Cell Biol* 2001;11: 466-70.
 3. Varner JA, Brooks PC, Cheresh DA. The integrin alpha V beta 3: angiogenesis and apoptosis. *Cell Adhes Commun* 1995;3: 367-74.
 4. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002;110: 673-87.
 5. Max R, Gerritsen RR, Nooijen PT, Goodman SL, Sutter A, Keilholz U, Ruiter DJ, De Waal RM. Immunohistochemical analysis of integrin alpha v beta3 expression on tumor-associated vessels of human carcinomas. *Int J Cancer* 1997;71: 320-4.
 6. Nemeth JA, Nakada MT, Trikha M, Lang Z, Gordon MS, Jayson GC, Corringham R, Prabhakar U, Davis HM, Beckman RA. Alpha-v integrins as therapeutic targets in oncology. *Cancer Invest* 2007;25: 632-46.
 7. Mulder WJ, Castermans K, van Beijnum JR, Oude Egbrink MG, Chin PT, Fayad ZA, Löwik CW, Kaijzel EL, Que I, Storm G, Strijkers GJ, Griffioen AW, et al. Molecular imaging of tumor angiogenesis using alphavbeta3-integrin targeted multimodal quantum dots. *Angiogenesis* 2009;12: 17-24.
 8. Nemeth JA, Cher ML, Zhou Z, Mullins C, Bhagat S, Trikha M. Inhibition of alpha(v)beta3 integrin reduces angiogenesis, bone turnover, and tumor cell proliferation in experimental prostate cancer bone metastases. *Clin Exp Metastasis* 2003;20: 413-20.
 9. Pecheur I, Peyruchaud O, Serre CM, Guglielmi J, Vol and C, Bourre F, Margue C, Cohen-Solal M, Buffet A, Kieffer N, Clezardin P. Integrin alpha(v)beta3 expression confers on tumor cells a greater propensity to metastasize to bone. *Faseb J* 2002;16: 1266-8.
 10. Sloan EK, Pouliot N, Stanley KL, Chia J, Moseley JM, Hards DK, Anderson RL. Tumor-specific expression of alphavbeta3 integrin promotes spontaneous metastasis of breast cancer to bone. *Breast Cancer Res* 2006;8: R20.
 11. Silvestri I, Longanesi Cattani I, Franco P, Pirozzi G, Botti G, Stoppelli MP, Carriero MV. Engaged urokinase receptors enhance tumor breast cell migration and invasion by upregulating alpha(v)beta5 vitronectin receptor cell surface expression. *Int J Cancer* 2002;102: 562-71.
 12. Inoue M, Ross FP, Erdmann JM, Abu-Amer Y, Wei S, Teitelbaum SL. Tumor necrosis factor alpha regulates alpha(v)beta5 integrin expression by osteoclast precursors in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2000;141: 284-90.
 13. Reardon DA, Nabors LB, Stupp R, Mikkelsen T. Cilengitide: an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide with promising activity for glioblastoma multiforme. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17: 1225-35.
 14. Dechantsreiter MA, Planker E, Matha B, Lohof E, Holzemann G, Jonczyk A, Goodman SL, Kessler H. N-Methylated cyclic RGD peptides as highly active and selective alpha(V)beta(3) integrin antagonists. *J Med Chem* 1999;42: 3033-40.
 15. Nisato RE, Tille JC, Jonczyk A, Goodman SL, Pepper MS. Alpha v beta 3 and alphav beta 5 integrin antagonists inhibit angiogenesis in vitro. *Angiogenesis* 2003;6: 105-19.
 16. Patsenker E, Popov Y, Sickel F, Schneider V, Ledermann M, Sägesser H, Niedobitek G, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of Integrin $\alpha\beta_3$ aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. *Hepatology* 50: 1501-11.
 17. Xiong JP, Stehle T, Zhang R, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL, Arnaout MA. Crystal structure of the extracellular segment of integrin alpha V beta3 in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. *Science* 2002;296: 151-5.

18. Buerkle MA, Pahernik SA, Sutter A, Jonczyk A, Messmer K, Dellian M. Inhibition of the alpha-nu integrins with a cyclic RGD peptide impairs angiogenesis, growth and metastasis of solid tumours in vivo. *Br J Cancer* 2002; 86: 788-95.
- 5 19. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S, Glantz M, Ravin P, Raizer JJ, Rich KM, Schiff D, Shapiro WR, et al. Randomized phase II study of Cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008;26: 5610-7.
20. Strieth S, Eichhorn ME, Sutter A, Jonczyk A, Berghaus A, Dellian M. Antiangiogenic combination tumor therapy blocking alpha(v)-integrins and VEGF-receptor-2 increases therapeutic effects in vivo. *Int J Cancer* 2006;119: 423-31.
- 10 21. Hodivala-Dilke K. alphavbeta3 integrin and angiogenesis: a moody integrin in a changing environment. *Curr Opin Cell Biol* 2008;20: 514-9.
22. Taverna D, Moher H, Crowley D, Borsig L, Varki A, Hynes RO. Increased primary tumor growth in mice null for beta3- or beta3/beta5-integrins or selectins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101: 763-8.
- 15 23. Bäuerle T, Bartling S, Berger M, Schmitt-Gräff A, Hilbig H, Kauczor HU, Delorme S, Kiessling F. Imaging anti-angiogenic treatment response with DCE-VCT, DCE-MRI and DWI in an animal model of breast cancer bone metastasis. *Eur J Radiol* 2010;73: 280-7.
24. Bäuerle T, Hilbig H, Bartling S, Kiessling F, Kersten A, Schmitt-Graff A, Kauczor HU, Delorme S, Berger MR. Bevacizumab inhibits breast cancer-induced osteolysis, surrounding soft tissue metastasis, and angiogenesis in rats as visualized by VCT and MRI. *Neoplasia* 2008;10: 511-20.
- 20 25. Mitjans F, Sander D, Adan J, Sutter A, Martinez JM, Jaggle CS, Moyano JM, Kreysch HG, Piulats J, Goodman SL. An anti-alpha v-integrin antibody that blocks integrin Función inhibits the development of a human melanoma in nude mice. *J Cell Sci* 1995;108 (Pt 8): 2825-38.
26. Cheresch DA, Spiro RC. Biosynthetic and functional properties of an Arg-Gly-Asp directed receptor involved in human melanoma cell attachment to vitronectin, fibrinogen, and von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1987;262: 17703-11.
- 25 27. Weinacker A, Chen A, Agrez M, Cone RI, Nishimura S, Wayner E, Pytela R, Sheppard D. Role of the integrin alpha v beta 6 in cell attachment to fibronectin. Heterologous expression of intact and secreted forms of the receptor. *J Biol Chem* 1994;269: 6940-8.
28. Bäuerle T, Adwan H, Kiessling F, Hilbig H, Armbruster FP, Berger MR. Characterization of a rat model with site-specific bone metastasis induced by MDA-MB- 231 breast cancer cells and its application to the effects of an antibody against bone sialoprotein. *Int J Cancer* 2005; 115: 177-86.
- 30 29. Yamada S, Bu XY, Khankaldyyan V, Gonzales-Gomez I, McComb JG, Laug WE. Effect of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) on glioblastoma growth in nude mice. *Neurosurgery* 2006;59: 1304-12.
30. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15: 621-8.
- 35 31. Harms JF, Welch DR, Samant RS, Shevde LA, Miele ME, Babu GR, Goldberg SF, Gilman VR, Sosnowski DM, Campo DA, Gay CV, Budgeon LR, et al. A small molecule antagonist of the alpha(v)beta3 integrin suppresses MDA-MB-435 skeletal metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2004;21: 119-28.
32. Zhao Y, Bachelier R, Treilleux I, Pujuguet P, Peyruchaud O, Baron R, Clement-Lacroix P, Clezardin P. Tumor alphavbeta3 integrin is a therapeutic target for breast cancer bone metastases. *Cancer Res* 2007;67: 5821-30.
- 40 33. Eliceiri BP, Puente XS, Hood JD, Stupack DG, Schlaepfer DD, Huang XZ, Sheppard D, Cheresch DA. Src-mediated coupling of focal adhesion kinase to integrin alpha(v)beta5 in vascular endothelial growth factor signaling. *J Cell Biol* 2002;157: 149-60.
34. Duong LT, Rodan GA. Integrin-mediated signaling in the regulation of osteoclast adhesion and activation. *Front Biosci* 1998;3: d757-68.
- 45 35. Nakamura I, Duong le T, Rodan SB, Rodan GA. Involvement of alpha(v)beta3 integrins in osteoclast Función. *J Bone Miner Metab* 2007;25: 337 -44.
36. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, Plesner T, Delaisse JM. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol* 2009;174: 239-47.
- 50 37. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 2942-53.

38. Lai CF, Cheng SL. Alphavbeta integrins play an essential role in BMP-2 induction of osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 2005;20: 330-40.
39. Bäuerle T, Peterschmitt J, Hilbig H, Kiessling F, Armbruster FP, Berger MR. Treatment of bone metastasis induced by MDA-MB-231 breast cancer cells with an antibody against bone sialoprotein. *Int J Oncol* 2006;28: 573-83.
- 5 40. Karadag A, Ogbureke KU, Fedarko NS, Fisher LW. Bone sialoprotein, matrix metalloproteinase 2, and alpha(v)beta3 integrin in osteotropic cancer cell invasion. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96: 956-65.
41. Mitjans F, Meyer T, Fittschen C, Goodman S, Jonczyk A, Marshall JF, Reyes G, Piulats J. In vivo therapy of malignant melanoma by means of antagonists of alphav integrins. *Int J Cancer* 2000;87: 716-23.
- 10 42. MacDonald TJ, Taga T, Shimada H, Tabrizi P, Zlokovic BV, Cheresh DA, Laug WE. Preferential susceptibility of brain tumors to the antiangiogenic effects of an alpha(v) integrin antagonist. *Neurosurgery* 2001;48: 151-7.
43. Chen Q, Manning AD, Millar H, McCabe FL, Ferrante C, Sharp C, Shahied-Arruda L, Doshi P, Nakada MT, Anderson GM. CNTO 95, a fully human anti αv integrin antibody, inhibits cell signaling, migration, invasion, and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2008;25: 139-48.
- 15 44. Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Schneider V, Ledermann M, Sagesser H, Niedobitek G, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. *Hepatology* 2009;50: 1501-11.
45. Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, Cheresh DA. Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994;79: 1157-64.
- 20 46. Alghisi GC, Ponsonnet L, Ruegg C. The integrin antagonist Cilengitide activates alphaVbeta3, disrupts VE-cadherin localization at cell junctions and enhances permeability in endothelial cells. *PLoS One* 2009;4: e4449.
47. Abdollahi A, Griggs DW, Zieher H, Roth A, Lipson KE, Saffrich R, Gröne HJ, Hallahan DE, Reisfeld RA, Debus J, Niethammer AG, Huber PE. Inhibition of alpha(v)beta3 integrin survival signaling enhances antiangiogenic and antitumor effects of radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6270-9.
- 25 48. Mikkelsen T, Brodie C, Finniss S, Berens ME, Rennert JL, Nelson K, Lemke N, Brown SL, Hahn D, Neuteboom B, Goodman SL. Radiation sensitization of glioblastoma by Cilengitide has unanticipated schedule-dependency. *Int J Cancer* 2009;124: 2719-27.
49. Albert JM, Cao C, Geng L, Leavitt L, Hallahan DE, Lu B. Integrin alpha v beta 3 antagonist Cilengitide enhances efficacy of radiotherapy in endothelial cell and non-smallcell lung cancer models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65: 1536-43.
- 30 50. Reynolds LE, Wyder L, Lively JC, Taverna D, Robinson SD, Huang X, Sheppard D, Hynes RO, Hodivala-Dilke KM. Enhanced pathological angiogenesis in mice lacking beta3 integrin or beta3 and beta5 integrins. *Nat Med* 2002;8: 27-34.
51. Reynolds AR, Hart IR, Watson AR, Welti JC, Silva RG, Robinson SD, Da Violante G, Gourlaouen M, Salih M, Jones MC, Jones DT, Saunders G, et al. Stimulation of tumor growth and angiogenesis by low concentrations of RGD-mimetic integrin inhibitors. *Nat Med* 2009;15: 392-400.
- 35

La divulgación de los documentos dados anteriormente se incorpora en esta solicitud como referencia en su totalidad.

6. Leyendas de las figuras

40 Figura 8 (Fig. 1 A-D). Expresión de integrinas de células MDA-MB-231 in vitro (A-C) y en metástasis óseas (D). Las células MDA-MB-231 se tiñen con anticuerpos que reconocen los complejos de integrina de las cadenas αv (17E6; A), $\alpha v \beta 3$ (LM609; B) o $\alpha v \beta 5$ (P1F6; C) y la expresión se evalúa mediante citometría de flujo (curvas abiertas), la tinción debida al reactivo de la segunda capa es mínima (curvas cerradas). Las curvas de datos sin procesar se suavizan para su presentación.

45 Sección de inmunohistología (D) del componente de tejido blando de una tinción de animales de control para $\alpha v \beta 3$ (rojo), $\alpha v \beta 5$ (verde) y DAPI (azul). Se muestra una imagen fusionada ($\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, DAPI) así como canales individuales para $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$. Barra, 100 μm .

50 Figura 9 (Fig. 2 A- B). Análisis volumétricos de lesiones osteolíticas y tumores de tejidos blandos (A), así como la cuantificación de los valores relativos medios de los parámetros A (asociado con el volumen de sangre) y K_{ep} (asociado con la permeabilidad de los vasos) (B) de metástasis óseas experimentales: comparación entre ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide. Los valores se dan en porcentaje y se presentan como valores medios en relación con los valores iniciales determinados el día 30 después de la inoculación de las células cancerosas, momento en el que se

inicia la terapia con Cilengitide. Eje Y, valores relativos medios en porcentaje (100 veces); Eje X, días (d) después de la inoculación de células cancerosas (d35, d45, d55); barras de error, SEM; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

5 Figura 10 (Fig. 3 A-C). Características morfológicas de las metástasis óseas experimentales tratadas con vehículo y tratadas con Cilengitide. Los volúmenes de las lesiones osteolíticas (A, C) y los tumores de tejidos blandos (B) se determinan mediante el análisis de las imágenes adquiridas por VCT y MRI, respectivamente, en los días 30, 35, 45 y 55 después de la inyección de células cancerosas. La terapia con Cilengitide comienza después de la generación de imágenes el día 30. Se comparan las diferencias en la pérdida ósea y la carga de tumores blandos entre animales tratados con vehículo (A, B: filas superiores) y los animales tratados con Cilengitide, lo que da como resultado en la inhibición de la osteólisis y la formación ósea (A, B: filas inferiores; C). Imágenes representativas de VCT: 10 reconstrucciones de la superficie ósea en 3D, y MRI: cortes axiales de imágenes ponderadas en T2. Flechas, tibia proximal de la pata trasera.

15 Figura 11 (Fig. 4 A-B). Mapas de color adquiridos por DCE-MRI que representan parámetros funcionales de metástasis óseas, amplitud A (asociada con el volumen sanguíneo) (A) y constante de la tasa de intercambio K_{ep} (asociada con la permeabilidad del vaso) (B): comparación entre ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide en los días 30, 35, 45 y 55 después de la inoculación de células cancerosas. El tratamiento con Cilengitide comienza después de la generación de imágenes en el día 30. Se generan imágenes de las ratas portadoras de metástasis óseas MDAMB-231 en el día 30 y luego siguen el tratamiento de control (filas superiores) o Cilengitide (filas inferiores). Estos mapas de color se calculan mediante el uso del software DynaLab, el color rojo denota valores altos (h) para el parámetro dado, el color azul denota valores bajos (l). Se utilizan los mismos rangos de escala para producir estas imágenes para animales 20 experimentales y de control.

Figura 12 (Fig. 5 A-D). Análisis histológico de metástasis óseas experimentales de cáncer de mama de ratas no tratadas y tratadas con Cilengitide. Secciones teñidas con hematoxilina/eosina de una lesión osteolítica en una rata de control (A; t, células tumorales; b, hueso; flecha, osteoclasto) y formación de hueso nuevo en una rata tratada (B; b, hueso, flechas, osteoblastos). Secciones de inmunohistología del componente de tejido blando de un animal de control (C) y una rata tratada con Cilengitide (D). El color verde muestra la tinción de colágeno IV, mientras que el rojo denota la tinción de estructuras para la actina del músculo liso; azul, núcleos celulares. Las flechas apuntan a vasos más grandes con co-localización parcial de actina del músculo liso y colágeno IV, mientras que las flechas dobles indican vasos más pequeños sin una co-localización clara de tinción verde y roja. Las imágenes ampliadas de las estructuras resaltadas se muestran a continuación (A', B', C', C'', D', D''). A - D, barra 100 μm ; A'-D'', barra 50 μm . 25

30 Figura 13 (Fig. 6 A-B). Cuantificación del análisis histológico. Los valores del área media fraccional teñida para la actina del músculo liso (SMA) y el colágeno IV (Col. IV) se expresan como porcentaje del área total examinada (A), mientras que los diámetros de los vasos sanguíneos se presentan como valores medios en μm (B). Barras de error, SEM; *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

Ejemplo 20

35 Estudio 003: modelo ortotópico 4T1.

Las células tumorales mamarias de ratón 4T1 se inocularon ortotópicamente en la tercera almohadilla de grasa mamaria de ratones BALB/c hembra. Los ratones se asignaron al azar en grupos cuando los tumores alcanzaron un tamaño de aproximadamente 40 mm^3 . Los ratones de cada grupo recibieron tratamiento ya sea con Control de Vehículos (Placebo), EMD 121974 (75, 150 o 300 mg/kg como Composición de acuerdo con el Ejemplo 18) o Taxol® (8 mg/kg). El Control de Vehículo y EMD 121974 se administraron mediante inyección subcutánea, diariamente; se administró Taxol® mediante inyección intravenosa tres veces por semana. 40

El peso corporal y el volumen del tumor se realizaron para todos los ratones tres veces por semana. Los pulmones y el hígado se extirparon de todos los ratones en la terminación. Para la evaluación de la metástasis pulmonar se contabilizaron las metástasis superficiales de los pulmones y para la evaluación de la metástasis hepática, se evaluaron las secciones del hígado teñidas con H&E para determinar la presencia y el número de micro-metástasis. Resultado: el tratamiento diario con EMD 121974 inhibió la formación de metástasis hepáticas espontáneas comparable a Taxol (significativa para todas las dosis) y la formación de metástasis pulmonares espontáneas comparable a Taxol (significativa para 300 mg/kg/día). Los resultados se muestran en las figuras 14 y 15. 45

Ejemplo 21

50 Estudio 006: modelo de supervivencia 4T1.

Las células tumorales mamarias de ratón 4T1 se inocularon ortotópicamente en la cuarta almohadilla de grasa mamaria de ratones BALB/c hembra. El tratamiento comenzó siete días después de la inoculación (día 0), cuando los ratones se asignaron al azar, con base en el tamaño del tumor.

55 Los animales recibieron tratamiento con Control de Vehículo (Placebo), EMD 121974 (75, 150 o 300 mg/kg como una Composición de acuerdo con el Ejemplo 18), o Taxol® (8 mg/kg). El Control de Vehículo y EMD 121974 se administraron diariamente por inyección subcutánea. Taxol® se administró tres veces por semana mediante inyección

intravenosa. Para evaluar la supervivencia de animales portadores de tumores, se realizó una mastectomía 11 días después de la inoculación (4 días después del inicio del tratamiento). Los animales se monitorizaron diariamente para detectar síntomas clínicos y se sacrificaron si la pérdida de peso corporal en cualquier animal superaba el 15 % del peso inicial, el animal se sacrificaba o se observaba una progresión de la enfermedad (por ejemplo, dificultades respiratorias graves). Las mediciones de peso corporal se realizaron tres veces por semana.

Resultado: El tratamiento diario con 300 mg/kg de DME 121974 dio como resultado una supervivencia comparable a la de Taxol. Los resultados se muestran en la Figura 16.

Ejemplo 22

Estudio 007: MDA-MB-468 - crecimiento del tumor primario

Las células tumorales de mama humanas MDA-MB468 se inocularon ortotópicamente en la tercera almohadilla de grasa mamaria de ratones BALB/c nu/nu hembra. Los ratones se asignaron al azar en grupos cuando los tumores alcanzaron un tamaño de aproximadamente 40 mm³.

Los ratones en cada grupo recibieron tratamiento con Control de Vehículo (Placebo) o EMD 121974 (75, 150 o 300 mg/kg como una Composición de acuerdo con el Ejemplo 18) mediante inyección subcutánea diaria. Las mediciones del peso corporal y el volumen del tumor se realizaron para todos los ratones tres veces por semana.

Resultado: El tratamiento diario con EMD 121974 como una composición de acuerdo con la invención inhibió el crecimiento tumoral de tumores MDA-MB-468 (volumen tumoral para los tres grupos de dosificación (75, 150 o 300 mg/kg) por debajo de 200 mm³ en el día 60, volumen tumoral para Control de Vehículo superior a 350 mm³ en el día 60. Los resultados se muestran en detalle a continuación:

Ejemplo 23

Efecto sinérgico de la combinación de Cilengitide con radiación en el modelo ortotópico cerebral de xenoinjerto U251 MG en la tinción de Caspasa 3 de rata lampiña (que se muestra en la Figura 17)

A. Control 40x, B. Cilengitide solo 40x, C) RT sola 40x D) Cilengitide ± RT 40x

La tinción roja muestra la extensión de la caspasa 3, una proteína responsable de la apoptosis, en estas secciones histológicas de cerebros de ratas implantadas con U251 MG y tratadas como se indica.

Tabla 1: volúmenes de tumores histológicos (utilizando *Alu* ISH) Los volúmenes de tumores se calcularon utilizando secciones en serie de secciones teñidas con *Alu* ISH en el momento de los síntomas (grupos Control, RT y Cilengitide) o a los 4 meses (Cilengitide + RT). Las imágenes con umbral de las secciones en serie se contabilizaron en píxeles y las áreas en serie se sumaron para generar el volumen del tumor.

Grupo de tratamiento	de	Días después del implante (rango)	Volumen medio del tumor (mm ³)	Numero de animales
Control		38 (36-43)	40.4 (30-120)	6
Cilengitide solo		40 (40-41)	175 (158-208)	3
Solo RT		80 (70-83)	210 (176-245)	3
Cilengitide + RT		131 (≥ 131)	0,10 (0.06-0,14)	4

Figura 18: secciones representativas de MRI de cerebros de ratas implantadas con U251 y tratadas. de A. Control, d49 T1 + Gd B. Cilengitide solo, d17 C. RT sola d18 D. Cilengitide + RT d68 (T2). El control en el momento del sacrificio (A) muestra un efecto de masa significativo y una mejora de contraste irregular. Téngase en cuenta que Cilengitide solo de animal (B) se toma una imagen en 17d, no en el punto final de supervivencia, pero es visible un tumor que aumenta el contraste. La RT sola en el animal también es generada como imagen temprana (C), pero Cilengitide + RT de animal (D) es generada como imagen a los 68 días y ningún tumor es visible, incluso por T2-MRI, aunque se ve el tracto de inyección

Figura 19: Gráfica de supervivencia de Kaplan Meir. Control U251 (n = 10), Cilengitide solo (n = 4), RT sola (n= 8) Cilengitide + RT (n = 9)

El eje vertical muestra probabilidad de supervivencia.

El eje horizontal muestra el tiempo en días.

Tabla 2 Estimaciones de supervivencia medias y valores p de rango logarítmico. Se observa un beneficio significativo de supervivencia para Cilengitide (EMD) y RT combinados sobre cualquier otra modalidad.

Comparación	Supervivencia media en días	Valor P
Control vs RT	41 vs 113	<0.001 *
Control vs EMD	41 vs 41	0.884
Control vs EMD + RT	41 vs >154	<0.001 *
RT vs EMD	113 vs 41	0,142
RT vs EMD + RT	>154 vs 113	0.004*
EMD vs EMD + RT	41 vs >154	<0.001 *
RT es radioterapia. Dosis individual. EMD es Cilengitide. Dosis individual.		

5 Ejemplo 23

La inhibición de las integrinas $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$ por Cilengitide mejoró la respuesta del tumor a la radiación en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello humano y en los modelos de cáncer de pulmón de células no pequeñas

Propósito: Las integrinas están implicadas en la resistencia de los tumores sólidos a las terapias, incluida la radioterapia, lo que sugiere que su inhibición aumentaría la eficacia de la terapia del tumor. Debido a que Cilengitide, un péptido derivado de Arg-Gly-Asp (RGD) cíclico, inhibe las integrinas $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$, se investigó la eficacia de Cilengitide para mejorar la radiosensibilidad de las células cancerosas in vitro y la radiorrespuesta in vivo de xenoinjertos de cáncer.

Métodos: se utilizaron tres líneas de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (H460, A549 y H1299) y tres líneas de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) (FaDu, SCC-15 y SCC-25) para experimentos in vitro de estos, se usaron H460 y FaDu para pruebas in vivo cuando se cultivaron como xenoinjertos en ratones lampiños. Los efectos de Cilengitide (1 - 50 $\mu\text{g/ml}$, 24 h) sobre la viabilidad celular in vitro se determinaron mediante el ensayo MTS y sobre la radiosensibilidad celular mediante el ensayo de supervivencia de células clonogénicas después de exponer las células a dosis individuales graduadas de radiación y con o sin Cilengitide (se administró 1 h antes y continuó durante 23 h después de la irradiación). El efecto in vivo de Cilengitide sobre la radiorrespuesta de xenoinjertos se evaluó mediante el retraso del crecimiento tumoral. Cuando los xenoinjertos tumorales alcanzaron 7 mm de diámetro, se inició el tratamiento con Cilengitide (30 o 60 mg/d/5 o 10 días), seguido de una dosis individual de 15 Gy de radiación local (utilizando la fuente de rayos γ ^{137}Cs), cuando los tumores alcanzaron 8 mm.

Resultados: Cilengitide (5 $\mu\text{g/ml}$, 24 h) redujo la viabilidad in vitro de 7 de las 8 líneas celulares probadas, que variaron entre $71,4 \pm 2,2\%$ (SCC-15) y $27,8 \pm 4,2\%$ (H1299). En general, los NSCLC fueron más sensibles a Cilengitide que los HNSCC. Cuando se combinó con radiación, Cilengitide mejoró significativamente la radiosensibilidad de los 3 NSCLC, por factores de mejora de 1,35 para H460, 1,56 para A549 y 1,3 para H1299. En contraste, Cilengitide ejerció solamente un efecto aditivo sobre la radiosensibilidad de las líneas HNSCC. Sin embargo, los estudios de retraso del crecimiento tumoral in vivo mostraron que Cilengitide como agente individual no tenía actividad antitumoral, pero en combinación con la radiación aumentó significativamente la respuesta de los dos xenoinjertos de tumores H460 (NSCLC) y FaDu (HNSCC). Los factores de mejora fueron 1,7 para H460 y 2,0 para FaDu.

Conclusión: Los resultados mostraron que Cilengitide redujo la viabilidad células in vitro de las células cancerosas de pulmón y cabeza y cuello. Cuando se combina con radiación, el fármaco aumenta la radiosensibilidad de las células del carcinoma de pulmón. Cilengitide fue efectivo para mejorar la respuesta a la radiación de los xenoinjertos de tumores tanto de pulmón (H460) como de cabeza y cuello (FaDu). Estos resultados sugieren que el Cilengitide tiene potencial para mejorar el resultado del tratamiento de los pacientes con NSCLC y HNSCC cuando se combina con radioterapia.

Ejemplo 24

Cilengitide en combinación con Herceptin mejora la eficacia en el modelo de cáncer de mama Her2 + BT474

5 Se inyectaron por vía subcutánea células de cáncer de mama humano BT474 en ratones Balbc nu/nu. Los ratones se asignaron al azar a diferentes grupos de tratamiento cuando los tumores alcanzaron un volumen de tumor promedio de aproximadamente 125 mm³. Los ratones recibieron vehículo o 300 mg/kg de formulación s.c. de Cilengitide por inyección subcutánea diaria o 2 mg/kg de Herceptin dos veces por semana por inyección iv. Las mediciones del peso corporal y del volumen del tumor se realizaron dos veces por semana.

Visualización gráfica del programa de tratamiento que se muestra en la Figura 20.

BT474 *, sc

* Se requiere suplementación continua con estrógeno.

10 Visualización tabular de resultados:

	Enfermedad progresiva	Enfermedad estable	Respuesta parcial	Regresión completa
Herceptin	1	3	5	1
Herceptin + Cilengitide s.c.	1	2	1	6
El análisis incluye animales que murieron dentro del experimento debido a la toxicidad del estrógeno				

15 Resultados: el tratamiento de monoterapia con 300 mg/kg de Cilengitide no inhibió el crecimiento tumoral de los tumores Her2 + BT474. Sin embargo, el tratamiento continuo con Cilengitide después de la interrupción del tratamiento con Herceptin dando como resultado una respuesta antitumoral mejorada. En el grupo de Herceptin, los tumores comenzaron a volver a crecer o se estabilizaron. Sólo en un animal el tumor retrocedió completamente. En contraste, en el grupo de combinación los tumores retrocedieron completamente en el 60 % de los animales. Por lo tanto, la combinación de Herceptin (6 semanas de tratamiento) con el tratamiento continuo de Cilengitide da como resultado una respuesta antitumoral mejorada que conduce a regresiones completas en el 60 % de los animales tratados en comparación con el 10 % en los animales tratados con Herceptin (véase la Figura 20).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer y metástasis del mismo en un sujeto humano, en donde dicha composición comprende
- 5 a) 7 a 80 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma polimórfica que tiene una unidad cristalográfica con los parámetros reticulares $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$,
- b) 0,01 a 60 % de uno o más compuestos anfifílicos que tienen un peso molar en el rango de 200 g/mol a 2000 g/mol y que comprenden un resto hidrófilo, en donde en dicho resto hidrófilo comprende un resto de etanolamina, un resto de colina, un resto fosfatidilo y/o un resto sulfatidilo, y/o una sal del mismo, y opcionalmente
- c) 0 a 89 % de agua,
- 10 con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta el 40 % o más de la composición total, y con la condición adicional de que el 10 % o más de dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en dicha forma polimórfica está presente en forma de partículas cristalinas sólidas suspendidas o suspendibles a una temperatura de 20 °C.
2. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica se administra al sujeto humano de manera que la cantidad de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) es de 75 mg a 9000
- 15 mg por sujeto y por semana.
3. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho sujeto también recibe radioterapia.
4. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición al menos uno de los compuestos anfifílicos de acuerdo con b) comprende
- 20 α) un resto de glicerol, y uno o más restos, seleccionados de β) uno o más restos de ácidos grasos, y γ) uno o más restos de alcoholes grasos.
5. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 4, en la que dicha composición el resto hidrófilo comprende un resto de fosfoetanolamina, un resto de fosfatidilcolina, un resto de fosfatidilglicerol y/o un resto de sulfatidilglicerol, y/o una sal del mismo.
- 25 6. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que en dicha composición el al menos uno de los compuestos anfifílicos de acuerdo con b) comprende uno o más compuestos seleccionados de lípidos anfifílicos que tienen grupos fosfatidil-poliol o sulfatidil-poliol como parte hidrófila, y sales y/o alcoholatos de los mismos.
- 30 7. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición comprende
- a) 7 a 79,99 % de al menos un oligopéptido,
- b) 0,01 a 20 % de uno o más compuestos anfifílicos,
- 35 c) 20 a 92,9 % de agua,
- con la condición de que la suma de a), b) y c) sume hasta el 90 % o más de la composición total.
8. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 4 a 7, en la que en dicha composición
- 40 i) los restos de ácido graso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margarico, ácido aráquico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido linólico y ácido linolénico, y
- ii) los restos de alcoholes grasos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margárico, alcohol aráquico, alcohol behénico, alcohol erúxico, alcohol linólico y alcohol linolénico.
- 45 9. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que en dicha composición los compuestos anfifílicos se seleccionan del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol,

dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, distearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja,

y las sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 10. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que en dicha composición los compuestos anfífilicos se seleccionan del grupo que consiste en dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol.

y las sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende adicionalmente

- 10 d) 0 a 50 % de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados de

d1) ingredientes farmacéuticamente activos,

d2) excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 12. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende d) 0 a 10 % de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados de excipientes farmacéuticamente aceptables (d2).

13. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición

a) 20 a 40 % de una forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares

$a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$ y una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 9 mg/ml,

- 20 b) 0,1 a 5 % de uno o más compuestos anfífilicos como se describe en una o más de las reivindicaciones precedentes, y

c) 60 a 79,9 de agua,

con la condición de que la suma de a), b) y c) conforme hasta 98 a 99,9 % de la composición total.

14. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición

- 25 a) 20 a 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los solvatos farmacéuticamente aceptables y/o sales de los mismos,

b) 0,01 a 10 % de uno o más compuestos anfífilicos seleccionados de dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y mezclas de los mismos, y sales alcalinas de los mismos,

c) agua, y opcionalmente

- 30 d1) 0 a 20 % de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos del compuesto de acuerdo con a), y/o

d2) 0 a 20 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de los compuestos de acuerdo con b) y c),

con la condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) sume hasta el 100 % de la composición, y con

- 35 la condición adicional de que el 50 al 100 % del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), los solvatos farmacéuticamente aceptables y/o sales de los mismos estén presentes en la composición como partículas sólidas de forma sólida A1, que tienen una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares.

$a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$, $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$, y $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$.

- 40 15. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación molar entre uno o más compuestos anfífilicos y el uno o más oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos está en el rango entre 0,01 y 0,5 o está en el rango entre 0,001 y 0,05.

16. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 15, que puede obtenerse de acuerdo con un método de fabricación que comprende las siguientes etapas:

i) solubilizar el uno o más compuestos anfífilicos en agua,

ii) suspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución obtenida de acuerdo con i), y opcionalmente

iii) agregar el uno o más ingredientes farmacéuticamente activos distintos al compuesto de acuerdo con a), y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos del agua y el uno o más compuestos anfifílicos.

5 17. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es una composición farmacéutica sólida en forma de un polvo reconstituible, obtenible a partir de una composición farmacéutica de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 al reducir el contenido de agua hasta que se alcanza un contenido de agua residual en el rango de 0 a 20 %, 0,001 a 10 % o 0,001 a 2 %.

10 18. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicha composición comprende 30 % o más de dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe- NMeVal) contenido en dicha forma polimórfica en forma de partículas cristalinas sólidas, determinadas a una temperatura de 20 °C.

15 19. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 y 18, o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) está al menos parcialmente presente en forma de partículas sólidas y/o partículas cristalinas sólidas, teniendo dichas partículas un tamaño de partícula promedio en el rango de 5 µm a 250 µm, determinado a una temperatura de 20 °C.

20. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 19, o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 17 a 19, en la que las metástasis se seleccionan de metástasis óseas, metástasis de pulmón, metástasis hepáticas y metástasis cerebrales.

20 21. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 19, o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 17 a 19, en la que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, cáncer de hígado y melanoma maligno.

25 22. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 19, o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 17 a 19, en la que las metástasis que se van a tratar se seleccionan de metástasis óseas de cáncer de mama, metástasis cerebrales de cáncer de pulmón, metástasis cerebrales de melanoma maligno, metástasis óseas de cáncer colorrectal y metástasis óseas de cáncer de próstata.

30 23. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 21 y/o 22, en la que el cáncer de pulmón se selecciona de carcinoma de células no pequeñas (NSCLC) y carcinoma de células pequeñas (SCLC), el cáncer de cabeza y cuello es un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular y/o el cáncer de cerebro se selecciona de astrocitoma, glioblastoma y glioblastoma multiforme.

35 24. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 16 y 18 a 23, o una composición farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 17 a 23, en la que dicho tratamiento de cáncer y metástasis de los mismos en un sujeto humano comprende administrar radioterapia simultánea o consecutivamente a dicho sujeto.

25. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que la radioterapia se selecciona de radioinmunoterapia y radiación de haz externo.

40 26. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 20 y/o 22, en la que el tratamiento de las metástasis óseas comprende o induce

a) resorción ósea reducida, preferiblemente resorción ósea mediada por osteoclastos,

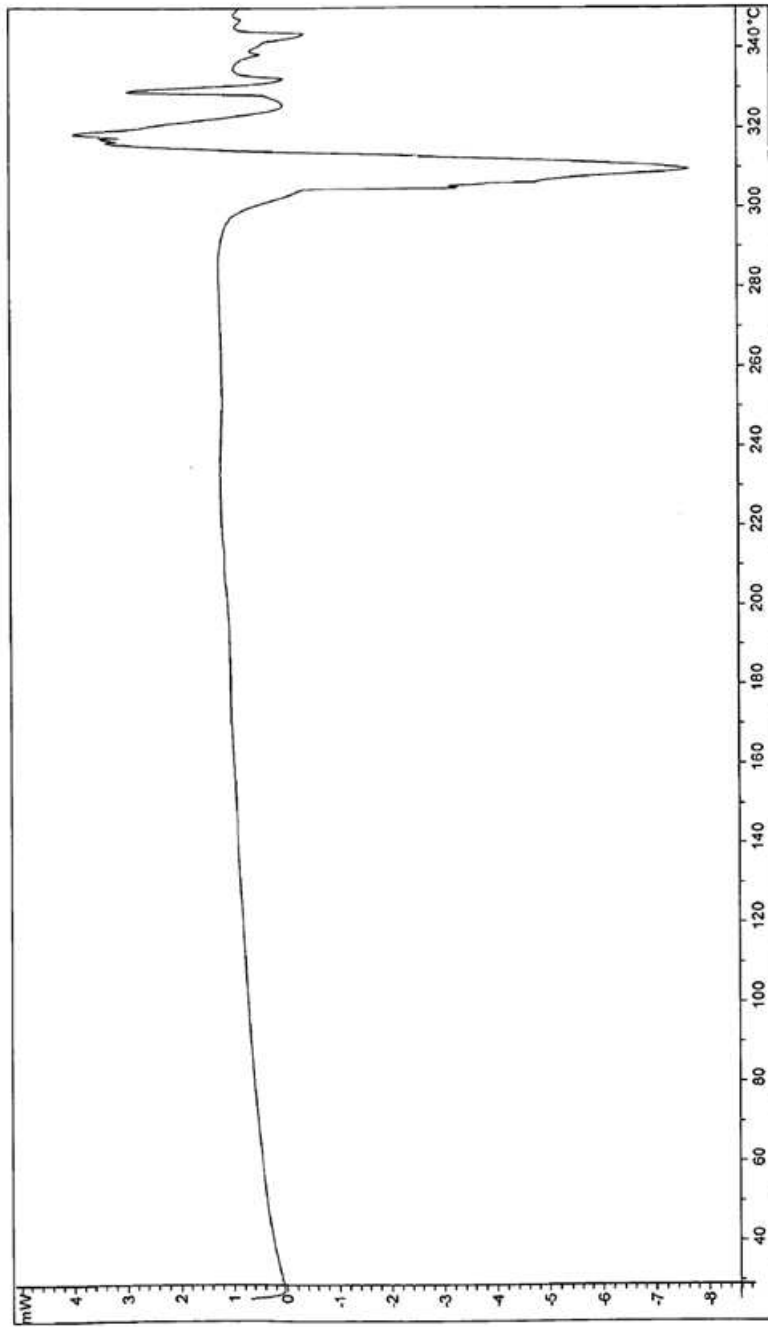
b) formación de hueso nuevo, preferiblemente formación de hueso nuevo en las lesiones osteolíticas,

c) regulación o normalización de la actividad de los osteoclastos,

d) reanudación de la formación ósea,

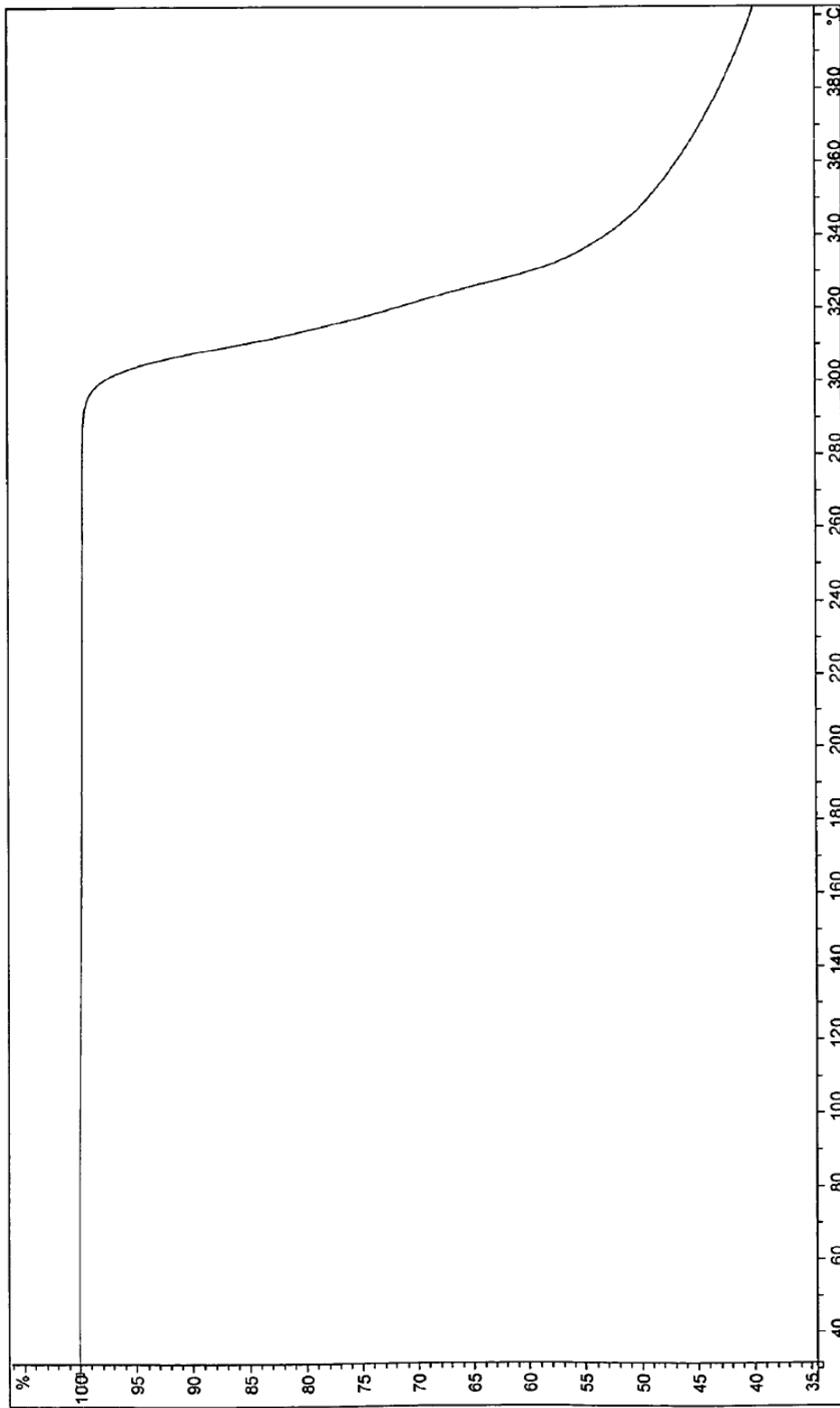
45 e) recrecimiento del hueso o recrecimiento parcial del hueso, en dicho sujeto.

Figura 1



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

Figura 2



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

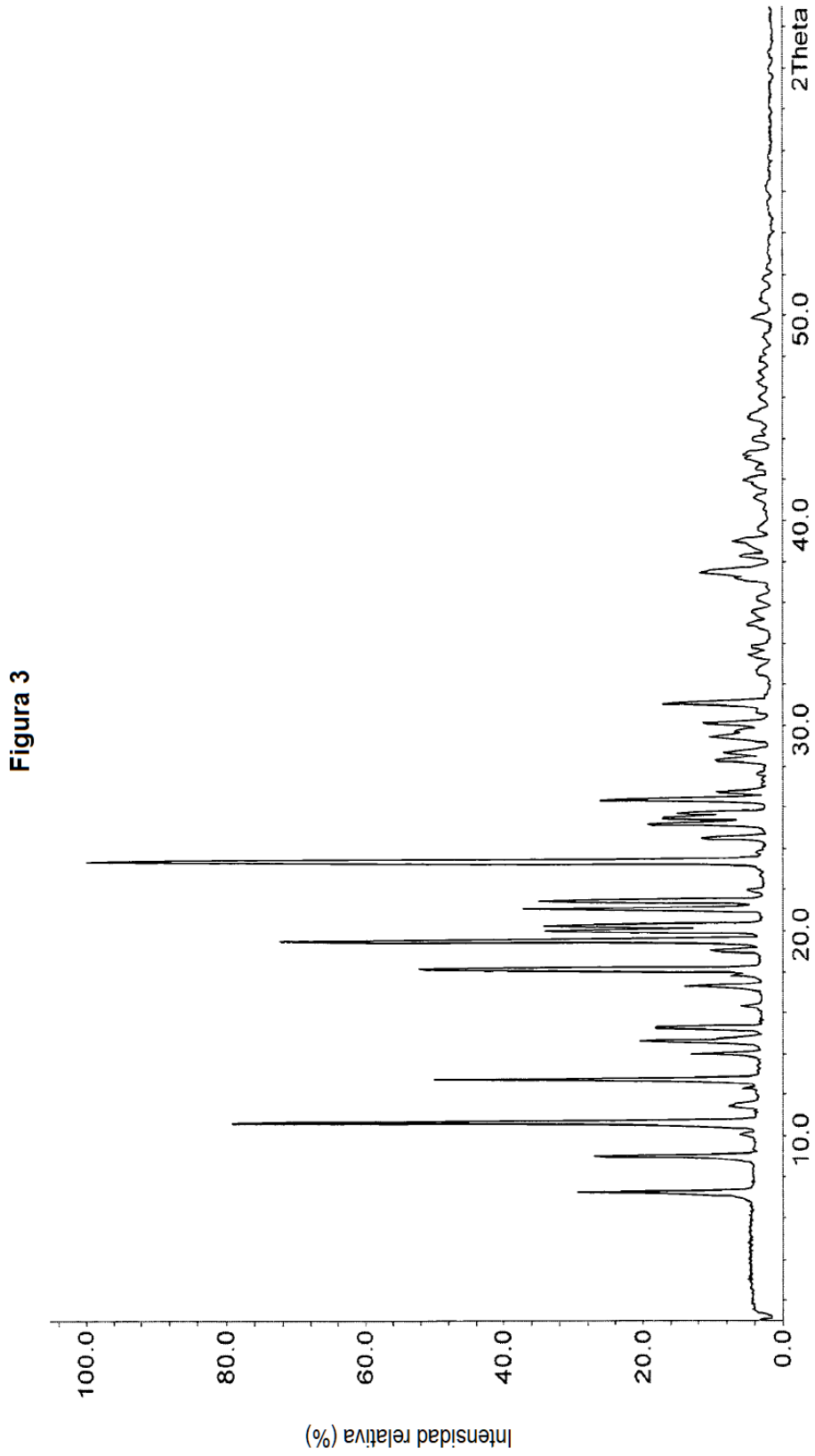
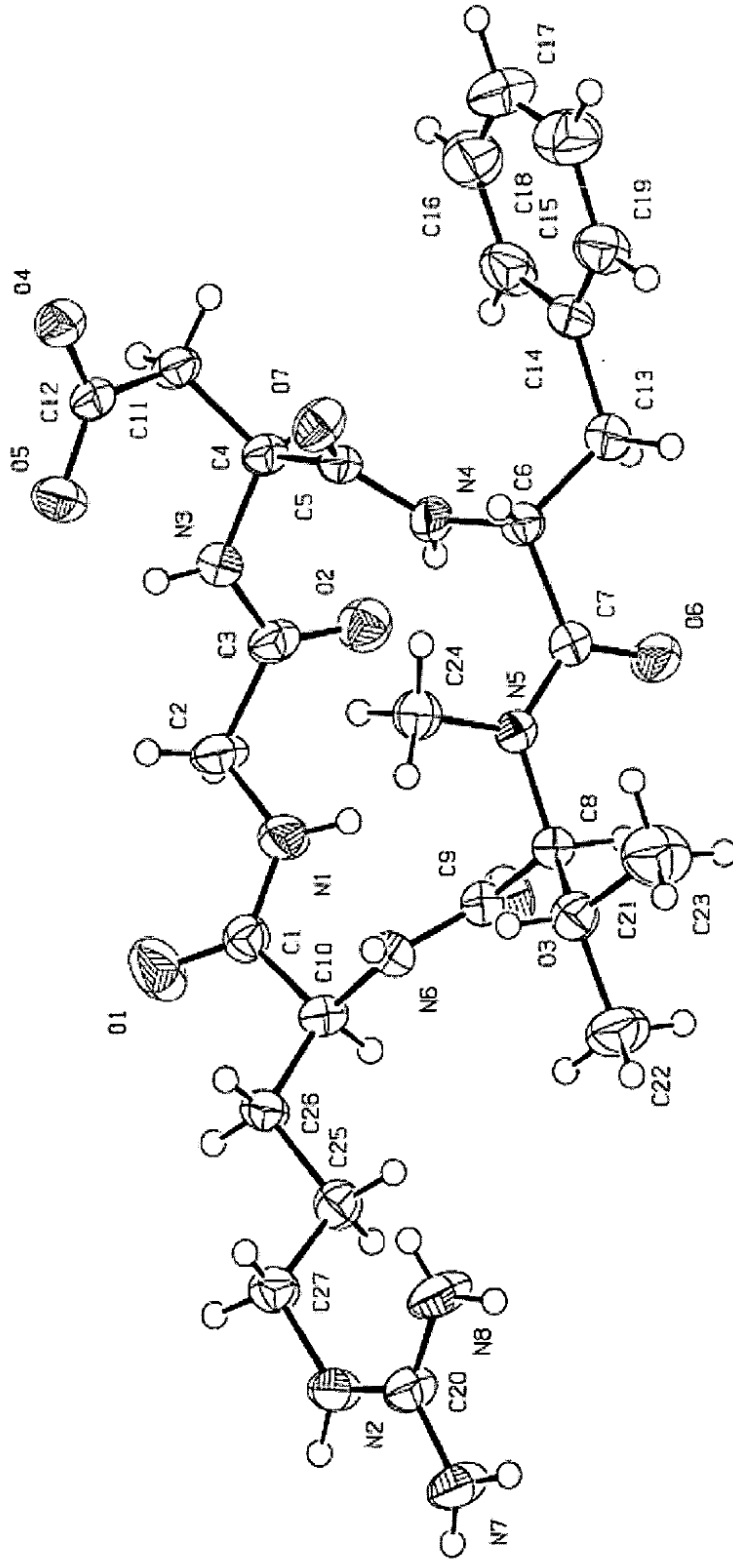
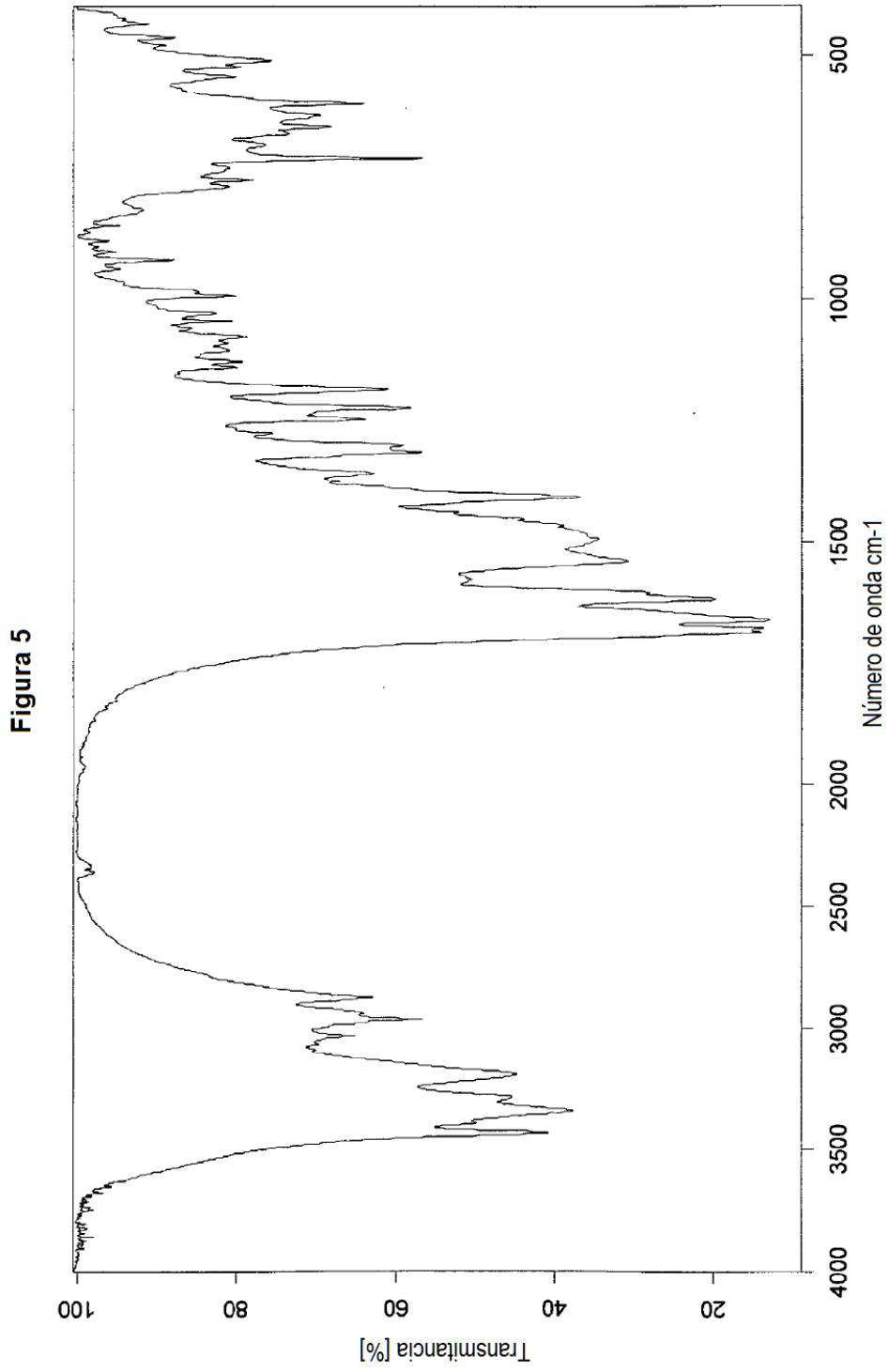


Figura 4

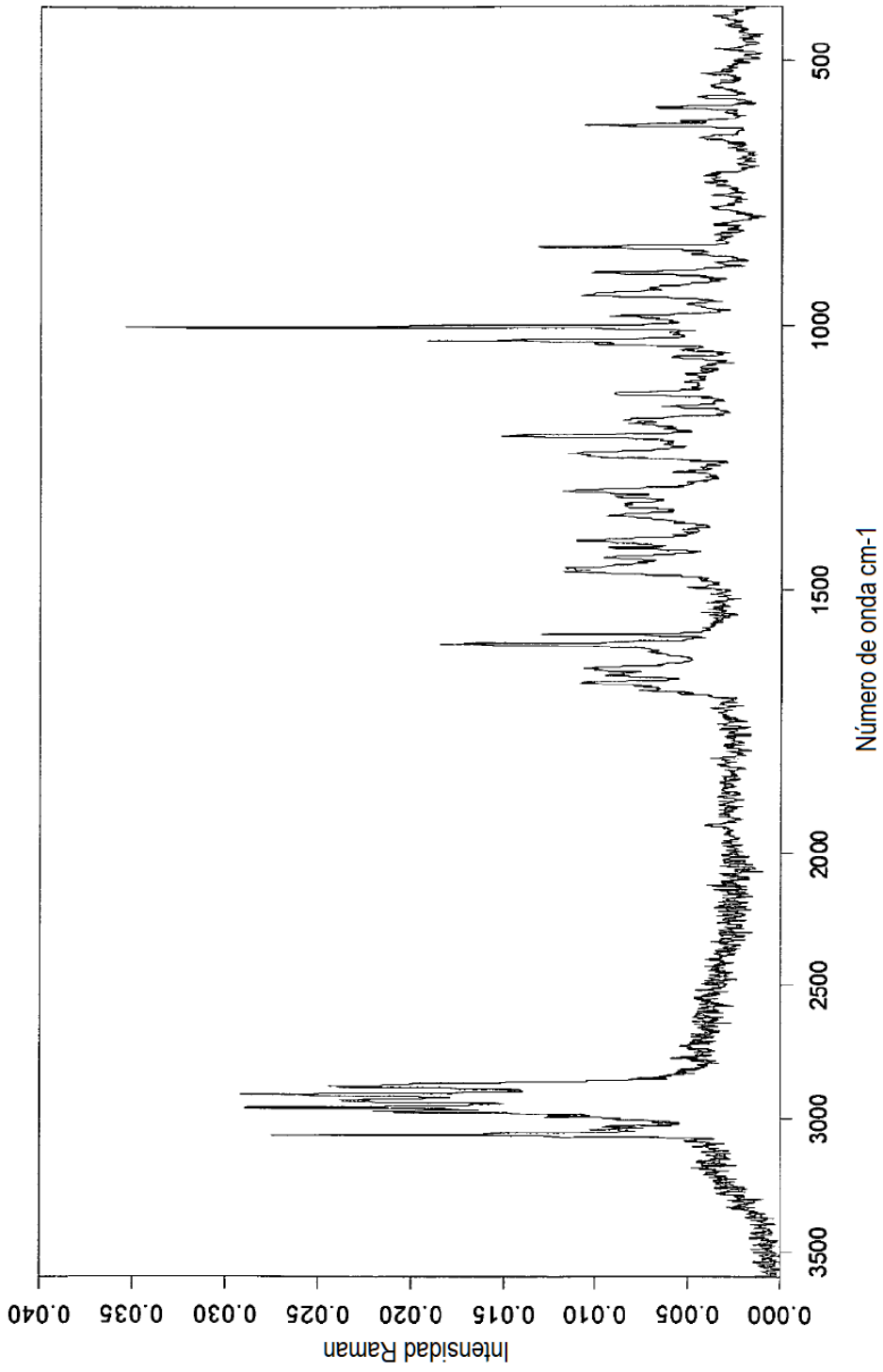


Estructura de cristal individual de la forma A1



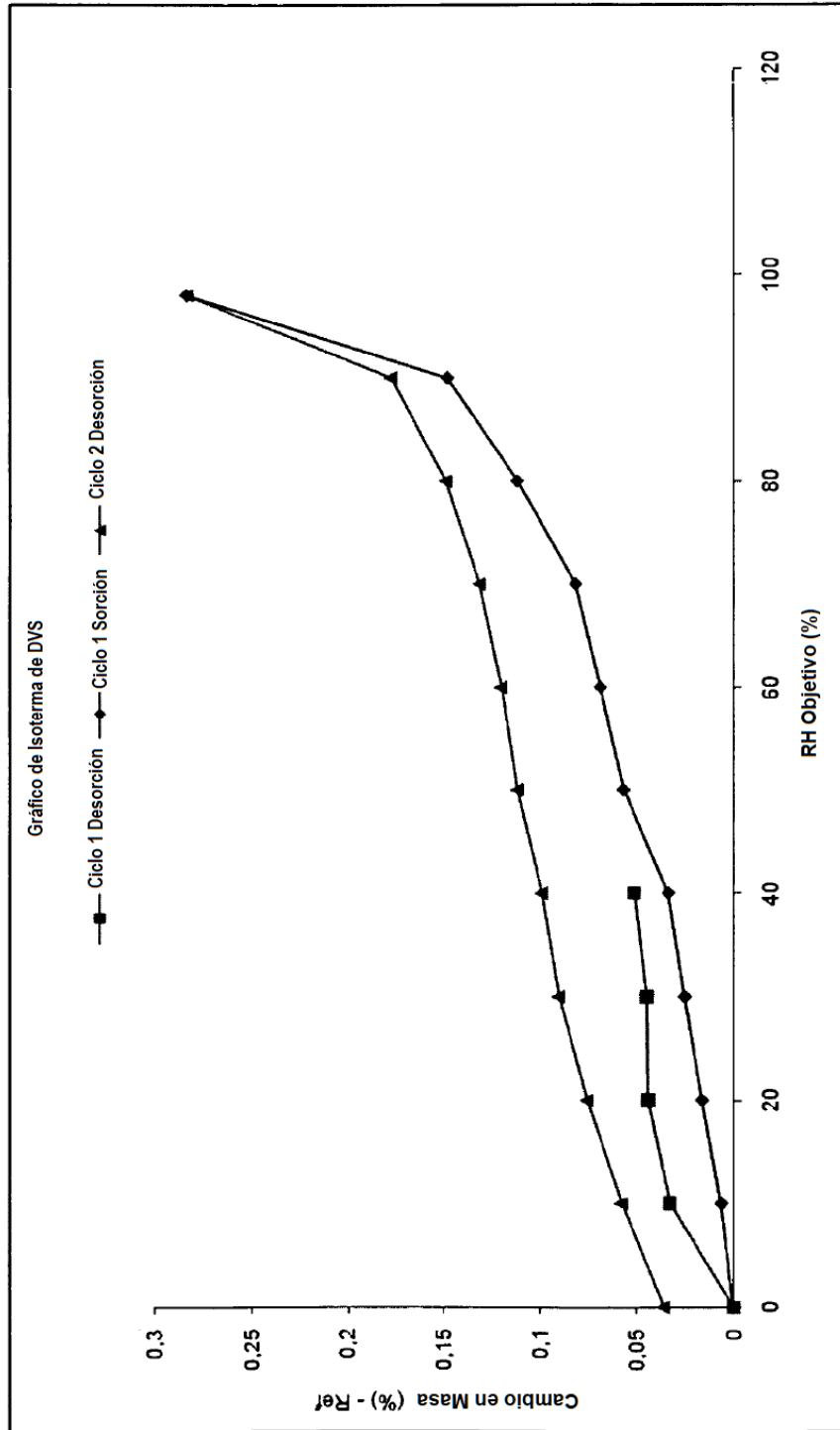
Espectro FTIR de la forma A1

Figura 6



Espectro FT Raman de la forma A1

Figura 7



Isoterma de Sorción de Vapor de Agua (25 °C) de la forma A1
(SMS DVS Intrinsic)

Figura 8
(Fig. 1 A-D)

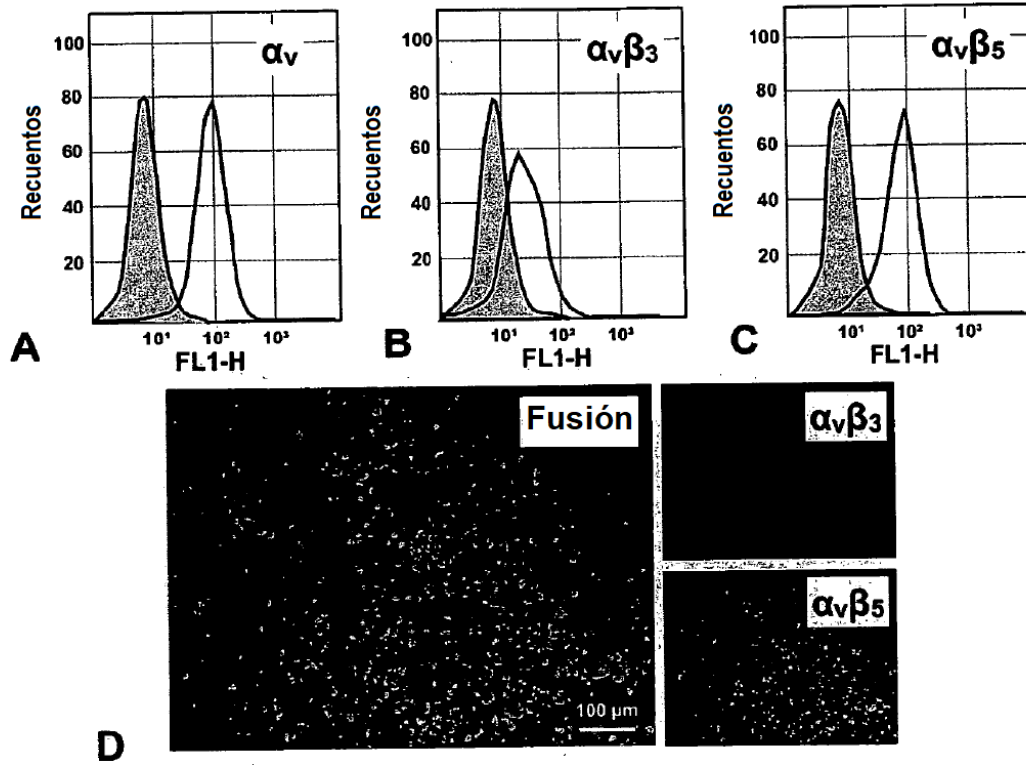


Figura 9
(Fig. 2 A-B)

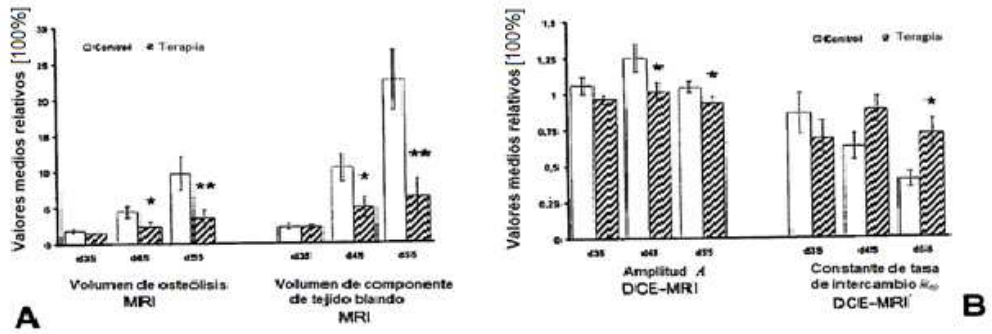


Figura 10
(Fig. 3A-C)

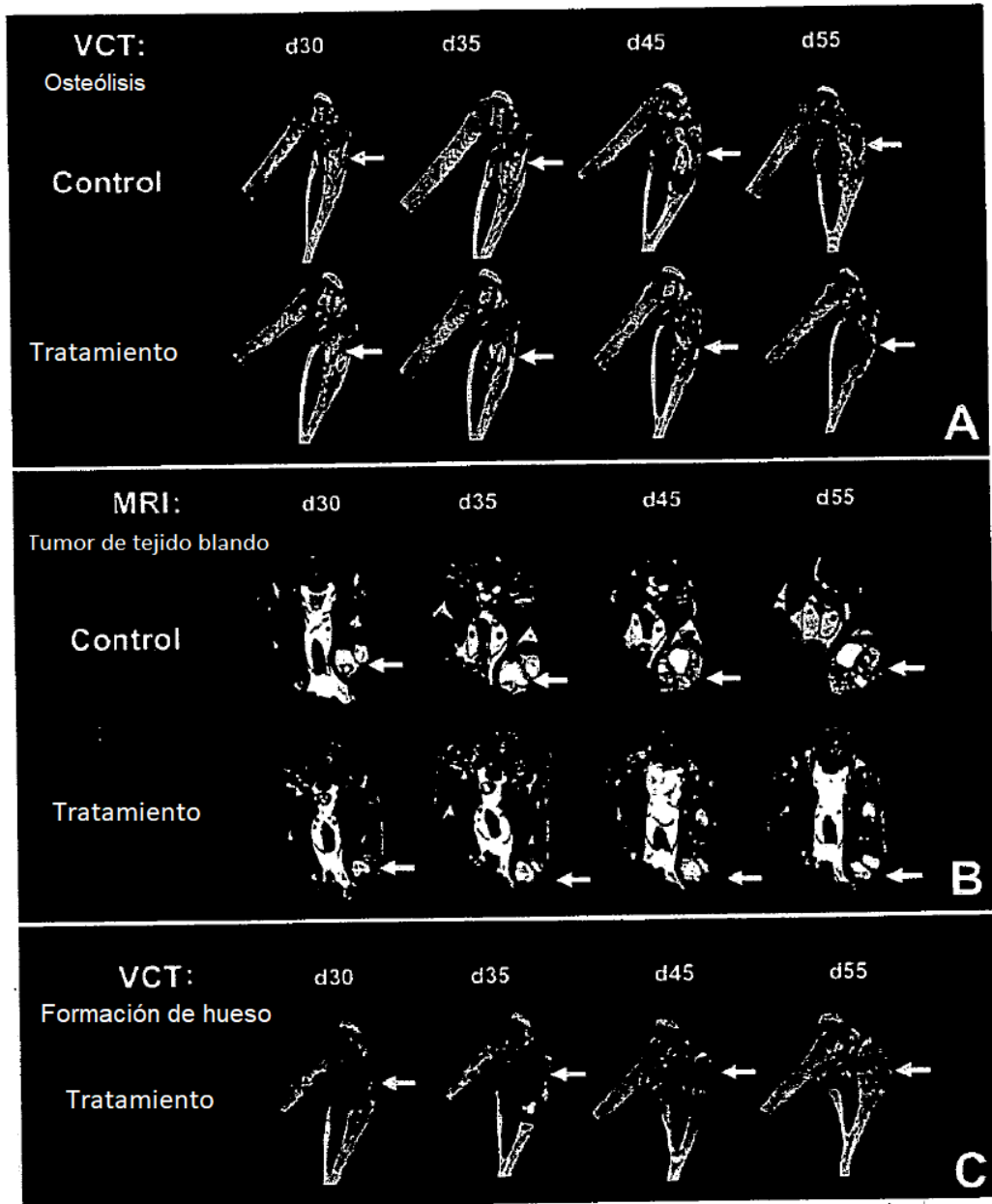


Figura 11
(Fig. 4A-B)

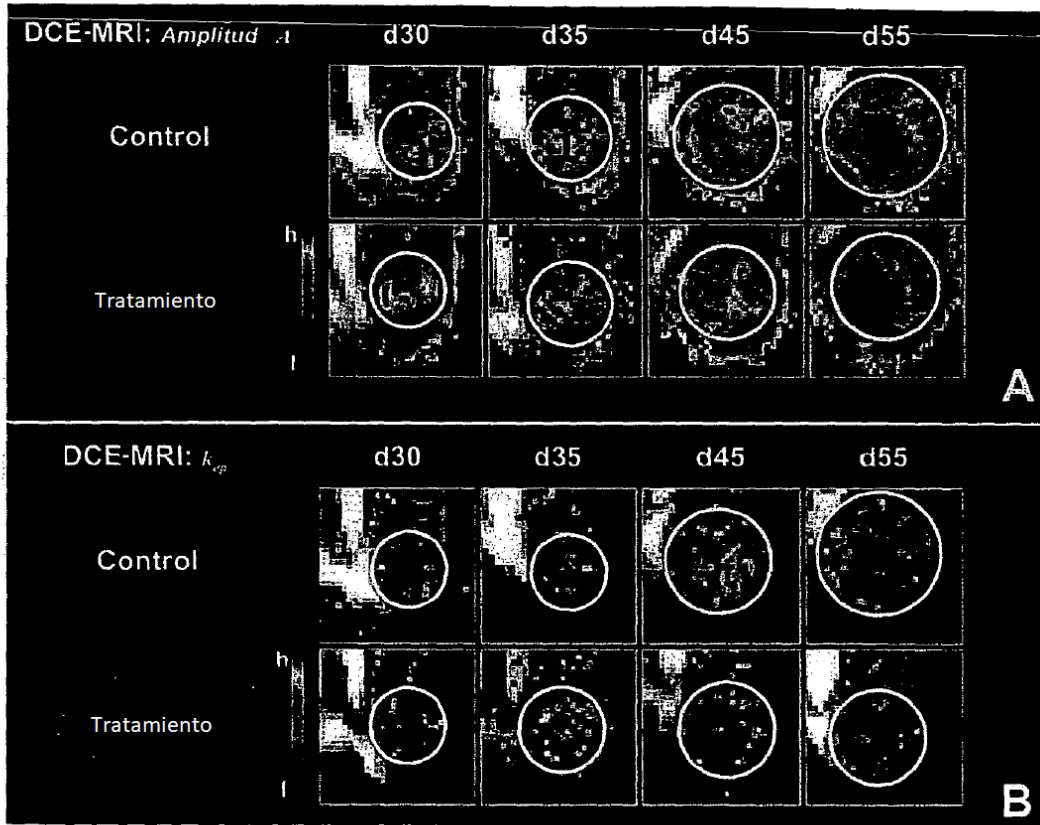


Figura 12(Fig. 5 A-D)

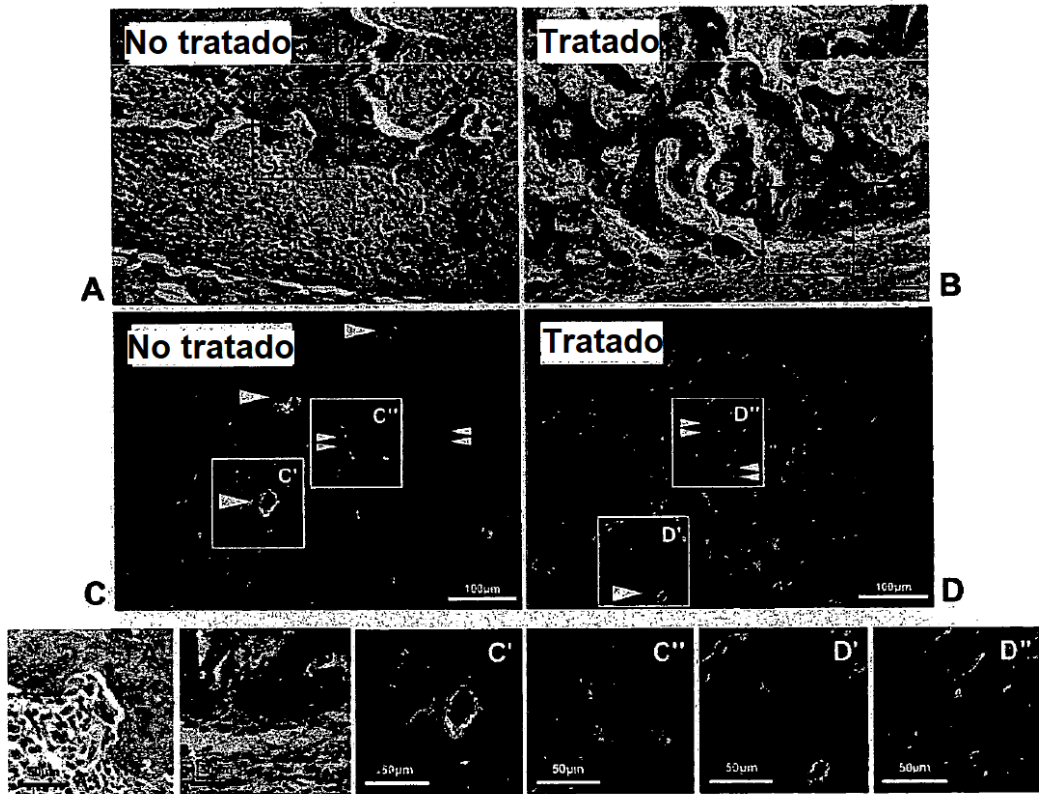
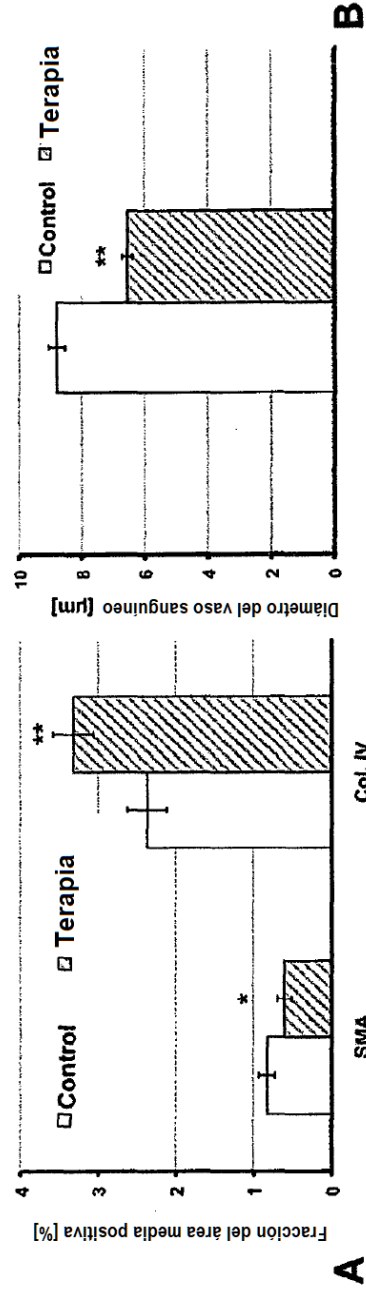


Figura 13
(Fig. 6A-B)



(Fig. 6 A-B). Cuantificación del análisis histológico. Los valores del área media fraccional teñida para la actina del músculo liso (SMA) y el colágeno IV (Col. IV) se expresan como porcentaje del área total examinada (A), mientras que los diámetros de los vasos sanguíneos se presentan como valores medios en µm (B). Barras de error, SEM; *, p <0,05; **, p <0,01.

548x152mm (72 x 72 DPI)

Figura 14

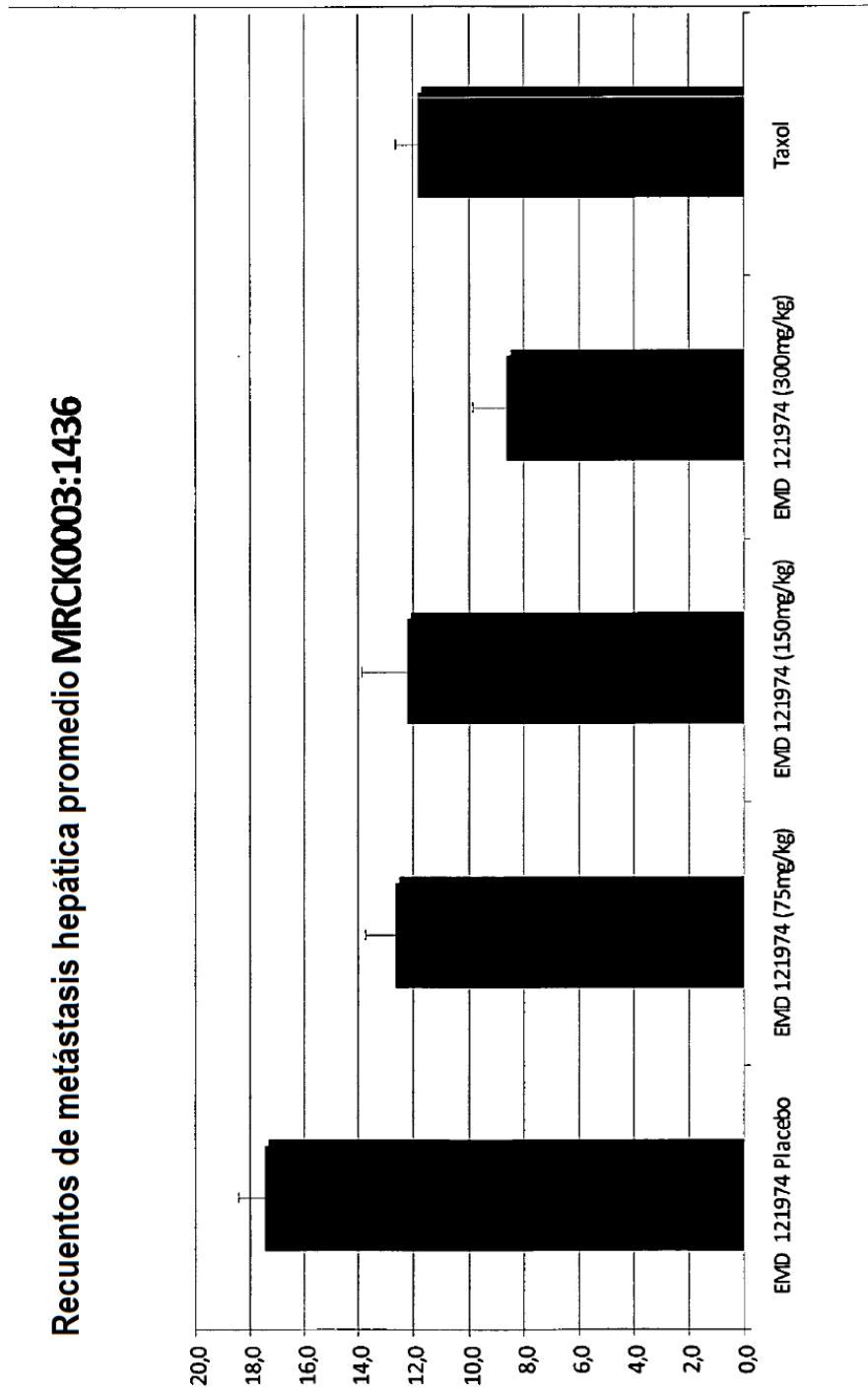


Figura 15

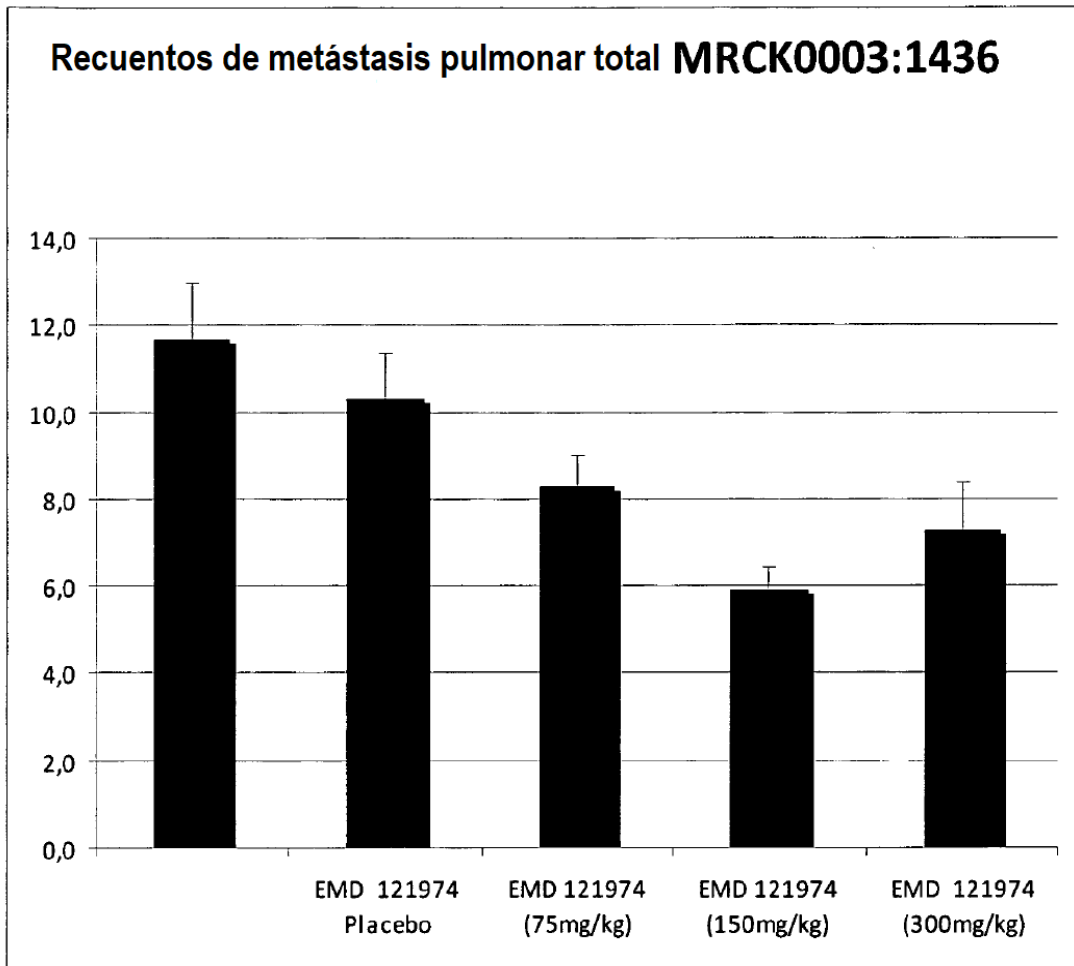


Figura 16

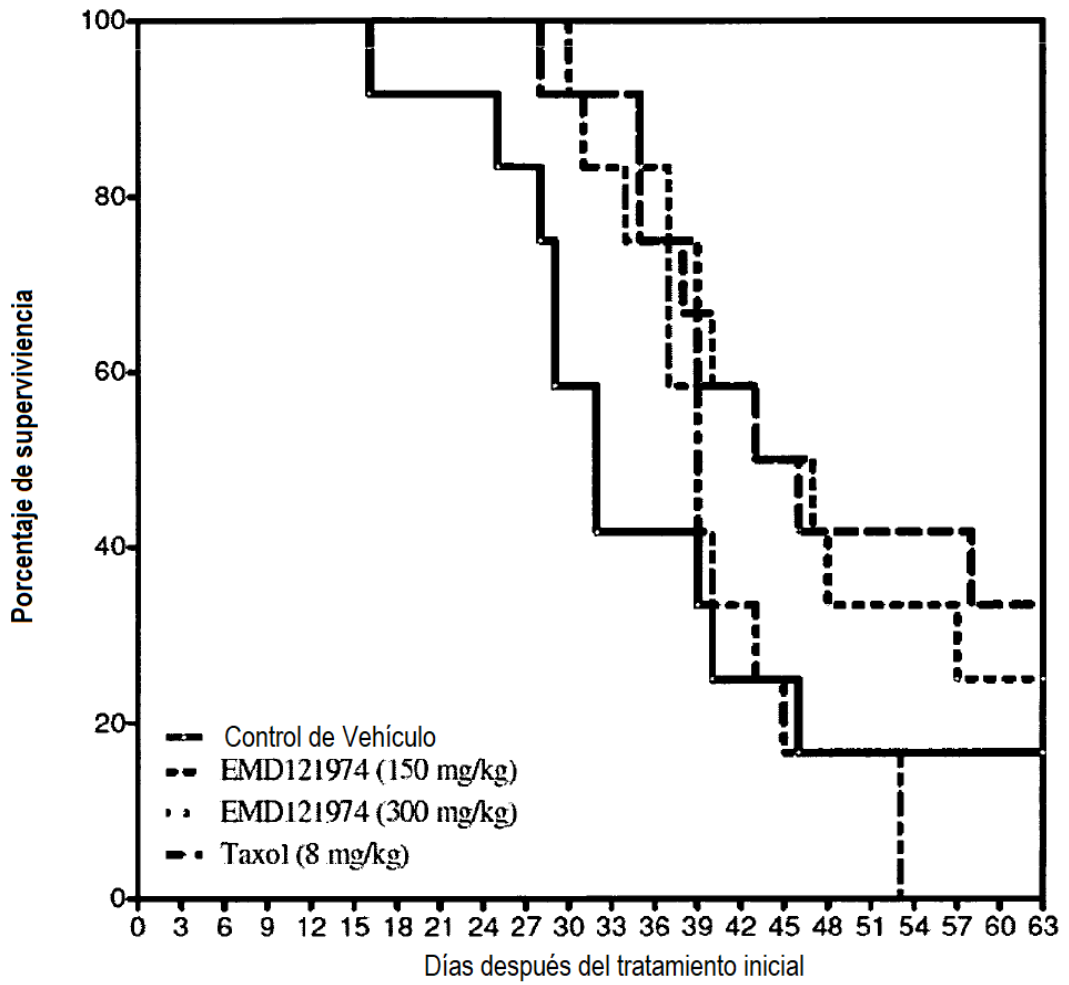
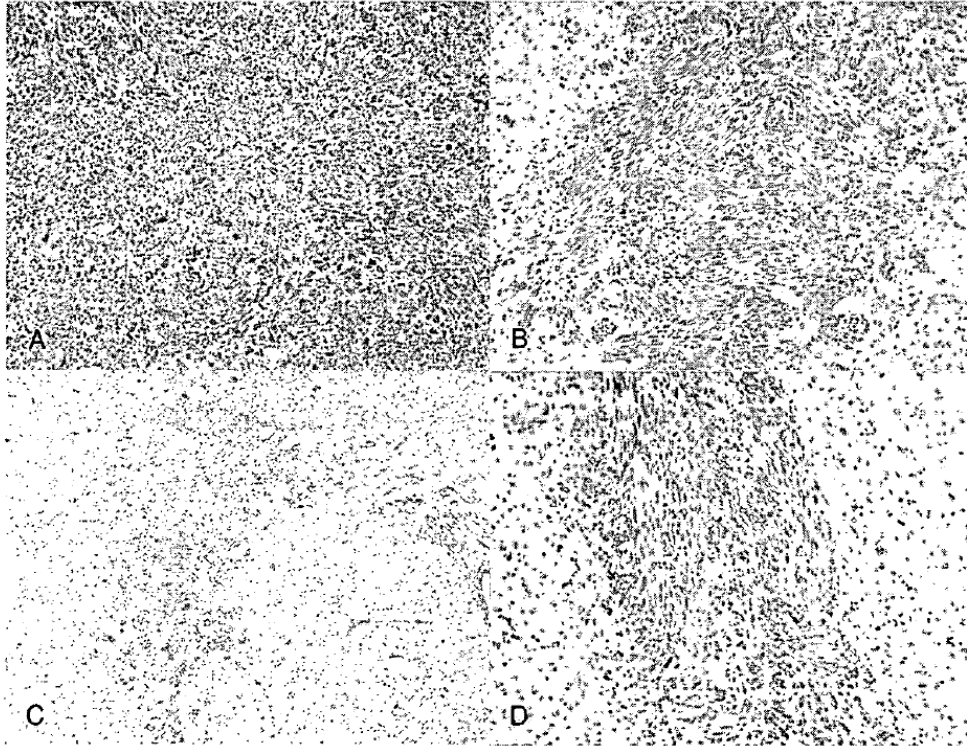


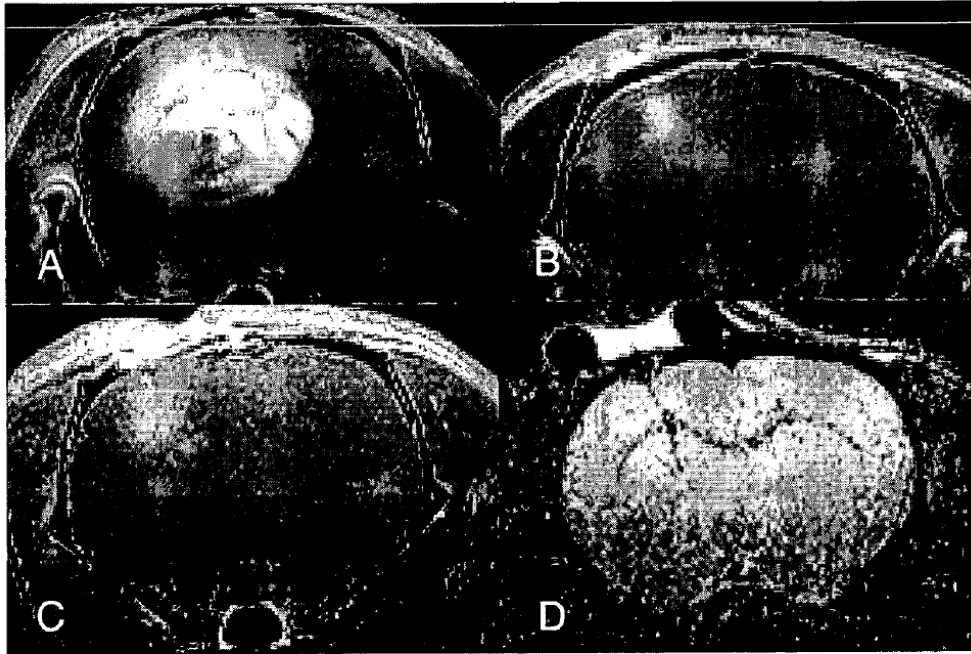
Figura 17

Cilengitide con **radiación** en un modelo de cerebro ortotópico de xenoinjerto U251 MG en rata lampiña



Respuesta de muerte celular amplificada por cilengitide en presencia de radioterapia

Figura 18



Secciones de MRI representativas de cerebros de rata implantados con U251 y tratados.

Figura 19

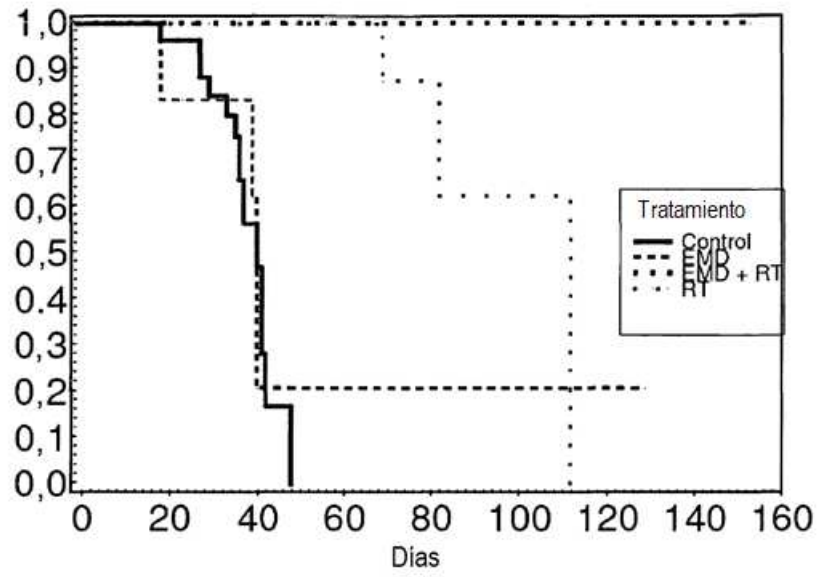
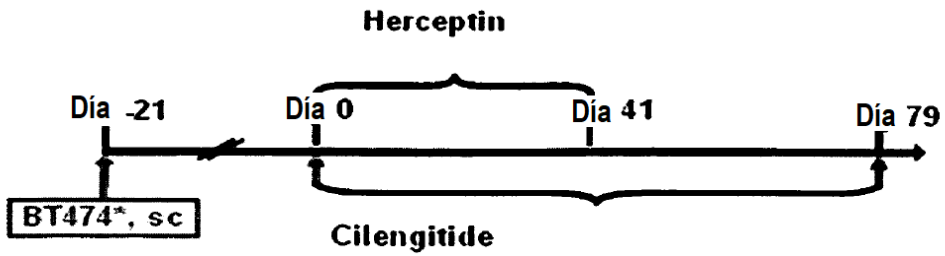
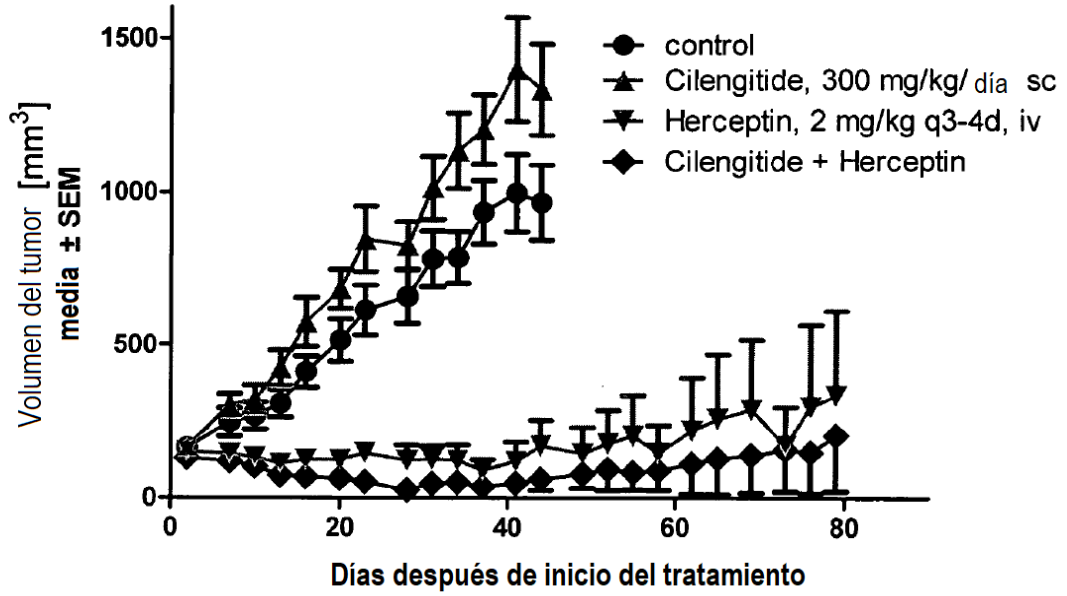


Gráfico de supervivencia de Kaplan Mier. U251 Control (n=10), Cilengitide solo (n=4), RT solo (n=8) Cilengitide + RT (n=9)

Figura 20

Cilengitide en combinación con Herceptin en Her2+ modelo BT474 de cáncer de mama



	Enfermedad progresiva	Enfermedad estable	Respuesta parcial	Regresión completa
Herceptin	1	3	5	1
Herceptin + Cilengitide s.c.	1	2	1	6

Figura 21

Estudio 007: MDA-MB-468 - crecimiento de tumor primario

