

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 263**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2010 PCT/EP2010/007396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11069629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10787035 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2509583**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden oligopéptidos, preferiblemente cilengitida**

30 Prioridad:

**10.12.2009 US 285313 P**  
**23.11.2010 US 416628 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EBER, MARCUS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 742 263 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones farmacéuticas que comprenden oligopéptidos, preferiblemente cilengitida

5 La presente descripción se refiere a una composición farmacéutica de oligopéptidos, preferiblemente oligopéptidos cíclicos, comprendiendo además dicha composición uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos, en presencia o ausencia de agua, como componentes principales, el uso de los compuestos lipófilos y/o anfipáticos para la fabricación de composiciones farmacéuticas y métodos de obtención de dicha composición farmacéutica.

10 El documento US 6 001 961 se refiere a pentapéptidos cíclicos específicos que se describen como inhibidores útiles de integrinas, en especial para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la circulación, trastornos angiogénicos, infecciones microbianas y en terapia tumoral.

15 El documento US 2005/0239692 A1 se refiere a un preparado farmacéutico acuoso de oligopéptidos que comprende un oligopéptido según la fórmula I, y una  $\beta$ -ciclodextrina parcialmente eterificada con una hidrosolubilidad superior a 1,8 mg/ml de agua, y a la preparación del preparado farmacéutico acuoso.

20 El documento WO 2009/124754 se refiere en general a ciclopéptidos y su uso en composiciones, especialmente composiciones tópicas, cosméticas y/o de cuidado personal, y a composiciones que contienen dichos ciclopéptidos.

25 La solubilidad de los principios farmacéuticos activos (PFA) representa uno de los principales problemas para los que realizan los formulados ya que una hidrosolubilidad inadecuada puede truncar el desarrollo de soluciones parenterales para administración i.v., i.m. o s.c. Muchos compuestos terapéuticos nuevos tienen mala solubilidad; estos compuestos de solubilidad insuficiente conllevan un mayor riesgo de fracaso durante su descubrimiento y desarrollo ya que una solubilidad insuficiente puede comprometer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del compuesto. Los excipientes que se utilizan normalmente tienen un potencial importante de interacciones entre fármaco y excipiente, alterando, por ejemplo, la unión a proteínas y su distribución en células sanguíneas y plasma. En consecuencia, el vehículo de formulación puede ser un factor determinante importante para la disposición de las dosis del fármaco. Por tanto, la solubilidad puede afectar al desarrollo comercial global del compuesto.

35 La solubilidad de los péptidos puede oscilar de pocos microgramos por ml a varios cientos de miligramos por ml y, a menudo, es muy específica para las respectivas clases de péptidos. Incluso pequeñas diferencias estructurales pueden dar lugar a cambios significativos en las características de las respectivas clases de péptidos, incluidos cambios bastante drásticos en la solubilidad. La dosis y la vía de administración requeridas pueden exigir una concentración más alta de la que se puede alcanzar en formulaciones sencillas, lo que dificulta el desarrollo de un producto clínica o comercialmente viable. Supone un desafío importante el que los péptidos y las proteínas se administren normalmente mediante inyecciones debido a su mala biodisponibilidad mediante otras formas de administración, lo que limita los tipos y la concentración de los excipientes. Como máximo, solo pequeños volúmenes de administración son apropiados para las vías de administración subcutánea e intramuscular con el fin de conseguir el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y la facilidad de administración, a diferencia de las restricciones de volumen y concentración, como es sabido para los ajustes de administración intravenosa. Para la administración subcutánea pueden considerarse aceptables aproximadamente 1,5 ml, preferiblemente como soluciones transparentes de viscosidad baja. Esto requiere formulaciones que contengan hasta cientos de mg/ml de péptido o proteína. Además, en estudios toxicológicos pueden evaluarse dosis aproximadamente 10 veces superiores a las programadas para estudios clínicos con el fin de establecer una ventana de seguridad. Esto necesita concentraciones incluso más altas para formulaciones no clínicas que para formulaciones clínicas.

50 Durante el desarrollo de la formulación se añaden excipientes para potenciar la solubilidad (solubilizadores) y/o la estabilidad (tampones, antioxidantes y quelantes) de los PFA, así como para garantizar su seguridad (conservantes antimicrobianos), para minimizar el dolor y la irritación tras la inyección (agentes de ajuste de la tonicidad) y para controlar o prolongar la administración del fármaco (polímeros). Como desventaja, la incorporación de excipientes, como los tensioactivos, puede potenciar la solubilidad, aunque puede tener un impacto negativo sobre la autorización reglamentaria, la toxicidad y/o la estabilidad general del medicamento.

55 Los principios farmacéuticos activos que pertenecen a la clase de compuestos peptídicos en general se enfrentan además a problemas de estabilidad en muchos tipos de formulaciones. En formulaciones que tienen valores de pH casi neutros, los péptidos tienden a mostrar una estabilidad satisfactoria, pero muestran una solubilidad más bien baja o incluso muy baja en presencia de muchos solventes y/o excipientes, incluso solventes y/o excipientes con una polaridad más bien alta, por ejemplo, el agua. Sin embargo, en formulaciones que muestran valores de pH más bajos o más altos que el pH neutro, la solubilidad de dichos compuestos peptídicos a menudo aumentan drásticamente aunque, en la mayoría de los casos, también aumenta considerablemente la degradación de la estructura peptídica.

5 Como alternativa, se han desarrollado y comercializado con éxito preparados farmacéuticos líquidos que contienen al menos una parte de los principios activos o PFA como partículas sólidas, en general denominadas suspensiones, por ejemplo, suspensiones con liberación controlada/mantenida de los principios activos o PFA. Ejemplos destacados de estos preparados farmacéuticos en forma de suspensiones son los preparados líquidos de insulina u  
 5 hormonas. En general, dichas suspensiones permiten la inyección subcutánea, intramuscular, intraarticular, intravítrea, etc. Normalmente, estas suspensiones farmacéuticas son sistemas (fluidos) basados en aceite o agua.

10 Para la estabilidad fisicoquímica de las suspensiones es esencial que haya algún o apenas algún crecimiento de las partículas durante el periodo de estabilidad, lo que se conoce en la literatura como maduración de Ostwald, definido como el crecimiento de partículas grandes a expensas de las más pequeñas como consecuencia de una diferencia en la solubilidad de las partículas de diferentes tamaños. Como consecuencia directa, de todos es sabido que solo los fármacos poco solubles pueden formularse como suspensiones físicamente estables, es decir, con solubilidades del fármaco muy por debajo de 1 mg/ml en los correspondientes sistemas (fluidos) basados en agua o aceite.

15 Los oligopéptidos farmacéuticamente activos en general no son adecuados para administración oral, principalmente debido a su mala absorción, su corta semivida y/o la falta de estabilidad frente a la degradación metabólica. Puesto que dichos oligopéptidos generalmente tienen una hidrosolubilidad por encima de 1 mg/ml, principalmente muy por encima de 10 mg/ml, pero generalmente muy por debajo de 100 mg/ml, por lo general se formulan y se administran al paciente como soluciones acuosas, por ejemplo, soluciones para uso oftálmico (tópico) y soluciones para infusión  
 20 intravenosa (i.v.) para administración sistémica. No obstante, si se requieren o desean cargas elevadas de fármaco o dosis 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.

25 Las medidas para mejorar la solubilidad o elevar en general la concentración de oligopéptidos farmacéuticamente activos en la correspondiente formulación son poco conocidas y/o tienen serias desventajas. Por ejemplo, el ajuste del 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, como una degradación química acelerada y escasa tonicidad.

30 Si una formulación de un oligopéptido farmacéuticamente activo está destinada a su administración varias veces por semana o incluso varias veces al día, deben cumplirse ciertos requisitos funcionales adicionales, como alta tolerabilidad, alta estabilidad química, alta estabilidad física, facilidad de uso y/o alta fiabilidad. Adicionalmente, es muy deseable un método conveniente de fabricación de dicha formulación de un oligopéptido farmacéutico activo.

35 Es, por tanto, objeto de la presente descripción proporcionar un concepto de formulación ventajosa para compuestos peptídicos, preferiblemente oligopéptidos, más preferiblemente oligopéptidos cíclicos, y especialmente oligopéptidos cíclicos como los descritos en este documento, y compuestos para su uso como patrones de formulación con efectos ventajosos sobre la formulación deseada de dichos péptidos.

40 Según la presente descripción, dicho concepto de formulación y/o dichos patrones de formulación deben proporcionar formulaciones más estables de dichos péptidos, una concentración más alta de dichos péptidos en dichas formulaciones, mejores vías o formas de administración de dicha formulación, un mejor perfil farmacológico de dicha formulación, una mejor eficacia y/o una eficacia optimizada a una dosis comparable o incluso a una dosis menor cuando se aplica al correspondiente paciente.

45 En este contexto es deseable una formulación adecuada para oligopéptidos de la clase de oligopéptidos que contienen el motivo RGD y especialmente de la clase de oligopéptidos cíclicos que contienen el motivo RGD, como por ejemplo, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), especialmente para su uso como composición o preparado farmacéutico. Esta formulación o preparado farmacéutico debe satisfacer una serie de requisitos. Por ejemplo, debe permitir una administración más cómoda que la infusión i.v., por ejemplo, la administración subcutánea, intramuscular o similares. De este modo, como perfil deseado del producto para esta formulación, se deben cumplir uno o más de los siguientes criterios, preferiblemente entre otros:

- 55 – permitir una administración conveniente, como por ejemplo, intramuscular, subcutánea, etc.,
- permitir la autoadministración,
- permitir la administración crónica o semicrónica,
- permitir la administración diaria, preferiblemente en varias dosis diarias (preferiblemente 3 o más),
- permitir una alta concentración de fármaco, preferiblemente por encima de 50 mg/ml y más preferiblemente por encima de 100 mg/ml,
- 60 – permitir la liberación controlada y preferiblemente la liberación mantenida del fármaco y
- permitir un periodo de estabilidad adecuado del preparado farmacéutico.

Además, la materia prima aplicada, excipientes y tecnologías de administración de fármacos deben cumplir preferiblemente los correspondientes requisitos toxicológicos y clínicos predeterminados para la administración crónica y/o diaria múltiple deseada.

5 Para el oligopéptido cilengitida (EMD121974), se han aislado diversas sales y/o formas polimórficas que son solubles en preparados acuosos, que oscilan desde aproximadamente 8 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. Muchas de estas sales y/o formas polimórficas, así como los métodos para su obtención se describen en los documentos EP 0 770 622 A1, US 6 001 961 B1, WO 2000/053627 A1, EP 09006790.1, presentadas por el mismo solicitante el 20 de mayo de 2009, y/o el documento PCT/EP2010/003100, cuyas descripciones se incluyen en este documento por referencia en su totalidad. En general, estas solubilidades acuosas descritas anteriormente no permiten el desarrollo de suspensiones farmacéuticas físicamente estables debido a un crecimiento esperado de las partículas (véase anteriormente).

15 Durante los experimentos de formulación se han realizado estudios de análisis de la solubilidad con la forma polimórfica A1-anhidrato de EMD 121974 en aceites o sistemas oleosos (como aceite de soja, aceite de sésamo o Miglyol® 812). Estos aceites o sistemas oleosos, en adelante denominados también compuestos lipófilos, muestran sorprendentemente que los cristales macroscópicos de A1-anhidrato típicos obtenidos mediante síntesis y purificación (distribución típica del tamaño de partícula de  $d(10) = 13 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 61 \mu\text{m}$  y  $d(90) = 241 \mu\text{m}$ ) se someten a una reducción adicional de tamaño y a micronización justo cuando se ponen en contacto con dichos sistemas oleosos. Por ejemplo, una modesta agitación en un agitador magnético a temperatura ambiente de dichos cristales macroscópicos de A1-anhidrato, no triturados o no micronizados hace que desaparezcan con el tiempo las partículas grandes de fármaco, obteniéndose a cambio una suspensión lechosa completamente homogénea de partículas muy finas. Dependiendo del tamaño o de la distribución de tamaños de las partículas empleadas y de la velocidad de agitación, este proceso generalmente se completa en 24 a 36 horas y se obtiene la suspensión lechosa de partículas muy finas descrita anteriormente. Normalmente, las suspensiones lechosas homogéneas obtenidas de este modo no contienen ninguna de las partículas macroscópicas de fármaco añadidas inicialmente, sino que estas partículas macroscópicas de fármaco son «trituradas» y/o «micronizadas» en la fase líquida sin introducir ninguna energía mecánica importante como la de los molinos de bolas o de chorro. Dependiendo del correspondiente sistema oleoso, normalmente el tamaño de las partículas de fármaco se reduce espontáneamente (es decir, sin procesos de trituración y/o molienda) con el tiempo a  $d(10) = 1-5 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 5-10 \mu\text{m}$  y  $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$ . Incluso después del almacenamiento durante varias semanas a temperatura ambiente, esta distribución de tamaño de partícula se mantiene sin que se aprecie ningún crecimiento de las partículas de nuevo, lo que indica la formación de una suspensión físicamente estable. Aunque no se conoce por completo el mecanismo subyacente de esta micronización espontánea de las partículas macroscópicas de fármaco en presencia de la fase líquida, se cree que el tamaño de las partículas de fármaco convergerá a una distribución de tamaño de partícula preferida discreta.

En función de la formulación descrita anteriormente de suspensiones estables de oligopéptidos debido a la reducción «espontánea» del tamaño de las partículas de fármaco en sistemas oleosos, se analizaron sistemas acuosos con excipientes de tipo lipídico. Como consecuencia, estos excipientes de tipo lipídico, en adelante denominados también compuestos anfipáticos, muestran sorprendentemente una reducción «espontánea» del tamaño de las partículas de fármaco en sistemas acuosos y, de este modo, también permite suspensiones estables de oligopéptidos en agua o sistemas acuosos en presencia de dichos excipientes de tipo lipídico. Se cree, por tanto, que dichos compuestos anfipáticos interaccionan con los oligopéptidos de forma similar a dichos compuestos lipófilos porque tienen o están compuestos de grupos, restos o unidades estructurales que son similares o tienen propiedades y características similares a las de los grupos, restos o unidades estructurales que se encuentran en dichos compuestos lipófilos o aceites. Más específicamente, los fosfolípidos se describen como excipientes de tipo lipídico o compuestos anfipáticos especialmente preferidos, ya que contienen diversos ácidos grasos que también se encuentran en los compuestos lipófilos o aceites. Aún más específicamente, se analizaron los glicerofosfolípidos y sus derivados, como DOPG, DMPC, DMPG, DPPG, DSPG, DSPE y lecitina de soja, ya que son ubicuos en el cuerpo humano y son componentes principales de las membranas biológicas. Los sistemas acuosos que contienen glicerofosfolípidos también muestran que los cristales macroscópicos de A1-anhidrato típicos obtenidos mediante síntesis y purificación (distribución típica del tamaño de partícula de  $d(10) = 13 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 61 \mu\text{m}$  y  $d(90) = 241 \mu\text{m}$ ) se someten a una reducción adicional de tamaño y micronización justo cuando se ponen en contacto con dichos sistemas acuosos que contienen dicho(s) glicerofosfolípido(s). También aquí, una modesta agitación en un agitador magnético a temperatura ambiente hace que las partículas macroscópicas de fármaco no micronizadas desaparezcan con el tiempo (en general se completa en 24 a 36 h), obteniéndose a cambio una suspensión lechosa completamente homogénea de partículas muy finas. Normalmente, la suspensión lechosa homogénea obtenida de este modo no contiene ninguna de las partículas macroscópicas de fármaco añadidas inicialmente, sino que estas partículas macroscópicas de fármaco han sido trituradas y micronizadas en la fase líquida sin la introducción de ninguna energía mecánica importante como la de los molinos de bolas o de chorro. Dependiendo potencialmente del sistema acuoso y del fosfolípido aplicado, el tamaño de las partículas de 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 a  $d(10) = 1-10 \mu\text{m}$ ,  $d(50) = 10-25 \mu\text{m}$  y  $d(90) = 25-60 \mu\text{m}$  con el tiempo (más de 24 horas). Incluso después del almacenamiento durante varias semanas a temperatura ambiente, esta distribución de tamaño

de partícula se mantiene sin que se aprecie ningún crecimiento de las partículas de nuevo, lo que indica la formación de una suspensión físicamente estable del oligopéptido también en el sistema acuoso en presencia de uno o más compuestos anfipáticos. Aunque todavía no se conoce completamente el mecanismo subyacente de esta micronización espontánea de las partículas macroscópicas de fármaco en presencia de la fase líquida, se cree que el tamaño de las partículas de fármaco convergerá a una distribución de tamaño de partícula preferida discreta, no solo en los sistemas oleosos descritos previamente, sino también en sistemas acuosos si se añaden excipientes adecuados, es decir, los excipientes de tipo lipídico o compuestos anfipáticos, como se describe en este documento. Adicionalmente, la formación de las suspensiones estables descritas anteriormente pueden preferiblemente facilitarse y/o acelerarse mediante triturado o preferiblemente mediante micronización de las partículas del correspondiente oligopéptido antes de que se pongan en contacto con la fase líquida que consta de, o contiene, los compuestos lipófilos y/o los compuestos anfipáticos.

Las suspensiones obtenidas en consecuencia muestran propiedades ventajosas que las hacen composiciones farmacéuticas muy adecuadas o al menos una base muy adecuada para composiciones farmacéuticas. Esto se discute con más detalle más adelante.

Según la presente descripción, puede lograrse una formulación o composición de péptidos ventajosa poniendo en contacto uno o más péptidos y especialmente uno o más oligopéptidos con uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos. Según la presente descripción, se pueden formar nuevas composiciones que pueden caracterizarse preferiblemente como suspensiones. En general, estas composiciones comprenden una fase líquida continua, que contiene una cantidad importante de dicho uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos, y una fase discontinua, que contiene la cantidad principal de uno o más péptidos. Estas formulaciones pueden ser acuosas o estar esencialmente libres de agua, dependiendo entre otros de la cantidad de compuestos lipófilos y/o anfipáticos empleados en dicha formulación.

Por tanto, es objeto de la presente invención una nueva formulación, composición o composición farmacéutica como se describe en las reivindicaciones. La formulación, composición o composición farmacéutica reivindicada como se describe en este documento preferiblemente muestra una o más de las propiedades ventajosas descritas aquí.

Por tanto, es objeto de la presente invención:

Una composición que comprende

a) del 12 al 90 % p/v 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 con una hidrosolubilidad a 20 °C entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, de los cuales al menos el 10 % está presente en la composición en forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C,

b) del 0,01 al 60 % p/v de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos con un peso molar en el intervalo de 300 g/mol a 1500 g/mol, y c) del 0 al 89 % p/v de agua,

a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más p/v de la composición total.

Entre los objetos adicionales de la presente invención se incluyen:

[1] Una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende a) del 12 al 90 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad 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) del 0,01 al 90 %, preferiblemente del 0,01 al 80 por ciento, más preferiblemente, del 0,01 al 70 por ciento y especialmente del 0,1 al 60 %, de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos con un peso molar en el intervalo de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente de 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente de 500 g/mol a 1000 g/mol y, especialmente, de 700 g/mol a 900 g/mol,

y opcionalmente c) del 0 al 89 % de agua,

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

La solubilidad de dicho(s) oligopéptido(s) cíclico(s) se determina preferiblemente como se describe en este documento.

Los compuestos anfipáticos según la presente descripción en el sentido más amplio preferiblemente son moléculas que comprenden tanto un resto o grupo polar (hidrófilo) como un resto o grupo apolar (hidrófobo o lipófilo); preferiblemente, los compuestos anfipáticos según la presente descripción muestran actividad interfacial y/o actividad superficial. Por ejemplo, son preferiblemente agentes activos de superficie y/o tensioactivos, o preferiblemente, son capaces de actuar como agentes activos de superficie y/o tensioactivos.

Los compuestos lipófilos según la presente descripción en el sentido más amplio preferiblemente son moléculas que

- i) constan exclusivamente de uno o más restos o grupos apolares (hidrófobos o lipófilos), pero contienen un resto o grupo no polar (hidrófobo o lipófilo); o bien
- ii) están compuestas predominantemente de uno o más restos o grupos apolares (hidrófobos o lipófilos) y contienen un único resto o grupo polar (hidrófobo o lipófilo) de extensión menor, de modo que no son solubles en agua o se disuelven con dificultad, pero son muy solubles en aceites; preferiblemente, los compuestos lipófilos según la presente descripción no muestran actividad interfacial ni actividad superficial.

[2] Una composición como la descrita en este documento y, especialmente, como la descrita en el párrafo [1] y, preferiblemente también como la descrita en los párrafos relacionados, donde al menos uno de los compuestos lipófilos y/o anfipáticos según b) comprende:

- α) un resto de glicerol,
- β) uno o más restos de ácido graso y/o
- γ) uno o más restos de alcohol graso; y más preferiblemente
- α) un resto de glicerol y/o
- β) uno o más restos de ácido graso.

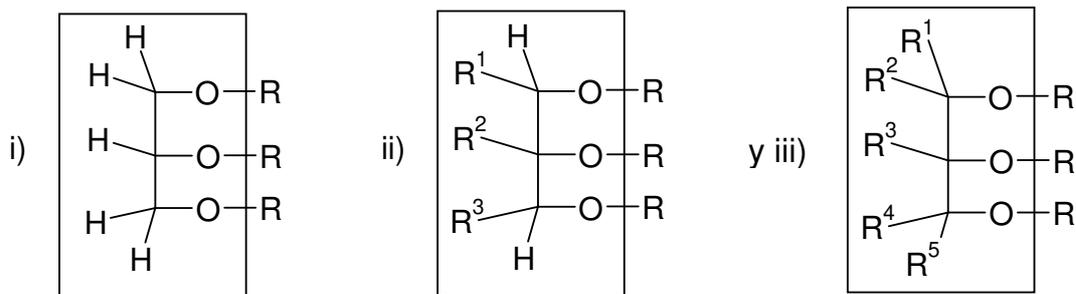
Según la invención, los compuestos anfipáticos según b) comprenden:

- α) un resto de glicerol,
- y al menos un resto seleccionado entre
- β) uno o más restos de ácido graso y
- γ) uno o más restos de alcohol graso.

Incluso más preferiblemente, los compuestos anfipáticos según b) comprenden:

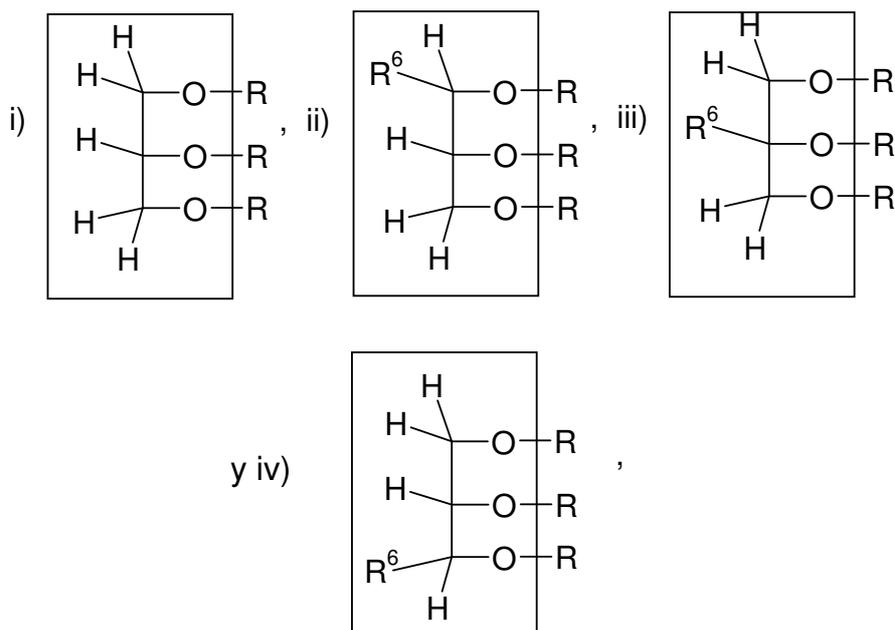
- α) un resto de glicerol, y
- β) uno o más restos de ácido graso.

Un resto de glicerol según la invención preferiblemente es un resto que deriva de glicerol o puede derivar de glicerol. Más específicamente, el resto de glicerol se selecciona preferiblemente entre las siguientes estructuras que aparecen en los recuadrados:



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, metilo, etilo y restos hidrófilos, más preferiblemente a partir de H y restos hidrófilos; preferiblemente a condición de que solo uno o dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  sean restos hidrófilos, y más preferiblemente que solo uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  sea un resto hidrófilo; y todas sus sales y/o estereoisómeros.

El resto de glicerol se selecciona preferiblemente entre las siguientes estructuras que aparecen en los recuadrados:



donde  $R^6$  se selecciona entre metilo, etilo y restos hidrófilos, más preferiblemente entre metilo y restos hidrófilos; y todas sus sales y/o estereoisómeros.

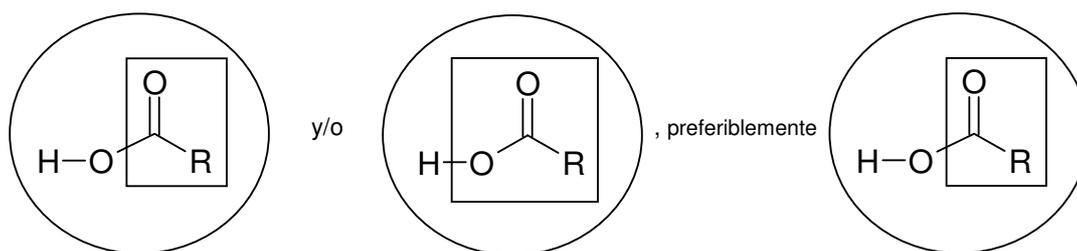
- 5 Los restos hidrófilos a este respecto se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por:
- α) -OH, -ONa, -OK, -O<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -PO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>Na, -PO<sub>3</sub>K, -PO<sub>3</sub><sup>-</sup>, -O-PO<sub>3</sub>H, -O-PO<sub>3</sub>Na, -O-PO<sub>3</sub>K, -O-PO<sub>3</sub><sup>-</sup>;
- β) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ONa, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OK, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O<sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PO<sub>3</sub>Na, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PO<sub>3</sub>K, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PO<sub>3</sub><sup>-</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-PO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-PO<sub>3</sub>Na, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-PO<sub>3</sub>K, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-PO<sub>3</sub><sup>-</sup>,  
 10 donde n es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2; y/o
- γ) un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo, un resto fosfatidilcolina, un sulfatidilo y un resto sulfatidilcolina;  
 y una sal u otra sal de los mismos.

- 15 Los restos de glicerol en compuestos lipófilos preferiblemente no comprenden restos hidrófilos (que estén unidos al esqueleto de carbono del resto glicerol) como se describió anteriormente.

Un resto de ácido graso en el contexto de la presente invención preferiblemente es un resto que deriva de un ácido graso o puede derivar de un ácido graso. Más preferiblemente, un resto de ácido graso es la parte del ácido graso, preferiblemente un ácido graso como se define anteriormente, que se une químicamente a otro resto, por ejemplo, esterificado con otro resto, que es parte de dicho compuesto lipófilo y/o anfipático.

El significado del término ácido graso es bien conocido en la técnica y preferiblemente se entenderá en este documento 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, con 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 alifático saturado o una, dos, tres o cuatro veces (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, con 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 alifático saturado o una o dos veces (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, con 4 a 35 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 30 átomos de carbono y, especialmente, de 8 a 25 átomos de carbono.

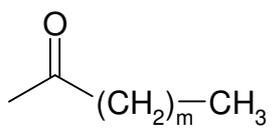
35 Por tanto, el resto de ácido graso según la invención preferiblemente es una de las estructuras proporcionadas en los recuadros que aparecen a continuación, donde las estructuras en los círculos constituyen el ácido graso en su totalidad:



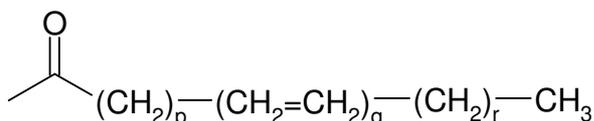
Por tanto, en especial, preferiblemente un resto de ácido graso según la invención es el resto acilo o el residuo acilo del ácido graso correspondiente.

5

Incluso más preferido, los restos de ácido graso se seleccionan entre las fórmulas siguientes:



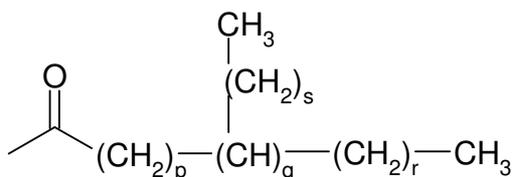
10 donde m es de 2 a 33, más preferiblemente de 4 a 28 e incluso más preferiblemente de 6 a 23;



donde

15 p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 13, q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3, r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, preferiblemente a condición de que la suma de p y r sea de 4 a 30, más preferiblemente de 5 a 25, incluso más preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q y r sea de 5 a 30, más preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23 y especialmente de 11 a 21;

20

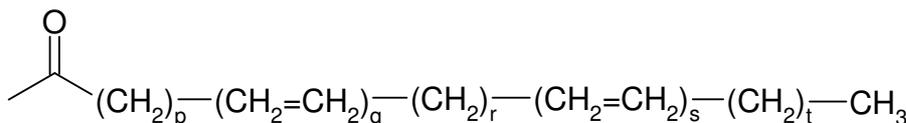


donde

25 p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 13, q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3, r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, y s es de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 15, incluso más preferiblemente de 1 a 10 y especialmente de 1 a 5, preferiblemente a condición de que la suma de p, r y s sea de 4 a 30, más preferiblemente de 5 a 25, incluso más preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q, r y s sea de 5 a 30, más preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23 y especialmente de 11 a 21;

30

y/o



35

donde

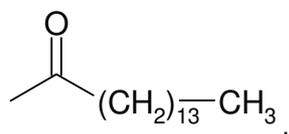
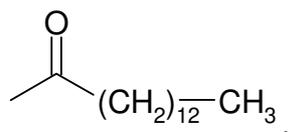
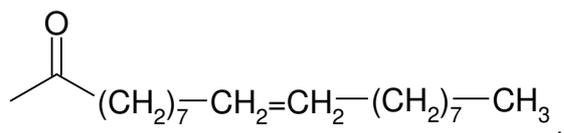
p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 12, y s es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3, t es de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 15, incluso más preferiblemente de 1 a 10, incluso más preferiblemente de 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8,

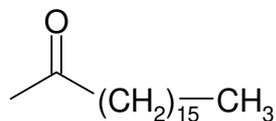
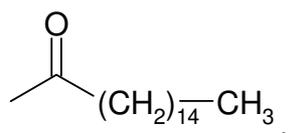
5 preferiblemente a condición de que la suma de p, r y t sea de 4 a 30, más preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q, r, s y t sea de 5 a 30, más preferiblemente de 7 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23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

Incluso más preferiblemente, los restos de ácido graso se seleccionan entre el grupo de:

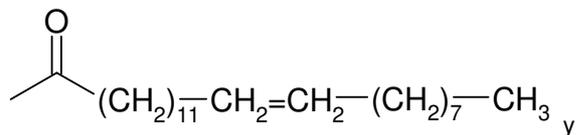
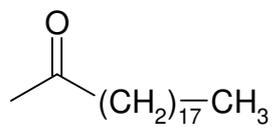
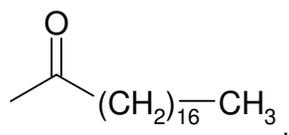
10



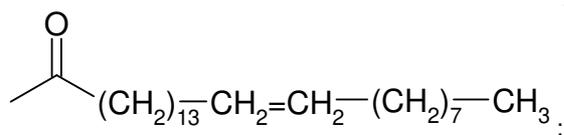
15



20



25



y, en el caso de los restos de ácido graso insaturado, todos sus estereoisómeros.

Incluso más preferiblemente, los restos de ácido graso se seleccionan entre el grupo compuesto por miristoílo (que se corresponde con el ácido mirístico), oleoílo (que se corresponde con el ácido oleico), palmitoílo (que se corresponde con el ácido palmítico), estearoílo (que se corresponde con el ácido esteárico), margaroílo (que se corresponde con el ácido margárico), araquidoílo (que se corresponde con el ácido aráquico o araquídico), behenoílo (que se corresponde con el ácido behénico), erucoílo (que se corresponde con el ácido erúcido), linoleoílo (que se corresponde con el ácido linoleico) y linolenoílo (que se corresponde con el ácido linolénico).

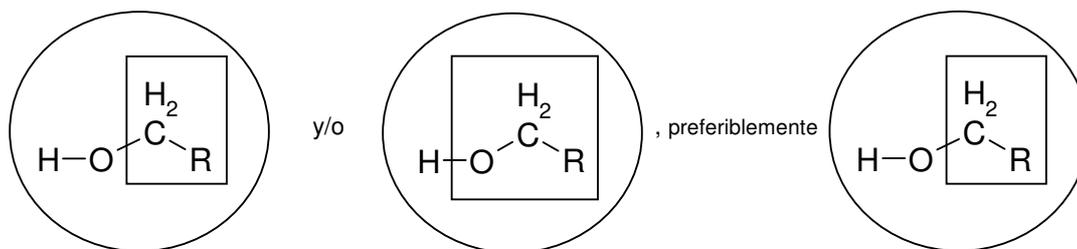
Incluso más preferiblemente, los restos de ácidos grasos se seleccionan entre el grupo compuesto por miristoílo, oleoílo, palmitoílo y estearoílo.

Incluso más preferiblemente, los restos de ácido graso se seleccionan entre el grupo compuesto por miristoílo, palmitoílo y estearoílo.  
El resto de ácido graso es, en especial, preferiblemente miristoílo.

Un resto de ácido graso en el contexto de la presente invención preferiblemente es un resto que deriva de un alcohol graso o puede derivar de un alcohol graso. Más preferiblemente, un resto de alcohol graso es un alcohol graso, preferiblemente un alcohol graso como se define anteriormente, que se une químicamente a otro resto, por ejemplo, esterificado con otro resto, que es parte de dicho compuesto lipófilo y/o anfipático.

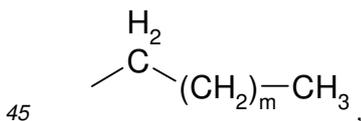
El significado del término alcohol graso es bien conocido en la técnica y preferiblemente se entenderá en este documento en su contexto más amplio. Más preferiblemente, un alcohol graso en el contexto de la presente invención es un ácido carboxílico alifático saturado o (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, con 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 alifático saturado o una, dos, tres o cuatro veces (etilénicamente) insaturado, ramificado o no ramificado, preferiblemente no ramificado, con 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, con 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, estos alcoholes grasos derivan, pueden derivarse o pueden obtenerse a partir del correspondiente alcohol, por ejemplo, mediante una reducción del correspondiente ácido graso.

Por tanto, el resto de alcohol graso según la invención preferiblemente es una de las estructuras proporcionadas en los recuadros que aparecen a continuación, donde las estructuras en los círculos constituyen el alcohol graso en su totalidad:

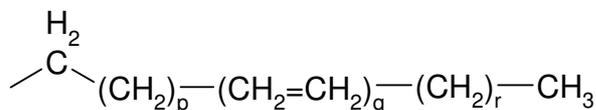


Por tanto, en especial, preferiblemente un resto de alcohol graso según la invención es el resto alquilo o el residuo alquilo del alcohol graso correspondiente.

Incluso más preferido, los restos de alcohol graso se seleccionan entre las fórmulas siguientes:



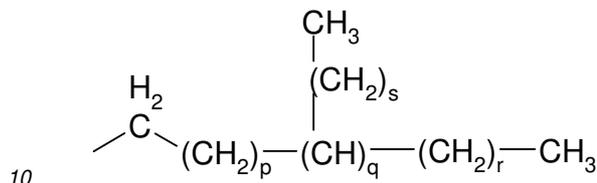
donde m es de 2 a 33, más preferiblemente de 4 a 28 e incluso más preferiblemente de 6 a 23;



donde

p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 13,  
q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

5 r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,  
preferiblemente a condición de que la suma de p y r sea de 4 a 30, más preferiblemente de 5 a 25, incluso más  
preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q y r sea de 5 a 30, más  
preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23 y especialmente de 11 a 21;

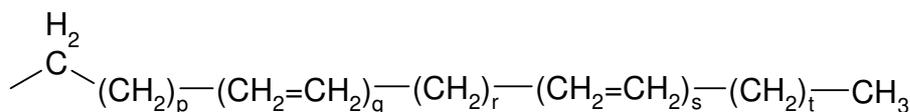


donde

p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 13,  
q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

15 r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8, y  
s es de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 15, incluso más preferiblemente de 1 a 10 y especialmente de 1 a 5,  
preferiblemente a condición de que la suma de p, r y s sea de 4 a 30, más preferiblemente de 5 a 25, incluso más  
preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q, r y s sea de 5 a 30,  
20 más preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23 y especialmente de 11 a 21;

y/o



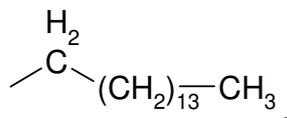
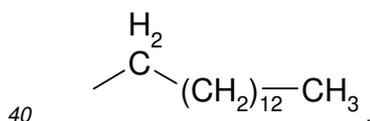
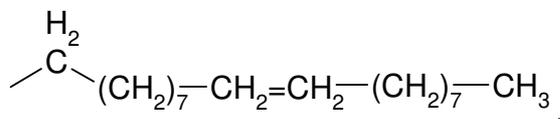
donde

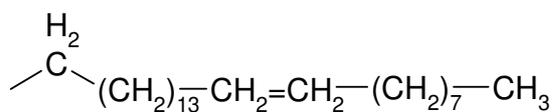
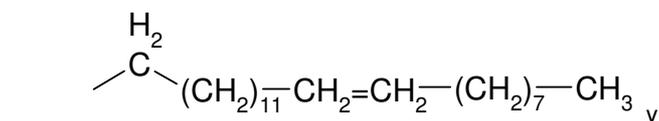
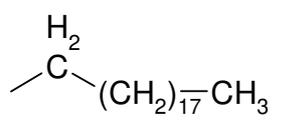
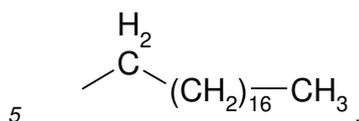
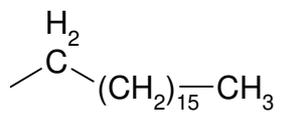
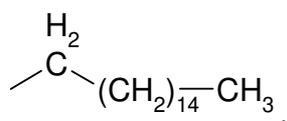
p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 15, incluso más preferiblemente de 6 a 12 y especialmente 6, 7 u 8,  
q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

30 r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 12, y  
s es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,  
t es de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 15, incluso más preferiblemente de 1 a 10, incluso más preferiblemente  
de 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8,

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

Incluso más preferiblemente, los restos de alcohol graso se seleccionan entre el grupo de:





15 Incluso más preferiblemente, los restos de alcohol graso se seleccionan independientemente entre los restos alquilo de los alcoholes grasos del grupo compuesto por alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margárico, alcohol aráquico, alcohol behénico, alcohol erúxico, alcohol linólico y alcohol linolénico.

20 [3] Las composiciones preferidas son según se reivindica, donde al menos uno de los compuestos lipófilos y/o anfipáticos según b) comprenden un resto hidrófilo y, especialmente donde al menos uno de los compuestos anfipáticos según b) comprende un resto hidrófilo. El experto en la materia conoce restos hidrófilos adecuados.

25 [4] Las composiciones preferidas son según se reivindica y especialmente como se describe en el párrafo [3], donde el resto hidrófilo comprende un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo y/o un resto sulfatidilo, y/o una de sus sales, o más preferiblemente es un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo y/o un resto sulfatidilo, y/o una de sus sales.

30 [5] Las composiciones preferidas son según se reivindica y especialmente como se describe en los párrafos [3] y [4], donde el resto hidrófilo comprende un resto fosfoetanolamina, un resto fosfatidilcolina, un resto fosfatidilglicerol y/o un resto sulfatidilglicerol, y/o una de sus sales, o más preferiblemente es un resto fosfoetanolamina, un resto fosfatidilcolina, un resto fosfatidilglicerol y/o un resto sulfatidilglicerol y especialmente un resto de fosfatidilglicerol, y/o una de sus sales.

35 Con respecto a sus sales, puede presentarse un resto hidrófilo básico 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 del ácido en un solvente inerte como etanol y, a continuación, concentrando mediante evaporación. Los ácidos adecuados para estas sales son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. Por tanto, pueden  
40 utilizarse ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico y ácido sulfámico, y, además, ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido

láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenomonosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido laurilsulfúrico. Alternativamente, un resto de ácido hidrófilo puede estar presente como una sal, como por ejemplo, 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 especialmente preferidas las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio de los restos de ácidos hidrófilos. También se prefieren las sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil o diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol o diisopropanolamonio, sales ciclohexil y dicitclohexilamonio, sales dibenciletildiamonio, y también, por ejemplo, sales con arginina o lisina.

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.

[6] Las composiciones preferidas son según se reivindica y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [3], [4] y/o los párrafos relacionados, donde el al menos un compuesto lipófilo según b) comprende uno o más compuestos seleccionados entre aceites naturales y aceites sintéticos, y sus mezclas, y son especialmente preferidas las composiciones según se reivindica y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [3], [4] y/o los párrafos relacionados, donde el al menos un compuesto anfipático según b) comprende uno o más compuestos seleccionados entre lípidos anfipáticos que preferiblemente tienen grupos fosfatidilpolioles o sulfatidilpolioles como la parte hidrófila y sus derivados, sales y/o alcoholatos y, más preferiblemente, sus sales.

El experto en la materia conoce los compuestos lipófilos y, especialmente, los aceites naturales y/o sintéticos. Se reivindican aceites naturales y/o sintéticos con un peso molar en el intervalo de 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente de 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente de 700 g/mol a 900 g/mol. Preferiblemente, los aceites naturales y/o sintéticos son líquidos aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y, especialmente son líquidos en condiciones fisiológicas y/o a temperaturas fisiológicas (aproximadamente 37 °C). Por tanto, el punto de fusión de dichos aceites naturales y/o sintéticos, y preferiblemente también de sus mezclas, es de +20 °C o inferior, preferiblemente +10 °C o inferior e incluso más preferiblemente 0 °C o inferior. No obstante, típicamente es suficiente un punto de fusión por debajo de los valores proporcionados anteriormente, aunque 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.

Entre los compuestos lipófilos preferidos que son aceites naturales y/o sintéticos se incluyen, pero sin limitaciones

- i) mono, di, tri o poliésteres de ácido graso de mono, di, tri y polioles,
  - ii) diéster de ácido graso de di, tri o polioles,
  - iii) triéster de ácido graso de tri o polioles y/o
  - iv) mono, di, tri o poliésteres de ácido graso de mono, di, tri y polioles,
  - v) diéter de alcohol graso de di, tri o polioles,
  - vi) triéter de alcohol graso de tri o polioles,
- y preferiblemente también sus mezclas.

Son especialmente preferidos a este respecto los diésteres de ácido graso de dioles y/o los triésteres de ácido graso de trioles, donde los ácidos grasos o los restos de ácido graso preferiblemente son según se define en este documento y/o donde los dioles y trioles preferiblemente son según se define en este documento.

Son incluso más preferidos los aceites naturales y/o sintéticos que son triésteres de ácido graso de trioles, donde el resto de ácido graso es como se describe en este documento y/o el resto triol es un resto glicerol como se describe en este documento.

Preferiblemente, dichos aceites naturales y/o sintéticos y especialmente los triésteres de ácido graso de trioles no comprenden un resto hidrófilo como se describe en este documento.

Los ejemplos preferidos de aceites naturales se seleccionan entre aceites vegetales y, más preferiblemente, se seleccionan entre aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de oliva, y sus mezclas.

Los ejemplos preferidos de aceites sintéticos se seleccionan entre aceites farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en la Farmacopea, y más preferiblemente se seleccionan entre triglicéridos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente triglicéridos de cadena de tamaño medio, tal como Miglyoles<sup>®</sup>, preferiblemente Miglyol<sup>®</sup> 810, Miglyol<sup>®</sup> 812, Miglyol<sup>®</sup> 818, Miglyol<sup>®</sup> 829 y Miglyol<sup>®</sup> 840 y, especialmente, Miglyol<sup>®</sup> 812, y sus mezclas.

Estos Miglyoles se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por triglicéridos de caprílico/cáprico (Miglyol<sup>®</sup> 810, Miglyol<sup>®</sup> 812), triglicéridos de caprílico/cáprico/linoleico (Miglyol<sup>®</sup> 818), triglicéridos de

caprílico/cáprico/succínico (Miglyol® 829) y dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Miglyol® 840 y más preferiblemente seleccionado entre triglicéridos de caprílico/cáprico (Miglyol® 810, Miglyol® 812), triglicéridos de caprílico/cáprico/linoleico (Miglyol® 818), triglicéridos de caprílico/cáprico/succínico (Miglyol® 829).

- 5 No obstante, todos los triacilglicéridos o triésteres de ácido graso de trioles que son farmacéuticamente aceptables y tienen un punto de fusión dentro de los intervalos proporcionados en este documento se consideran compuestos lipófilos adecuados según la invención.

[7] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados que comprende

- 10 a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 20 al 60 % y especialmente del 20 al 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido o un oligopéptido cíclico como se describe en este documento, teniendo dicho  
15 oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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,  
20 b) del 10 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 40 al 80 % y especialmente del 60 al 80 % de al menos un compuesto lipófilo seleccionado entre aceites naturales y aceites sintéticos y sus mezclas, preferiblemente aceites naturales y/o aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, y especialmente triésteres de ácido graso de trioles, donde el resto de ácido graso es como se describe en este documento y el resto triol es un resto glicerol como se describe en este documento y, opcionalmente  
25 c) del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 %, más preferiblemente del 0 al 10 % y especialmente del 0,01 al 5 % de agua,  
a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente del 95 al 99,9 % y especialmente del 98 al 99,9 % de la composición total.

A este respecto se describen oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos que comprenden la secuencia Arg-Gly-Asp.

- 30 Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [7] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprende

- 35 a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 20 al 60 % y especialmente del 20 al 40 % de un oligopéptido cíclico seleccionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) y sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, y seleccionado preferiblemente entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente con una hidrosolubilidad a 20 °C de 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  
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) del 10 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 40 al 80 % y especialmente del 60 al 80 % de al menos un compuesto lipófilo seleccionado entre aceites naturales y aceites sintéticos y sus mezclas, preferiblemente aceites naturales y/o aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, y especialmente triésteres de ácido graso de trioles, donde el resto de ácido graso es como se describe en este documento y el resto triol es un resto glicerol como se describe en este documento y, opcionalmente  
45 c) del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 %, más preferiblemente del 0 al 10 % y especialmente del 0,01 al 5 % de agua,  
a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente del 95 al 99,9 % y especialmente del 98 al 99,9 % de la composición total.

- 55 Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [7] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprende

- a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 20 al 60 % y especialmente del 20 al 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),  
60 b) del 10 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 40 al 80 % y especialmente del 60 al 80 % de al menos un compuesto lipófilo seleccionado entre aceites naturales y aceites sintéticos y sus mezclas, preferiblemente aceites naturales y/o aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, y especialmente triésteres de ácido graso de trioles, donde el resto de ácido graso es como se describe en este documento y el resto triol es un resto glicerol como se describe en este documento y, opcionalmente

c) del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 %, más preferiblemente del 0 al 10 % y especialmente del 0,01 al 5 % de agua,

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

Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [7] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprende

a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 20 al 60 % y especialmente del 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 hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 10 al 90 %, preferiblemente del 20 al 80 %, más preferiblemente del 40 al 80 % y especialmente del 60 al 80 % de al menos un compuesto lipófilo seleccionado entre aceites naturales y aceites sintéticos y sus mezclas, preferiblemente aceites naturales y/o aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, y especialmente triésteres de ácido graso de trioles, donde el resto de ácido graso es como se describe en este documento y el resto triol es un resto glicerol como se describe en este documento y, opcionalmente

c) del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 %, más preferiblemente del 0 al 10 % y especialmente del 0,01 al 5 % de agua,

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

Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [7] y, preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprenden

a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 15 al 80 %, preferiblemente del 15 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 50 % y especialmente del 20 al 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos uno oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe en este documento, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 30 %, más preferiblemente del 0,01 al 15 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 5% y especialmente del 0,1 al 5 %, de uno o más compuestos anfipáticos

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

a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente del 95 al 99,9 % de la composición total.

El experto en la materia conoce compuestos anfipáticos y especialmente lípidos anfipáticos. Los compuestos anfipáticos en el contexto de la presente invención comprenden preferiblemente una o más partes lipófilas y una o más partes hidrófilas. Se prefieren compuestos anfipáticos y especialmente lípidos anfipáticos con un peso molecular en el intervalo de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente de 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente de 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente de 700 g/mol a 900 g/mol. Preferiblemente, los lípidos anfipáticos 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 lipófila, y/o un mono, di, tri o polioliol, preferiblemente un diol o triol, preferiblemente como parte de la parte hidrófila. Preferiblemente, dicho mono, di, tri o polioliol, preferiblemente un diol o triol, comprende adicionalmente un resto hidrófilo como se describe en este documento. Más preferiblemente, los lípidos anfipáticos en el contexto de la presente invención comprenden al menos uno o dos restos de ácido graso, preferiblemente como parte de la parte lipófila, y/o un triol, preferiblemente glicerol, preferiblemente como parte de la parte hidrófila. Por tanto, se prefieren lípidos anfipáticos con restos fosfatidilpolioliol o sulfatidilpolioliol como la parte hidrófila, y sus derivados, sales y/o alcoholatos y más preferiblemente sus sales. Incluso son más preferidos los lípidos anfipáticos con restos fosfatidilglicerol o sulfatidilglicerol como la parte hidrófila, y sus derivados, sales y/o alcoholatos y más preferiblemente sus sales.

Por tanto, son incluso más preferidos los lípidos anfipáticos que tienen  
 α) restos de fosfatidilglicerol o sulfatidilglicerol, preferiblemente como la parte hidrófila, y  
 β) uno o más, preferiblemente dos restos de ácido graso, preferiblemente como la parte hidrófila,  
 y sus derivados, sales y/o alcoholatos y más preferiblemente sus sales.

5 Preferiblemente, los compuestos anfipáticos según b) pueden seleccionarse entre el grupo compuesto por:  
 monoésteres de ácido graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 diésteres de ácido graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 y sus sales y alcoholatos;  
 10 triésteres de ácido graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 poliésteres de ácido graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 monoésteres de ácido graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 diésteres de ácido graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 y sus sales y alcoholatos;  
 15 triésteres de ácido graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 poliésteres de ácido graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos.

Preferiblemente de forma alternativa, los compuestos anfipáticos según b) pueden seleccionarse entre el grupo  
 compuesto por:  
 20 monoésteres de alcohol graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 diésteres de alcohol graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 y sus sales y alcoholatos;  
 triésteres de alcohol graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 poliésteres de alcohol graso de fosfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 25 monoésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 diésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 y sus sales y alcoholatos;  
 triésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos;  
 poliésteres de alcohol graso de sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y alcoholatos.

30 Los fosfatidilpolioles según la invención comprenden preferiblemente mono y pirofosfatidilpolioles, incluidos, pero  
 sin limitaciones, monofosfatidilpolioles, difosfatidilpolioles, trifosfatidilpolioles, tetrafosfatidilpolioles y  
 polifosfatidilpolioles superiores. Preferiblemente, los fosfatidilpolioles según la invención se seleccionan entre  
 monofosfatidilpolioles, difosfatidilpolioles y trifosfatidilpolioles, y/o sus sales.

35 Los sulfatidilpolioles según la invención comprenden preferiblemente mono y piro-sulfatidilpolioles, incluidos, pero  
 sin limitaciones, monosulfatidilpolioles, disulfatidilpolioles, trisulfatidilpolioles, tetrasulfatidilpolioles y  
 polisulfatidilpolioles superiores. Preferiblemente, los sulfatidilpolioles según la invención se seleccionan entre  
 monosulfatidilpolioles, disulfatidilpolioles y trisulfatidilpolioles, y/o sus sales.

40 Se prefieren para su uso según la invención fosfatidilpolioles y/o sulfatidilpolioles, donde la subestructura polioli en  
 ellos, deriva o se selecciona preferiblemente entre dioles, trioles, tetraoles, pentaoles y hexaoles, que incluyen, pero  
 sin limitaciones, glicol, propanodioles, que incluyen, pero sin limitaciones, propano-1,3-diol y propano-1,2-diol,  
 45 dietilenglicol, glicerol, butanodioles, que incluyen, pero sin limitaciones, butano-1,2-diol; butano-1,3-diol, butano-1,4-  
 diol, butano-2,2-diol, butano-2,3-diol, butanotrioles, que incluyen, pero sin limitaciones 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 sin limitaciones eritritol y treitol.

50 Son más preferidos para su uso según la invención los fosfatidilpolioles y/o sulfatidilpolioles, donde la subestructura  
 polioli en ellos deriva o se selecciona preferiblemente a partir de dioles, trioles o tetroles, y se selecciona  
 especialmente a partir de trioles, preferiblemente trioles como se describe anteriormente.

En general, se prefieren los ésteres de ácido graso de polioles sobre los éteres de alcohol graso de polioles.

55 [10] Preferiblemente, los fosfatidil o sulfatidilpolioles se seleccionan entre  
 a) polifosfatidilglicerol, trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol y monofosfatidilglicerol,  
 y/o  
 b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol,  
 y/o sus sales.

60 Más preferiblemente, los fosfatidil o sulfatidilpolioles se seleccionan entre  
 a) trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, monofosfatidilglicerol, especialmente monofosfatidilglicerol y/o  
 b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol, especialmente mono-  
 sulfatidilglicerol,

y/o sus sales.

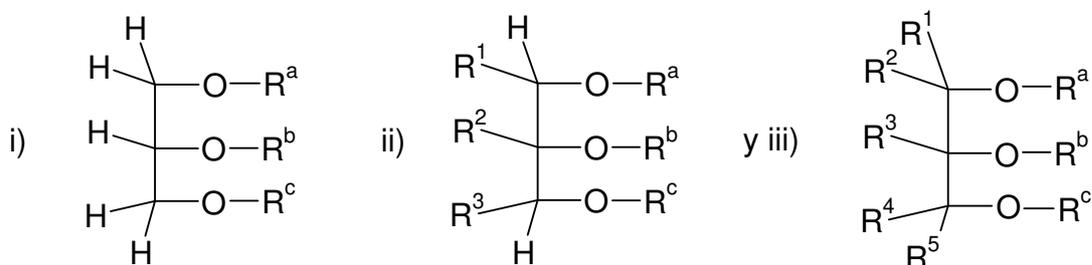
Si no se menciona explícitamente otra cosa, preferiblemente se prefieren también monofosfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol denominados también fosfatidilglicerol y sulfatidilglicerol, respectivamente.

5 En especial, preferiblemente los ácidos grasos se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo compuesto por ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margárico, ácido aráquico o araquídico, ácido behénico, ácido erúcico, ácido linoleico y ácido linolénico. Incluso más preferiblemente, los ácidos grasos se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo compuesto por ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico.

10 Por tanto, en los ésteres de ácido graso que comprenden más de un ácido graso, los ácidos grasos pueden ser todos el mismo o diferentes. Por ejemplo, en un diéster de ácido graso, ambos restos de ácido graso pueden ser el mismo, por ejemplo ambos oleoílo o ambos palmitoílo, o diferentes por ejemplo, uno oleoílo y otro palmitoílo. Alternativamente, los diésteres o triésteres de ácido graso pueden comprender dos o más restos de ácido graso diferentes en una mezcla, por ejemplo, una mezcla estadística.

15 Por tanto, los compuestos anfipáticos preferidos según la invención se seleccionan preferiblemente entre una o más de las siguientes fórmulas:

20

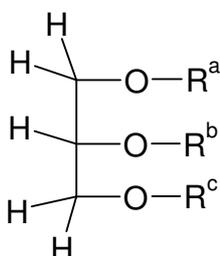


donde

- 25 a)  $R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de H, metilo, etilo y restos hidrófilos, más preferiblemente a partir de H, metilo y etilo; preferiblemente a condición de que solo uno o dos de  $R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  sean distintos de H y más preferiblemente de que solo uno de  $R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  sea distinto de H;
- 30 b)  $R^a, R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de H y  $R^6$ , donde cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por i) restos de ácido graso y restos de alcohol graso, preferiblemente restos de ácido graso y restos de alcohol graso como se describe en este documento y, especialmente, restos de ácido graso como se describe en este documento, y ii) restos hidrófilos, preferiblemente restos hidrófilos como se describe en este documento;
- 35 a 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 los  $R^a, R^b$  y  $R^c$  sean  $R^6$ , y con la condición adicional de que solo uno o dos, preferiblemente solo uno de  $R^6$  sea un resto hidrófilo; y sus sales y/o estereoisómeros y más preferiblemente sus sales.

Por tanto, los compuestos anfipáticos más preferidos según la invención se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula:

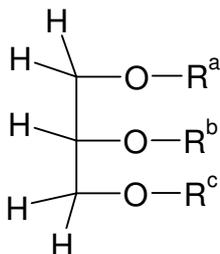
40



donde

- 45  $R^a, R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de H y  $R^6$ , donde cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

- i) restos de ácido graso y restos de alcohol graso, preferiblemente restos de ácido graso y restos de alcohol graso como se describe en este documento, preferiblemente restos de ácido graso como se describe en este documento, y
- ii) restos hidrófilos, preferiblemente restos hidrófilos como se describe en este documento;
- 5 a 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 los  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  sean  $R^6$ ,  
y con la condición adicional de que solo uno o dos, preferiblemente solo uno de  $R^6$  sea un resto hidrófilo, y sus sales y/o estereoisómeros y más preferiblemente sus sales.
- 10 Por tanto, los compuestos anfipáticos incluso más preferidos según la invención se seleccionan preferiblemente a partir de la siguiente fórmula:



15 donde

- a) tanto  $R^a$  como  $R^b$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de restos de ácido y restos de alcohol graso, preferiblemente restos de ácido graso y restos de alcohol graso como se describe en este documento y especialmente restos de ácido graso como se describe en este documento, y  $R^c$  es un resto hidrófilo, preferiblemente un resto hidrófilo como se describe en este documento,
- 20 b) tanto  $R^a$  como  $R^c$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de restos de ácido y restos de alcohol graso, preferiblemente restos de ácido graso y restos de alcohol graso como se describe en este documento y especialmente restos de ácido graso como se describe en este documento, y  $R^b$  es un resto hidrófilo, preferiblemente un resto hidrófilo como se describe en este documento, o
- 25 c) tanto  $R^b$  como  $R^c$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de restos de ácido y restos de alcohol graso, preferiblemente restos de ácido graso y restos de alcohol graso como se describe en este documento, y  $R^a$  es un resto hidrófilo, preferiblemente un resto hidrófilo como se describe en este documento y sus sales y/o estereoisómeros y más preferiblemente sus sales.

Con respecto a  $R^a$ ,  $R^b$  y/o  $R^c$ , los restos hidrófilos se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por:

- 30 i)  $-\text{PO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{PO}_3\text{K}$ ,  $-\text{PO}_3^-$ ;  
 ii)  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{Na}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3^-$   
 iii)  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{SO}_3\text{K}$ ,  $-\text{SO}_3^-$ ;  
 iv)  $-(\text{SO}_2\text{-O})_w\text{-SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{SO}_2\text{-O})_w\text{-SO}_3\text{Na}$ ,  $-(\text{SO}_2\text{-O})_w\text{-SO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{SO}_2\text{-O})_w\text{-SO}_3^-$   
 v)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-ONa}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OK}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ ,  
 35  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_3^+$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_3)_3^+$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{Na}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-PO}_3^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{Na}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-PO}_3^-$   
 vi)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(PO}_2\text{-O)}_x\text{-PO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(PO}_2\text{-O)}_x\text{-PO}_3\text{Na}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(PO}_2\text{-O)}_x\text{-PO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(PO}_2\text{-O)}_x\text{-PO}_3^-$ ,  
 40 vii)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(SO}_2\text{-O)}_y\text{-SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(SO}_2\text{-O)}_y\text{-SO}_3\text{Na}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(SO}_2\text{-O)}_y\text{-SO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(SO}_2\text{-O)}_y\text{-SO}_3^-$ ,  
 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 e  
 45 y es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2;

y/o

- y) un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo, un resto fosfatidilcolina, un sulfatidilo y un resto sulfatidilcolina;  
 y una sal u otra sal de los mismos.

50 Con respecto a  $R^a$ ,  $R^b$  y/o  $R^c$  los restos hidrófilos se seleccionan incluso más preferiblemente entre el grupo compuesto por:

- i)  $-\text{PO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{PO}_3\text{K}$ ,  $-\text{PO}_3^-$ ;  
 ii)  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{Na}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3\text{K}$ ,  $-(\text{PO}_2\text{-O})_v\text{-PO}_3^-$   
 55 iii)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-ONa}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OK}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ ,

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

donde

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

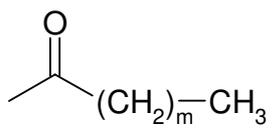
v es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente 1 o 2,

y/o

iv) un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo, un resto fosfatidilcolina, un sulfatidilo y un resto  
 10 sufatidilcolina;

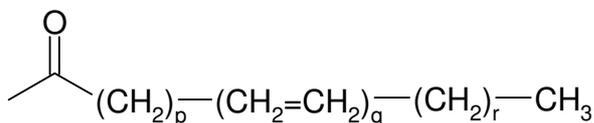
y una sal u otra sal de los mismos.

Con respecto a  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y/o  $\text{R}^c$ , los restos de ácido graso se seleccionan preferiblemente entre el grupo de:



15

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



20 donde

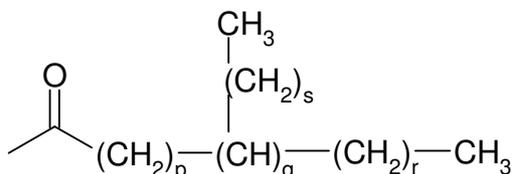
p es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 13,

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

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

preferiblemente a condición de que la suma de p y r sea de 4 a 30, más preferiblemente de 5 a 25, incluso más

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



30 donde

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

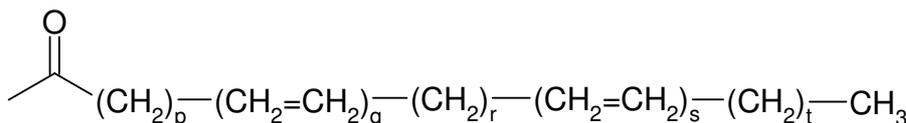
q es de 0 a 6, más preferiblemente de 1 a 5, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y especialmente 1, 2 o 3,

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

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

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

y/o



40

donde

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

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

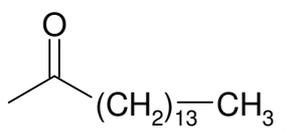
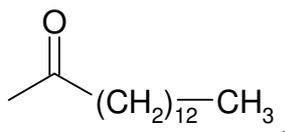
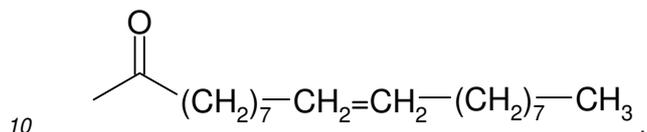
45 r es de 1 a 20, más preferiblemente de 3 a 18, incluso más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 6 a 12, y

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

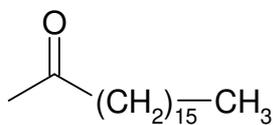
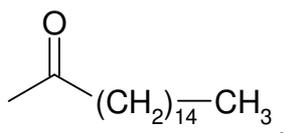
t es de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 15, incluso más preferiblemente de 1 a 10, incluso más preferiblemente de 3 a 8 y especialmente 4, 5, 6, 7 u 8, preferiblemente a condición de que la suma de p, r y t sea de 4 a 30, más preferiblemente de 6 a 25, incluso más preferiblemente de 8 a 22 y especialmente de 10 a 20 y/o a condición de que la suma de p, q, r, s y t sea de 5 a 30, más preferiblemente de 7 a 25, incluso más preferiblemente de 9 a 23 y especialmente de 11 a 21.

5

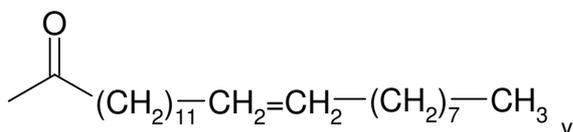
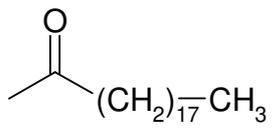
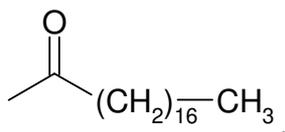
Con respecto a R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y/o R<sup>c</sup>, los restos de ácido graso se seleccionan incluso más preferiblemente entre el grupo de:



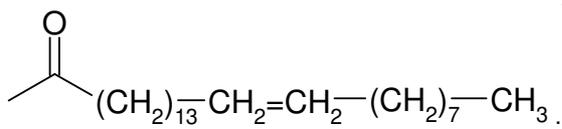
15



20



25



y, en el caso de los restos de ácido graso insaturado, todos sus estereoisómeros.

Con respecto a R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y/o R<sup>c</sup>, los restos de ácido graso se seleccionan incluso más preferiblemente entre el grupo de:

los restos de ácido graso se seleccionan entre el grupo compuestos por miristoílo, oleoílo, palmitoílo (que se corresponde con ácido palmítico), estearoílo, margarólo, araquidoílo, behenoílo, erucoílo, linoleoílo y linoleñoílo.

5 Con respecto a R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y/o R<sup>c</sup>, los restos de ácido graso se seleccionan entre el grupo compuesto por miristoílo, oleoílo, palmitoílo y estearoílo.

Los compuestos anfipáticos especialmente preferidos según la invención se seleccionan preferiblemente entre  
 10 dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG),  
 dioleoilglicerofosfocolina (DOPC); dipalmitoilglicerofosfoglicerol (DPPG), diestearoilglicerofosfoetanolamina (DSPE),  
 fosfatidilcolina de huevo (EPC) y fosfatidilcolina de soja (SPC), más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG);  
 dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilglicerofosfocolina (DOPC),  
 dipalmitoilglicerofosfoglicerol (DPPG); incluso más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG);  
 15 dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dipalmitoilglicerofosfoglicerol (DPPG); incluso  
 más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG) y dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) y especialmente  
 dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG);  
 y/o sus sales, preferiblemente las sales descritas en este documento, y especialmente sus sales alcalinas y/o de  
 amonio. También se prefieren las mezclas de dichos compuestos anfipáticos y/o sus sales, preferiblemente  
 20 incluidas las mezclas de diferentes sales del mismo compuesto y mezclas de diferentes sales de compuestos  
 diferentes.

Los compuestos anfipáticos según la invención alternativamente preferidos son compuestos anfipáticos que  
 comprenden dos ácidos grasos diferentes, ácidos grasos como se describen en este documento. Más  
 preferiblemente, estos compuestos anfipáticos se seleccionan entre

25 miristoilestearoilfosfatidilcolina (MSPC),  
 miristoilpalmitoilfosfatidilcolina (MPPC),  
 miristoiloleoilfosfatidilcolina (MOPC),  
 palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC),  
 palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC),  
 estearoiloleoilfosfatidilcolina (SOPC),

30 miristoilestearoilfosfatidilglicerol (MSPG),  
 miristoiloleoilfosfatidilglicerol (MOPG),  
 miristoilpalmitoilfosfatidilglicerol (MPPG),  
 palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG),  
 35 palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG),  
 estearoiloleoilfosfatidilglicerol (SOPG),

40 miristoilestearoilglicerofosfocolina (MSPC),  
 miristoiloleoilglicerofosfocolina (MOPC),  
 miristoilpalmitoilglicerofosfocolina (MPPC),  
 palmitoilestearoilglicerofosfocolina (PSPC),  
 palmitoiloleoilglicerofosfocolina (POPC),  
 estearoiloleoilglicerofosfocolina (SOPC),

45 miristoilestearoilglicerofosfoetanolamina (MSPE),  
 miristoiloleoilglicerofosfoetanolamina (MOPE),  
 miristoilpalmitoilglicerofosfoetanolamina (MPPE),  
 palmitoilestearoilglicerofosfoetanolamina (PSPE),  
 palmitoiloleoilglicerofosfoetanolamina (POPE) y  
 50 estearoiloleoilglicerofosfoetanolamina (SOPE);

y/o sus sales, preferiblemente las sales descritas en este documento, y especialmente sus sales alcalinas y/o de  
 amonio. También se prefieren las mezclas de dichos compuestos anfipáticos y/o sus sales, preferiblemente  
 55 incluidas las mezclas de diferentes sales del mismo compuesto y mezclas de diferentes sales de compuestos  
 diferentes.

Los compuestos anfipáticos especialmente preferidos y/o sus sales según la invención pueden también definirse  
 preferiblemente mediante sus números de Chemical Abstracts (números de registro CAS):

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

DMPC: 18194-24-6

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

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.

Los compuestos anfipáticos especialmente preferidos y/o sus sales según la invención pueden también definirse preferiblemente mediante sus números de Chemical Abstracts (números de registro CAS):

- 5 DOPG (sal de sodio): 67254-28-8 y/o  
DMPG (sal de sodio): 67232-80-8

10 Desde un punto de vista toxicológico, pueden preferirse los compuestos anfipáticos sin carga o cargados negativamente por encima de los compuestos anfipáticos cargados positivamente (Recent advances in tumor vasculature targeting using liposomal drug delivery systems Amr S Abu Lila, Tatsuhiro Ishida, Hiroshi Kiwada, Expert Opinion on Drug Delivery, DOI 10.1517/17425240903289928.

Entre los ejemplos de compuestos anfipáticos cargados negativamente se incluyen, pero sin limitaciones:

- 15 dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG)  
dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG)  
diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG)  
dipalmitoilglicerofosfoglicerol (DPPG).

Entre los ejemplos de compuestos anfipáticos neutros se incluyen, pero sin limitaciones:

- 20 diestearoilglicerofosfoetanolamina (DSPE).

Entre los ejemplos de compuestos anfipáticos cargados positivamente se incluyen, pero sin limitaciones:

- 25 dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC)  
dioleoilglicerofosfocolina (DOPC)  
fosfatidilcolina de soja (SPC).

Un compuesto anfipático preferido según la invención y/o para su uso según la invención es dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG) y/o su sal de sodio, preferiblemente según se define mediante el número de registro CAS 67254-28-8.

30 Un compuesto anfipático especialmente preferido según la invención y/o para su uso según la invención es dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) y/o su sal de sodio, preferiblemente como se define mediante el número de registro CAS 67232-80-8.

35 [8] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [7] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados con estos, que comprende

- a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 12 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 40 % y especialmente del 20 al 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido o un oligopéptido cíclico como se describe en este documento, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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,  
40 b) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 40 %, más preferiblemente del 0,01 al 20 %, incluso más preferiblemente del 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 5 % y especialmente del 0,1 al 10 % o del 0,1 al 5 % de uno o más compuestos anfipáticos, preferiblemente uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento y  
45 c) del 10 al 94,99 %, preferiblemente del 30 al 89,99 %, más preferiblemente del 40 al 84,99 %, incluso más preferiblemente del 60 al 79,99 % y especialmente del 60 al 79,9 de agua,  
50 a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente del 95 al 99,9 % y especialmente del 98 al 99,9 % de la composición total.

55 Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [8] y, preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprenden

- a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 15 al 80 %, preferiblemente del 15 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 50 % y especialmente del 20 al 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe en este documento,  
60 teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 30 %, más preferiblemente del 0,01 al 15 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 5% y especialmente del 0,1 al 5 %, de uno o más compuestos anfipáticos

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

a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente del 95 al 99,9 % de la composición total.

A este respecto se describen oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos que comprenden la subsecuencia Arg-Gly-Asp.

Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [8] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprende

a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 12 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 40 % y especialmente del 20 al 40 % de un oligopéptido cíclico seleccionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) y sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, y seleccionado preferiblemente entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y los solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente con una hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 40 %, más preferiblemente del 0,01 al 20 %, incluso más preferiblemente del 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 5 % y especialmente del 0,1 al 10 % o del 0,1 al 5 % de uno o más compuestos anfipáticos, preferiblemente uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento y

c) del 10 al 94,99 %, preferiblemente del 30 al 89,99 %, más preferiblemente del 40 al 84,99 %, incluso más preferiblemente del 60 al 79,99 % y especialmente del 60 al 79,9 de agua,

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

Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [6] o [1] a [8] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, que comprende

a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 12 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 40 % y especialmente del 20 al 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 hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 40 %, más preferiblemente del 0,01 al 20 %, incluso más preferiblemente del 0,01 a 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 5 % y especialmente del 0,1 al 10 % o del 0,1 al 5 % de uno o más compuestos anfipáticos, preferiblemente uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento y

c) del 10 al 94,99 %, preferiblemente del 30 al 89,99 %, más preferiblemente del 40 al 84,99 %, incluso más preferiblemente del 60 al 79,99 % y especialmente del 60 al 79,9 de agua,

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

[9] Alternativamente se prefiere una composición que comprende

a) del 12 al 90 %, preferiblemente del 12 al 60 %, más preferiblemente del 15 al 40 % y especialmente del 20 al 40 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido o un oligopéptido cíclico como se describe en este documento, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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) del 0,01 al 60 %, preferiblemente del 0,01 al 40 %, más preferiblemente del 0,01 al 20 %, incluso más preferiblemente del 0,01 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del

0,05 al 5 % y especialmente del 0,1 al 10 % o del 0,1 al 5 % de uno o más compuestos anfipáticos, seleccionados entre

b1) mono, di o poliésteres de ácido graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos, y

b2) mono, di o poliésteres de alcohol graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos,

- 5 c) del 10 al 94,99 %, preferiblemente del 30 al 89,99 %, más preferiblemente del 40 al 84,99 %, incluso más preferiblemente del 60 al 79,99 % y especialmente del 60 al 79,9 de agua, preferiblemente a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente del 95 al 99,9 % y especialmente del 98 al 99,9 % de la composición total.

10 Preferiblemente, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe en este documento se selecciona entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhídrido 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), teniendo preferiblemente dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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.

15 Incluso más preferiblemente, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe en este documento se selecciona entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhídrido 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), teniendo preferiblemente dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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.

25 [10] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en los párrafos [6] y/o [9] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, donde los fosfatidil o sulfatidilpolioles se seleccionan entre

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

- 30 b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol, y/o sus sales.

[11] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [10] y preferiblemente también como se describen en los párrafos relacionados, donde

- 35 a) los ácidos grasos se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margárico, ácido aráquico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido linólico y ácido linolénico y

b) los alcoholes grasos se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margárico, alcohol aráquico, alcohol behénico, alcohol erúxico, alcohol linólico y alcohol linolénico,

- 40 c) los restos de ácido graso se seleccionan independientemente entre los restos acilo de los ácidos grasos según a) y/o

d) los restos de alcohol graso se seleccionan independientemente entre los restos alquilo de los alcoholes grasos según b).

45 [12] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [11] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, donde los compuestos anfipáticos y/o los di o poliésteres de ácido graso de polifosfatidilpolioles se seleccionan entre el grupo compuesto por dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, diestearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja, y sus derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables.

55 Una composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [11] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, donde los compuestos anfipáticos y/o los di o poliésteres de ácido graso de polifosfatidilpolioles se seleccionan entre el grupo compuesto por dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, diestearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja, más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol y/o dimiristoilfosfatidilglicerol, y especialmente dimiristoilfosfatidilglicerol,

60 y sus derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables.

Si la composición según la invención comprende compuestos y/o excipientes distintos de a), b) y c), dichos compuestos y/o excipientes se seleccionan preferiblemente entre principios activos adicionales, preferiblemente principios farmacéuticamente activos adicionales y excipientes y/o compuestos auxiliares adicionales, preferiblemente excipientes y/o compuestos auxiliares farmacéuticamente aceptables. En la técnica se conocen los

excipientes y/o compuestos auxiliares y especialmente los excipientes y/o compuestos auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe, CD-ROM Official German Edition, Farmacopea de EE. UU. 29, Farmacopea Europea y/o Deutsches Arzneimittelbuch, preferiblemente en las respectivas versiones actuales o más recientes.

5 Preferiblemente, las composiciones según la invención no comprenden principios activos distintos a los oligopéptidos definidos en este documento.

10 Más preferiblemente, las composiciones según la invención no comprenden principios farmacéuticamente activos distintos a los oligopéptidos definidos en este documento.

Entre los excipientes preferidos se incluyen, pero sin limitaciones, agentes de tonicidad y/o conservantes. A este respecto, los conservantes son preferiblemente conservantes antimicrobianos.

15 En la técnica se conocen ejemplos de conservantes, preferiblemente conservantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Swarbrick, Pharmaceutical Technology.

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

20 **Tabla 1** Conservantes utilizados normalmente y sus vías de administración preferidas:

Conservante	Vía de administración preferida
Cloruro de benzalconio	i.m., inhalación, nasal, oftálmica, ótica, tópica
Cloruro de bencetonio	i.m., i.v., oftálmica, ótica
Ácido benzoico	i.m., i.v., irrigación, oral, rectal, tópica, vaginal
Alcohol bencílico	inyecciones, oral, tópica, vaginal
Bronopol	tópica
Butilparabeno	inyecciones, oral, rectal, tópica
Cetrimida	tópica, oftálmica
Clorohexidina	tópica, oftálmica
Clorobutanol	i.m., i.v., s.c., inhalación, nasal, ótica, oftálmica, tópica
Clorocresol	tópica
Cresol	i.m., intradérmica, s.c., tópica
Etilparabeno	oral, tópica
Imidurea	tópica
Metilparabeno	i.m., i.v., s.c., oftálmica, oral, ótica, rectal, tópica, vaginal
Fenol	inyecciones
Fenoxietanol	tópica
Alcohol feniletílico	nasal, oftálmica, ótica
Acetato/borato de fenilmercurio	oftálmica
Nitrato de fenilmercurio	i.m., oftálmica, tópica
Propilparabeno	i.m., i.v., s.c., inhalación, oftálmica, oral, ótica, rectal, tópica, vaginal
Benzoato sódico	dental, i.m., i.v., oral, rectal, tópica
Propionato sódico	oral
Ácido sórbico	oral, tópica
Timerosal	i.m., i.v., s.c., oftálmica, ótica, tópica

25 Los conservantes preferidos, especialmente los conservantes preferidos para formulaciones s.c., se seleccionan entre el grupo compuesto por alcohol bencílico, fenol, cresol y derivados de cresol, por ejemplo, clorocresol, seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por fenol, cresol y clorocresol. Es especialmente preferido el fenol.

30 En la técnica se conocen ejemplos de agentes de tonicidad, preferiblemente agentes de tonicidad farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Swarbrick, Pharmaceutical Technology.

Los agentes de tonicidad preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por sales alcalinas, preferiblemente cloruro sódico y/o cloruro de potasio, cloruro de amonio, glicerol, azúcares, preferiblemente glucosa y/o fructosa, y urea.

35 No obstante, un experto en la materia conoce alternativas adecuadas a los agentes de tonicidad proporcionados anteriormente.

El cloruro sódico (NaCl) es especialmente preferido como agente de tonicidad.

5 Por tanto, en el contexto de la presente invención, el agua según c) de la composición puede sustituirse de manera opcional, parcial o totalmente, por 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 el 0,9 % en peso de NaCl en agua. Más preferiblemente, la composición se hace usando agua (c) y la tonicidad se ajusta mediante la adición de NaCl como excipiente preferido después de que se añadan los compuestos según a) y/o b), si procede.

10 Por tanto, los agentes de tonicidad y/o los conservantes son los excipientes preferidos según d) y especialmente según d2).

15 [13] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [12] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados que comprende d) del 0 al 50 % de uno o más compuestos distintos a a), b) y c), seleccionados entre d1) principios farmacéuticamente activos, d2) excipientes farmacéuticamente aceptables; preferiblemente a condición de que la suma de a), b), c) y d) represente hasta el 80 % o más, preferiblemente el 90 % o más, más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente del 95 al 99,9 % o del 95 al 100 % de la composición total.

25 [14] Composición como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [13] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados que comprende d) del 0 al 10 % de uno o más compuestos distintos a a), b) y c), seleccionados entre excipientes farmacéuticamente aceptables (d2); preferiblemente a condición de que la suma de a), b), c) y d2) y preferiblemente a), b), c) y d) represente hasta el 80 % o más, preferiblemente el 90 % o más, más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente del 95 al 99,9 % o del 95 al 100 % de la composición total.

30 Por tanto, se describe una composición según este documento, que comprende a) uno o más oligopéptidos como se describe en este documento en las cantidades descritas en este documento, b) uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento en las cantidades descritas en este documento, c) agua en las cantidades descritas en este documento y d) uno o más compuestos seleccionados entre d1) del 0 al 20 %, preferiblemente del 0 al 10 % y principios no especial ni esencialmente farmacéuticamente activos distintos a los oligopéptidos según a) y d2) del 0 al 20 %, preferiblemente del 0,01 al 10 %, más preferiblemente del 0,05 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,1 al 10 % y especialmente del 0,1 al 5 % de uno o más, preferiblemente dos o más y especialmente 1, 2 o 3 excipientes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente a condición de que la suma de a), b), c) y d) represente hasta el 80 % o más, preferiblemente el 90 % o más, más preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente del 95 al 99,9 % , incluso más preferiblemente del 98 al 99,9 % y especialmente del 99 al 100 % de la composición total.

45 En especial, preferiblemente las composiciones reivindicadas están compuestas o esencialmente están compuestas de a), b), c) y d).

50 Por tanto, también se describe una composición que comprende, preferiblemente está compuesta esencialmente y especialmente consta:

a) del 12 al 60 % de al menos un oligopéptido como se describe en este documento, más preferiblemente de al menos un oligopéptido cíclico como se describe en este documento y especialmente al menos un oligopéptido cíclico, seleccionado entre el grupo compuesto por ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val),

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

b) del 0,01 al 30 %, preferiblemente del 0,01 al 10 % y especialmente del 0,05 al 5 % de uno o más compuestos anfipáticos, preferiblemente compuestos anfipáticos como se describen en este documento, más preferiblemente seleccionados entre

b1) di o poliésteres de ácido graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles y

60 b2) di o poliésteres de ácido graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos,

c) del 20 al 89,99 % de agua, y opcionalmente

d) del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 20 %, más preferiblemente del 0,001 al 20 %, incluso más preferiblemente del 0,01 al 10 % y especialmente del 0,1 al 5 %, de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados entre

d1) principios farmacéuticamente activos,  
 d2) excipientes farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente seleccionados entre excipientes farmacéuticamente aceptables d2).

5 Preferiblemente, la composición según la presente descripción contiene al menos una parte o una porción del uno o más oligopéptidos como partículas sólidas, preferiblemente partículas sólidas resuspendidas o resuspendibles.

Más preferiblemente, la composición según la presente descripción contiene al menos una parte o una porción del uno o más oligopéptidos como micropartículas sólidas, preferiblemente micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles.

Preferiblemente, la composición según la presente invención contiene al menos una parte o una porción del uno o más oligopéptidos como partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula de menos de 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de menos de 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de menos de 100  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de menos de 50  $\mu\text{m}$ .

Más preferiblemente, la composición según la presente invención contiene al menos una parte o una porción del uno o más oligopéptidos como micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles que tienen un tamaño de partícula de menos de 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de menos de 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de menos de 100  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de menos de 50  $\mu\text{m}$ .

Típicamente, las micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles del uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones tienen un tamaño de partícula de más de 0,001  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de más de 0,01  $\mu\text{m}$  y especialmente de más de 0,1  $\mu\text{m}$ . No obstante, incluso tamaños de partícula menores no son preferiblemente críticos para las composiciones según la invención. Preferiblemente, las composiciones como se describe en este documento contienen solo cantidades menores de micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles del uno o más oligopéptidos con un tamaño de partícula de 0,01  $\mu\text{m}$  o menos, preferiblemente de 0,1  $\mu\text{m}$  o menos, y especialmente de 1  $\mu\text{m}$  o menos. Cantidades menores a este respecto son preferiblemente del 10 % o menos, el 5 % o menos, el 1 % o menos, el 0,1 % o menos, o el 0,01 % o menos, basadas en la cantidad total del uno o más oligopéptidos como se describe en este documento contenidos en dicha composición. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente %p/p.

Preferiblemente, las distribuciones del tamaño de partícula de las micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles del 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  $d(90) = 25-60 \mu\text{m}$ .

De forma alternativa, preferiblemente las distribuciones del tamaño de partícula de las micropartículas sólidas resuspendidas o resuspendibles del 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  $d(90) = 20-30 \mu\text{m}$ .

Por tanto, son especialmente preferidas las composiciones como se describe en este documento, donde el tamaño medio de partícula efectivo del uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones está en el intervalo de 5  $\mu\text{m}$  a 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 5  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 10  $\mu\text{m}$  a 250  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 10  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  e incluso más preferiblemente de 15  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , y especialmente de 20  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

Por tanto, son especialmente preferidas las composiciones como se describe en este documento, caracterizadas preferible o adicionalmente por un tamaño de partícula del uno o más oligopéptidos contenidos en dichas composiciones con un valor de  $d(90)$  en el intervalo de 5  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 5  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 15  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente de 25  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  e incluso más preferiblemente de 20  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, un  $d(90)$  de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , un  $d(90)$  de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , un  $d(90)$  de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , un  $d(90)$  de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , un  $d(90)$  de aproximadamente 35  $\mu\text{m}$ , un  $d(90)$  de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  o un  $d(90)$  de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .

[15] Por tanto, se prefieren las composiciones según se reivindica en las que el 20 por ciento o más, más preferiblemente el 40 %, incluso más preferiblemente el 60 % o más, incluso más preferiblemente el 80 % o más y especialmente el 90 % o más del oligopéptido contenido según a) está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C o a una temperatura de 25 °C, preferiblemente a una temperatura de 20 °C. Preferiblemente, el oligopéptido según a) que está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible tiene un tamaño de partícula como se proporciona anteriormente y, preferiblemente, un tamaño de partícula en el intervalo de 0,1 a 150  $\mu\text{m}$  y especialmente un tamaño de partícula en el intervalo de entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ .

5 Por tanto, se prefieren las composiciones según se reivindica, en las que del 20 al 99,9 %, preferiblemente del 40 al 99,9 %, más preferiblemente del 60 al 99,9 %, incluso más preferiblemente del 80 al 99,9 % y especialmente del 85 al 99 % del oligopéptido contenido según a) está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C o a una temperatura de 25 °C, preferiblemente a una temperatura de 20 °C. Preferiblemente, el oligopéptido según a) que está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible tiene un tamaño de partícula como se proporciona anteriormente y, preferiblemente, un tamaño de partícula en el intervalo de 0,1 a 150 µm y especialmente un tamaño de partícula en el intervalo de entre 1 y 100 µm.

10 Por tanto, se prefieren las composiciones según se reivindica en las que del 70 al 99 %, preferiblemente del 80 al 98 %, más preferiblemente del 85 al 97 %, incluso más preferiblemente del 90 al 98 % y especialmente del 95 al 98 % del oligopéptido contenido según a) está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C o a una temperatura de 25 °C, preferiblemente a una temperatura de 20 °C. Preferiblemente, el oligopéptido según a) que está presente en la composición en una forma sólida resuspendida o resuspendible tiene un tamaño de partícula como se proporciona anteriormente y, preferiblemente, un tamaño de partícula en el intervalo de 0,1 a 150 µm y especialmente un tamaño de partícula en el intervalo de entre 1 y 100 µm.

20 Por tanto, un aspecto preferido de la presente invención se refiere a composiciones como se describe en este documento en forma de suspensiones.

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

35 Según la presente descripción, el oligopéptido resuspendido o resuspendible en forma sólida está presente preferiblemente

- a) parcial o totalmente en forma de un sólido amorfo, preferiblemente parcial o totalmente en forma de partículas sólidas amorfas,
- 40 b) parcial o totalmente en forma de un sólido cristalino, preferiblemente parcial o totalmente en forma de partículas cristalinas,
- c) parcial o totalmente en forma de una mezcla de formas amorfas y cristalinas en un sólido, preferiblemente parcial o totalmente en forma de una mezcla de sólido amorfo y cristalino en una partícula,
- 45 y sus mezclas.

Según la presente descripción, las partículas (sólidas) del oligopéptido están presentes preferiblemente:

- a) parcial o totalmente en forma de partículas sólidas amorfas,
- b) parcial o totalmente en forma de partículas cristalinas,
- 50 c) parcial o totalmente en forma de una mezcla de sólido amorfo y cristalino en una partícula,
- y sus mezclas.

55 Según la presente descripción, el oligopéptido en forma sólida resuspendida y resuspendible y/o las partículas (sólidas) del oligopéptido, preferiblemente el oligopéptido como se describe en este documento y especialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), que están presentes preferiblemente en las composiciones según la invención, están presentes incluso más preferiblemente

- a) parcial o totalmente en forma de una mezcla de sólido amorfo y cristalino en una partícula,
- b) parcial o totalmente en forma de partículas cristalinas,
- y sus mezclas,
- y en especial, están presentes preferiblemente
- 60 parcial o totalmente en forma de partículas cristalinas.

El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que está presente preferiblemente en las composiciones según la presente descripción en forma sólida resuspendida o resuspendible y/o las partículas (sólidas), preferiblemente partículas

(sólidas) resuspendidas o resuspendibles, está presente en especial preferiblemente parcial o totalmente en forma de partículas cristalinas.

5 El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) que está presente preferiblemente en las composiciones según la presente descripción en forma sólida resuspendida o resuspendible y/o partículas (sólidas), preferiblemente en forma de partículas (sólidas) resuspendidas o resuspendibles, está presente parcial o totalmente en forma de materiales sólidos como se describe en este documento, incluso más preferiblemente los materiales sólidos como se describe en este documento comprenden o contienen la forma sólida A1.

10 Por tanto, se describen composiciones que contienen ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas (sólidas) resuspendidas o resuspendibles que comprenden o esencialmente están compuestas de los materiales sólidos descritos en este documento e incluso más preferiblemente, de los materiales sólidos como se describe en este documento que comprenden o esencialmente están compuestos de la forma sólida A1.

15 Por tanto, se describen composiciones que contienen ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas (sólidas) resuspendidas y resuspendibles que comprenden o esencialmente están compuestas de un material sólido con una temperatura de fusión/descomposición superior a 250 °C y/o una hidrosolubilidad, preferiblemente determinada como se describe en este documento, en el intervalo de entre 6 y 12 mg/ml.

20 Por tanto, se describen composiciones que contienen la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas (sólidas) resuspendidas y resuspendibles que comprenden o esencialmente están compuestas de un material sólido con una temperatura de fusión/descomposición superior a 250 °C y/o una hidrosolubilidad, preferiblemente determinada como se describe en este documento, en el intervalo de entre 6 y 12 mg/ml.

25 Por tanto, se describen composiciones que contienen la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas (sólidas) resuspendidas o resuspendibles que comprenden o esencialmente están compuestas de un material sólido descrito en este documento como A1, forma A1, forma sólida A1, forma cristalina A1 y/o forma polimórfica A1.

30 Las composiciones que comprenden dichas partículas (sólidas) resuspendidas o resuspendibles preferiblemente muestran un perfil de liberación mantenida ventajoso.

35 Los principios y métodos físicos para la producción u obtención de dichos materiales sólidos o preferiblemente dichas partículas (sólidas) de los oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos son conocidos en la técnica. Como se describe en este documento, estas partículas preferiblemente se forman espontáneamente poniendo en contacto dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico con los demás componentes de las composiciones según la invención, incluyendo preferiblemente el uno o más compuestos lipófilos o incluyendo alternativamente el uno o más componentes anfipáticos, estos últimos preferiblemente en presencia de agua. Esta formación espontánea puede preferiblemente mejorarse y/o acelerarse mediante la exposición del sistema a una energía mecánica moderada, como agitación o balanceo. No obstante, se conocen en la técnica muchos métodos alternativos. Estos métodos alternativos preferiblemente incluyen uno o más métodos, seleccionados entre el grupo compuesto por triturado, como triturado mediante molino de chorro, molino de perlas, molino de bolas, molino de martillo, molino de energía fluida, molienda, tal como molienda en seco o molienda en húmedo, precipitación, como microprecipitación, precipitación de emulsión, precipitación en solvente/antisolvente, precipitación por inversión de fase, precipitación por cambio de pH, precipitación por cambio de temperatura, precipitación por evaporación del solvente, precipitación por evaporación del solvente y similares. Procesos adecuados de este tipo se describen en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 2004/103348.

50 En las composiciones según la presente descripción, la relación en peso entre los oligopéptidos de acuerdo con a) según se define en este documento y los compuestos lipófilos b) según se define en este documento está preferiblemente en el intervalo de entre 1:8 y 2:3, más preferiblemente en el intervalo de entre 1:8 y 1:2, incluso más preferiblemente en el intervalo de entre 1:7 y 1:2 y especialmente en el intervalo de entre 1:6 y 1:3. En especial, preferiblemente dicha relación de peso es de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:3.

55 En las composiciones según la presente descripción, la relación en peso entre los oligopéptidos según a) como se define en este documento y los compuestos anfipáticos b) como se define en este documento está preferiblemente en el intervalo de entre 3000:1 y 3:1, más preferiblemente en el intervalo de entre 1500:1 y 5:1, incluso más preferiblemente en el intervalo de entre 1000:1 y 10:1, incluso más preferiblemente en el intervalo de entre 500:1 y 15:1 y especialmente en el intervalo de entre 400:1 y 15:1. En especial, preferiblemente dicha relación de peso es de 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.

60 En las composiciones según la presente descripción que comprenden los compuestos anfipáticos b) según se define en este documento y especialmente en las composiciones según la invención que comprenden los

compuestos anfipáticos b) según se define en este documento en las cantidades proporcionadas en el párrafo anterior y también comprenden agua según c), la relación en peso entre los oligopéptidos según a) y el agua según c) contenidos en dicha composición está preferiblemente en el intervalo de entre 1:8 y 2:3, más preferiblemente en el intervalo de entre 1:7 y 1:2 y especialmente en el intervalo de entre 1:6 y 1:3. En especial preferiblemente, dicha relación en peso es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 3:6.

La composición según la presente descripción, preferiblemente la composición farmacéutica según la presente descripción, comprende al menos un oligopéptido, preferiblemente como el componente principal o uno de los componentes principales de dicha composición. En dichas composiciones y especialmente en dichas composiciones farmacéuticas, dicho al menos un oligopéptido es el principio activo o uno de los principios activos de dichas composiciones. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden al menos el 12 %, más preferiblemente al menos el 20 % del uno o más oligopéptidos, basado en la composición total. En general, el contenido del uno o más oligopéptidos en dicha composición es del 80 % o menos, más preferiblemente del 50 % o menos y en especial, preferiblemente del 40 % o menos, basado en la composición total.

Si no se establece explícitamente otra cosa, los porcentajes (%) dados con respecto a la presente descripción y especialmente los porcentajes (%) dados con respecto a la composición según la presente descripción se seleccionan preferiblemente entre

- i) porcentaje en peso (% en peso o %p/p),
- ii) porcentaje en volumen (% en volumen o %v/v) y
- iii) porcentaje en peso por volumen (% en peso por volumen o %p/v, p. ej., %mg/ml o %g/ml).

Para facilitar su 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 según la presente descripción.

Los oligopéptidos según la presente descripción preferiblemente comprenden de 3 a 20 aminoácidos, más preferiblemente de 4 a 15 y especialmente de 3 a 10 aminoácidos. Los aminoácidos se seleccionan preferiblemente entre aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos y/o aminoácidos naturales modificados mediante síntesis. Los aminoácidos naturales, los aminoácidos sintéticos y/o los aminoácidos naturales modificados mediante síntesis son conocidos por los expertos en la materia. Preferiblemente, dichos aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos y/o aminoácidos naturales modificados mediante síntesis son como se define en este documento.

Preferiblemente, el oligopéptido según la presente descripción es un oligopéptido cíclico, más preferiblemente un oligopéptido cíclico homodético.

Más preferiblemente, el oligopéptido según la presente descripción es un oligopéptido cíclico, más preferiblemente un oligopéptido cíclico homodético, que comprende un motivo Arg-Gly-Asp, una secuencia Arg-Gly-Asp o una subsecuencia Arg-Gly-Asp. El motivo Arg-Gly-Asp, la secuencia Arg-Gly-Asp o la subsecuencia Arg-Gly-Asp se denomina también preferiblemente motivo RGD, secuencia RGD o subsecuencia RGD. En el contexto de la presente descripción, estos términos se consideran preferiblemente equivalentes o sinónimos.

Según la presente descripción, el oligopéptido, incluso más preferiblemente el oligopéptido cíclico y, en especial, preferiblemente el oligopéptido cíclico homodético está compuesto de 2 a 6 aminoácidos naturales y 0 a 4 aminoácidos, seleccionados entre aminoácidos sintéticos o aminoácidos naturales modificados mediante síntesis. Más preferiblemente, dicho oligopéptido está compuesto de 3 a 6 aminoácidos naturales y 1 a 4 aminoácidos, seleccionados entre aminoácidos sintéticos o aminoácidos naturales modificados mediante síntesis. Incluso más preferiblemente, dicho oligopéptido está compuesto de 3 a 5 aminoácidos naturales y 2 a 3 aminoácidos, seleccionados entre aminoácidos sintéticos o aminoácidos naturales modificados mediante síntesis. En especial, preferiblemente dicho oligopéptido está compuesto de 2 a 4 aminoácidos naturales, 1 o 2 aminoácidos sintéticos y 1 o 2 aminoácidos modificados mediante síntesis.

En el contexto de la presente descripción, dicho oligopéptido, más preferiblemente dicho oligopéptido cíclico y especialmente dicho oligopéptido cíclico homodético también se denomina preferiblemente «uno o más compuestos a)», «compuesto a)» y/o «a)», sino se define otra cosa.

El significado del término «péptido» o «péptidos» se conoce en la técnica. Según la presente descripción, los péptidos se definen preferiblemente como amidas derivadas de dos o más (el mismo o diferente) moléculas de ácido amino carboxílico (es decir, aminoácidos) mediante la formación de un enlace covalente entre el carbono carbonilo de una molécula y el átomo de nitrógeno de la otra con la pérdida formal de agua. El término se aplica normalmente a estructuras formadas a partir de ácidos  $\alpha$ -amino, aunque preferiblemente también incluye aquellos derivados de cualquier ácido amino carboxílico y aminoácido.

Los péptidos cíclicos, y más específicamente oligopéptidos cíclicos, así como los métodos para su obtención son conocidos en la técnica. Según la presente descripción, los péptidos cíclicos son preferiblemente péptidos en los que se forma un puente o enlace entre dos aminoácidos que son parte del péptido o constituyen el péptido. El puente puede formarse entre aminoácidos que tienen un grupo reactivo (distinto al grupo amino y al grupo carboxilo que son esenciales para el respectivo aminoácido), preferiblemente, un grupo sulfuro. En general, los péptidos que comprenden dos o más, preferiblemente dos aminoácidos que tienen dicho grupo reactivo pueden ciclarse. Por ejemplo, un péptido que comprende dos aminoácidos que tienen un grupo sulfuro puede ciclarse en condiciones en las que se forma un puente disulfuro entre los grupos sulfuro de los dos aminoácidos que contienen un grupo sulfuro. Entre los ejemplos de aminoácidos con un grupo sulfuro y, por tanto, capaces de formar un enlace, es decir, un puente disulfuro, se incluyen, pero sin limitaciones, penicilamina y cisteína. Los péptidos en los que los enlaces que forman el anillo no son únicamente enlaces peptídicos (o enlaces eupeptídicos según la IUPAC) se denominan preferiblemente péptidos cíclicos heterodéticos. En este caso, los enlaces entre los grupos reactivos (distintos al grupo amino y al carboxilo que son esenciales para el respectivo aminoácido) que forman el anillo se denominan preferiblemente «puente». Alternativamente, los péptidos cíclicos en los que los enlaces que forman el anillo son únicamente enlaces peptídicos (o enlaces eupeptídicos según la IUPAC) se denominan preferentemente péptidos cíclicos homodéticos. Según la presente descripción, pueden usarse tanto péptidos cíclicos heterodéticos como péptidos cíclicos homodéticos. En general, los péptidos compuestos por dos o más, preferiblemente tres o más, incluso más preferiblemente cuatro o más aminoácidos pueden ciclarse. En principio, el número de aminoácidos en un péptido cíclico no está limitado. Según la presente descripción, los péptidos cíclicos y especialmente los oligopéptidos cíclicos generalmente no comprenden más de 20, más preferiblemente no más de 15, incluso más preferiblemente no más de 10 y especialmente no más de 6 u 8 aminoácidos.

Los términos «aminoácidos naturales», «aminoácidos no naturales» y aminoácidos naturales modificados mediante síntesis» son bien conocidos en la técnica. No obstante, puede encontrarse una lista no exhaustiva de aminoácidos no naturales, «aminoácidos naturales modificados mediante síntesis», así como aminoácidos naturales preferiblemente en «The Peptides», volumen 5 (1983), Academic Press, capítulo VI, de D. C. Roberts y F. Vellacio.

En general, el término «aminoácidos no naturales» pretende preferiblemente incluir cualquier molécula pequeña que tiene al menos un grupo carboxilo y al menos un grupo amino primario o secundario capaz de formar un enlace peptídico. El término «péptido» pretende preferiblemente incluir cualquier molécula con al menos un enlace peptídico. El término «péptido» también preferiblemente abarca estructuras según se define anteriormente que tienen uno o más enlazadores, espaciadores, grupos terminales o grupos de cadena lateral que no son aminoácidos.

Según la presente descripción, los aminoácidos naturales se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por Gly, Ala,  $\beta$ -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 entre sus formas L.

Según la presente descripción, los aminoácidos no naturales o los aminoácidos naturales modificados mediante síntesis se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por:

- i) las formas D de los aminoácidos naturales, es decir las formas D de Gly, Ala,  $\beta$ -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,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val, incluyendo preferiblemente sus formas D y L, y
- iii) Lys(Ac), Lys(AcNH<sub>2</sub>), 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 y Tle, incluyendo preferiblemente sus formas D y L;

donde

R es alquilo con 1-18 átomos de carbono, preferiblemente alquilo con 1-6 átomos de carbono y especialmente alquilo con 1-4 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br, I

Ac es alcanóilo con 1-10 y más preferiblemente 1-6 átomos de carbono, aroílo con 7-11 átomos de carbono o aralcanóilo con 8-12 átomos de carbono.

Con respecto a los derivados N-alquilo de dichos aminoácidos, el alquilo se selecciona preferiblemente entre metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. No obstante, el alquilo se selecciona también preferiblemente entre n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y n-hexadecilo.

Según la presente descripción, los aminoácidos no naturales se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por las formas D de aminoácidos naturales, por ejemplo las formas D de Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val.

Según la presente descripción, los aminoácidos naturales modificados mediante síntesis se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por los derivados N-alquilo de las formas L de Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp,

Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val, donde los restos N-alquilo preferiblemente están compuestos de 1-18 átomos de carbono, más preferiblemente de 1-6 átomos de carbono e incluso más preferiblemente de 1-4 átomos de carbono.

5 Según la presente descripción, los aminoácidos naturales modificados mediante síntesis se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por los derivados N-metilo y/o derivados N-etilo de las formas L de Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val. En especial, preferiblemente los aminoácidos naturales modificados mediante síntesis se seleccionan entre el grupo compuesto por las formas L de N-metil-Gly, N-metil-Ala, N-metil- $\beta$ -Ala, N-metil-Asn, N-metil-Asp, N-metil-Arg, 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 denominan NMeGly, NMeAla, NMe $\beta$ -Ala, NMeAsn, NMeAsp, NMeArg, NMeCys, NMeGln, NMeGlu, NMeHis, NMeIle, NMeLeu, NMeLys, NMeMet, NMeNle, NMeOrn, NMePhe, NMePro, NMeSer, NMeThr, NMeTrp, NMeTyr y NMeVal.

15 Está entre las habilidades de un experto en la materia preparar péptidos cíclicos, tanto péptidos cíclicos que estén compuestos exclusivamente de aminoácidos naturales como péptidos cíclicos que comprenden péptidos no naturales. Por ejemplo, pueden usarse protección y activación químicas convencionales. Típicamente, la funcionalidad amino de un primer aminoácido se protege con un grupo protector de amino que puede eliminarse y la funcionalidad carboxilo de un segundo aminoácido se protege con un grupo protector de carboxilo que puede eliminarse. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen, sin limitaciones, benzoiloxicarbonilo (Cbz), *tert*-butoxicarbonilo (*t*-Boc) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo carboxilo puede protegerse mediante la formación de un éster lábil de ácido o base como ésteres de metilo, etilo, bencilo o trimetilsililo. Tras la protección, los aminoácidos primero y segundo reaccionan en un solvente adecuado como agua o DMF en presencia de un agente de activación *in situ* como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCCI), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI) o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) para que se lleve a cabo la formación del enlace peptídico. Los restos reactivos en las cadenas laterales de cada aminoácido están protegidos con grupos protectores como *teff*-butilo o bencilo para OH y SH; metilo, etilo, *tert*-butilo o bencilo para los grupos carboxilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo para la funcionalidad -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH de la Arg y tritilo para el grupo imidazol de His. Tras la reacción de conjugación, la desprotección selectiva del grupo amino del primer aminoácido se consigue mediante hidrólisis ácida en condiciones que no eliminan el grupo protector de carboxilo del segundo aminoácido. El procedimiento se repite con un aminoácido protegido en el grupo amino adicional. La síntesis en fase sólida, como el método de Merrifield bien conocido, es especialmente útil para sintetizar los péptidos de la presente descripción. En general, la síntesis de los péptidos cíclicos se realiza en primer lugar sintetizando un péptido lineal de la secuencia deseada, por ejemplo como se describe anteriormente, seguido de una etapa de ciclación. Se conocen en la técnica métodos y condiciones adecuadas para la ciclación de un péptido lineal en un péptido cíclico.

40 La incorporación de aminoácidos no naturales a los péptidos se describe en Hohsaka T, Sisido M «Incorporation of non-natural amino acids into proteins» Curr. Opin. Chem. Biol. 6: 809-815 (2002); Noren CJ y cols. «A general method for site-specific incorporation of unnatural amino acids into proteins» Science 244: 182-188 (1989) y Hodgson, David R.W., Sanderson, John M., «The Synthesis of Peptides and Proteins Containing Non-Natural Amino Acids», Chem. Soc. Rev., 2004, 33, 422-430, cuyas descripciones se incorporan a este documento por referencia.

45 Según la presente descripción, dicho péptido cíclico u oligopéptido cíclico es preferiblemente un péptido cíclico homodético o un oligopéptido cíclico homodético. El significado de los términos «homodético», «péptido cíclico homodético» y «oligopéptido cíclico homodético» es conocido en la técnica. Según la presente descripción, un péptido cíclico homodético o un oligopéptido cíclico homodético preferiblemente es un péptido cíclico en el que el anillo (o esqueleto del péptido cíclico) está compuesto exclusivamente de restos de aminoácido con enlaces peptídicos (o con enlace eupeptídico según la nomenclatura de la IUPAC).

50 En especial, preferiblemente dicho oligopéptido cíclico comprende la secuencia Arg-Gly-Asp (o secuencia RGD en código de una letra para los aminoácidos). Según la presente descripción, la secuencia Arg-Gly-Asp comprende preferiblemente de manera exclusiva los respectivos L-aminoácidos, es decir comprende L-Arg, L-Gly y L-Asp.

55 Los péptidos cíclicos preferidos según la presente descripción son los péptidos cíclicos según la fórmula I,



60 donde

$\Omega$  es una subsecuencia de aminoácidos que comprende de 1 a 4 y especialmente 2 o 3 aminoácidos seleccionados entre el grupo compuesto por las formas L y D de:

hPro, Ahds, Aos, Nhdg, Acha, Aib, Acpa, Tle, Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp, Asp(OR), Arg, Cha, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Lys(Ac), Lys(AcNH<sub>2</sub>),

Lys(AcSH), Met, Nal, Nle, Orn, Phe, 4-Hal-Phe, homo-Phe, Phg, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Trp, Tyr o Val, y sus derivados N-alquilo, donde

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

Hal es F, Cl, Br, I,

Ac es alcanoilo con 1-10 y más preferiblemente 1-6 átomos de carbono, aroilo con 7-11 átomos de carbono o aralcanoilo con 8-12 átomos de carbono y especialmente es alcanoilo con 1-6 y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono,

10 a condición de que  $\Omega$  comprenda al menos un aminoácido no natural o un aminoácido natural modificado mediante síntesis, preferiblemente al menos un aminoácido no natural y al menos un aminoácido natural modificado mediante síntesis y, en especial, preferiblemente un aminoácido no natural y un aminoácido natural modificado mediante síntesis,

15 y sus derivados, sales y solvatos, más preferiblemente sus derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En el péptido cíclico según la fórmula I,

20  $\Omega$  está compuesto en especial preferiblemente de un aminoácido no natural y un aminoácido natural modificado mediante síntesis, preferiblemente como se define anteriormente/a continuación.

25 Cuando pueden aparecer los aminoácidos mencionados anteriormente en varias formas enantioméricas, entonces todas estas formas y también sus mezclas (p. ej., las formas DL) se incluyen anteriormente y a continuación, por ejemplo como constituyentes de los compuestos de fórmula I. Los aminoácidos, por ejemplo como constituyentes de compuestos de fórmula I, también pueden proporcionarse con grupos protectores adecuados que se conocen *per se*.

30 Anteriormente y a continuación, los radicales X e Y tienen el significado dado en el caso de las fórmulas Ia y Ib siempre que no se establezca expresamente otra cosa. Las letras utilizadas para dichos radicales X e Y preferiblemente no tienen nada que ver con los correspondientes códigos de aminoácidos de una letra.

Un grupo preferido de péptidos cíclicos según la presente descripción es el de los péptidos cíclicos de fórmula subfórmula Ia,

35 ciclo-(nArg-nGly-nAsp-nX-nY) Ia, donde

X e Y en cada caso son independientemente entre sí:

Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Asn, Asp, Asp(OR), Arg, Cha, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Lys(Ac), Lys(AcNH<sub>2</sub>), Lys(AcSH), Met, Nal, Nle, Orn, Phe, 4-Hal-Phe, homo-Phe, Phg, Pro, Pya, Ser, Thr, Tia, Tic, Trp, Tyr o Val, cuyos restos de aminoácidos también pueden derivatizarse,

40 R es alquilo con 1-18 átomos de carbono, preferiblemente alquilo con 1-6 átomos de carbono y especialmente alquilo con 1-4 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br, I,

45 Ac es alcanoilo con 1-10 átomos de carbono y especialmente 2-4 átomos de carbono, aroilo con 7-11 átomos de carbono o aralcanoilo con 8-12 átomos de carbono,

n indica sin sustituyente o es un sustituyente de la función  $\alpha$ -amino del respectivo resto de aminoácido, seleccionado entre el grupo compuesto por radicales R alquilo, radicales bencilo y aralquilo con 7-18 átomos de carbono, y especialmente indica sin sustituyente o es un sustituyente de la función  $\alpha$ -amino del respectivo resto de aminoácido, seleccionado entre el grupo compuesto por radicales alquilo con 1-4 átomos de carbono,

50 a condición de que al menos un resto de aminoácido tenga un sustituyente n y con la condición adicional de que, cuando estén implicados restos de aminoácidos y derivados de aminoácidos ópticamente activos, se incluyen ambos formas D y L,

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

55 Un grupo más preferido de péptidos cíclicos según la fórmula I es el de péptidos cíclicos de fórmula Ib, ciclo-(nArg-nGly-nAsp-nX-nY) Ib,

donde

60 nX se selecciona entre D-Gly, D-Ala, D- $\beta$ -Ala, D-Asn, D-Asp, D-Asp(OR), D-Arg, D-Cha, D-Cys, D-Gln, D-Glu, D-His, D-Ile, D-Leu, D-Lys, D-Lys(Ac), D-Lys(AcNH<sub>2</sub>), D-Lys(AcSH), D-Met, D-Nal, D-Nle, D-Orn, D-Phe, D-4-Hal-Phe, D-homo-Phe, D-Phg, D-Pro, D-Pya, D-Ser, D-Thr, D-Tia, D-Tic, D-Trp, D-Tyr o D-Val, más preferiblemente entre D-Gly, D-Ala, D-Asn, D-Asp, D-Arg, D-Cys, D-Gln, D-Glu, D-Lys, D-Lys(Ac), D-Nal, D-Nle, D-Phe, D-4-Hal-Phe, D-homo-Phe, D-Ser, D-Thr, D-Trp, D-Tyr o D-Val,

nY se selecciona entre NMeGly, NMeAla, NMe $\beta$ -Ala, NMeAsn, NMeAsp, NMeArg, NMeCha, NMeCys, NMeGln, NMeGlu, NMeHis, NMelle, NMeLeu, NMeLys, NMe NMeMet, NMeNal, NMeNle, NMeOrn, NMePhe, NMePhg,

NMePro, NMePya, NMeSer, NMeThr, NMeTia, NMeTic, NMeTrp, NMeTyr o NMeVal, más preferiblemente entre NMeGly, NMeAla, NMeAsn, NMeAsp, NMeArg, NMeCys, NMeGln, NMeGlu, NMeLys, NMeNal, NMeNie, NMePhe, NMeSer, NMeThr, NMeTrp, NMeTyr o NMeVal,

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

Hal es F, Cl, Br, I,

Ac es alcanóilo con 1-10 y preferiblemente 2-4 átomos de carbono, aroilo con 7-11 átomos de carbono o aralcanóilo con 8-12 átomos de carbono, preferiblemente alcanóilo con 1-6 y preferiblemente 2-4 átomos de carbono,

10 y sus derivados, sales y solvatos, más preferiblemente sus derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, el péptido cíclico de fórmulas I, Ia y Ib no es ciclo-(Arg-Gly-Asp-NMe-Phe-Gly).

15 Según la presente descripción, los péptidos cíclicos que comprenden la secuencia Arg-Gly-Asp preferiblemente comprenden Arg, Gly y Asp en la configuración L natural.

Un grupo adicional preferido de compuestos puede expresarse mediante la fórmula Ia, en las que solo uno de los restos de aminoácidos X o Y está presente en forma D, mientras que los demás están en configuración L.

20 Adicionalmente, se da especial preferencia a todas las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos que se incluyen en una o más de las fórmulas I, Ia y Ib.

Un grupo adicional preferido de compuestos puede expresarse mediante la subfórmula Ib, en la que solo el resto de aminoácido X está presente en la forma D, mientras que los demás están en configuración L.

25 Especialmente preferido con respecto a la presente descripción es el péptido cíclico según la fórmula Ic,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) Ic,

30 y/o sus derivados, sales y solvatos, preferiblemente sus derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, y especialmente sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Incluso más preferido con respecto a la presente descripción es el péptido cíclico según la fórmula Id,

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) Id,

35 y/o sus derivados, sales y solvatos, preferiblemente sus derivados, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, y especialmente sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente los péptidos cíclicos según I, Ia, Ib, 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 convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en particular en las condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. En este contexto, también pueden usarse variantes conocidas que no se mencionan con mayor detalle en este documento.

40 Si se desea, las sustancias de partida también pueden obtenerse *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción sino que reaccionan inmediatamente después de proporcionar los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id.

Los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id pueden obtenerse mediante la liberación a partir de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en especial hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

50 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellos que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos apropiados en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos portadores de un grupo amino protector de amino en lugar de un átomo de hidrógeno que está unido a un átomo de nitrógeno, siendo ejemplos aquellos que se corresponden con la fórmula I pero que, en lugar de un grupo NH<sub>2</sub>, contienen un grupo NHR' (donde R' es un grupo protector de amino, p. ej., BOC o CBZ).

55 Otros materiales de partida preferidos son aquellos que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo, por ejemplo, aquellos que se corresponden con la fórmula I pero contienen, en lugar de un grupo hidroxifenilo, un grupo R''O-fenilo (donde R'' es un grupo protector de hidroxilo).

60 También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren dos o más grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, entonces, en muchos casos pueden eliminarse de manera selectiva.

También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren dos o más grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, entonces, en muchos casos pueden eliminarse de manera selectiva.

La expresión «grupo protector de amino» se conoce en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su naturaleza y tamaño no son por lo demás cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos grupos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe interpretarse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, sobre todo, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de estos grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aróilo, como benzoílo o toluílo; ariloxialcanóilo, como POA; alcoxycarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilocarbonilo, como CBZ («carbобензоxi»), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, y también CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

La expresión «grupo protector de hidroxilo» se conoce también en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de las reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción o secuencia de reacciones químicas deseada; se da preferencia a grupos que tienen de 1-20, en especial de 1-10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se incluyen bencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo, *tert*-butilo y acetilo, dándose especial preferencia a bencilo y *tert*-butilo. Los grupos COOH en el ácido aspártico y el ácido glutámico están preferiblemente protegidos en forma de sus ésteres de *tert*-butilo (p. ej., Asp(OBut)).

Los derivados funcionales de los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente de los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id que se utilizan como materiales de partida pueden prepararse mediante métodos personalizados de síntesis de aminoácidos y péptidos, como se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patente y en los trabajos convencionales mencionados, incluidos, por ejemplo el método en fase sólida según Merrifield (B.F. Gysin y R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 94, 3102 ff. [1972]).

La liberación de los compuestos de los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente de los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id a partir de sus derivados funcionales se lleva a cabo preferiblemente (dependiendo del grupo protector utilizado) con, por ejemplo, ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, aunque también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesaria. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin la adición de otro solvente, el ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en una relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°; esto se realiza preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden eliminarse, por ejemplo, preferiblemente usando TFA en diclorometano o con HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, mientras que el grupo FMOC puede eliminarse con una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que pueden eliminarse mediante hidrogenólisis (p. ej., CBZ o bencilo) pueden eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (p. ej., un catalizador de metal noble como paladio, preferiblemente con el apoyo de carbón). Los solventes adecuados en este contexto son aquellos mencionados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ, por ejemplo, tiene lugar fácilmente con el 5 al 10 % de Pd-C en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de H<sub>2</sub>) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Los péptidos cíclicos según la presente descripción y especialmente los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id pueden también obtenerse mediante ciclación de péptidos lineales con la misma secuencia de aminoácidos que el péptido cíclico deseado, preferiblemente en las condiciones de una síntesis peptídica. En este caso, la reacción se lleva a cabo convenientemente según los métodos habituales de síntesis peptídica como se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, 1.c., volumen 15/II, páginas 1 a 806 (1974).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo, una carbodiimida como DCCl o EDCI, y adicionalmente anhídrido propanofosfónico (cf. Angew. Chem. 92, 129 [1980]), difenil fosforil azida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, en un solvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como diclorometano, un éter como tetrahidrofurano o dioxano, una amida como DMF o dimetilacetamida, un nitrilo como acetonitrilo, o en mezclas de estos solventes, a temperaturas de entre aproximadamente -10 y 40°, preferiblemente entre 0 y 30°. Para favorecer la ciclación intramolecular sobre el enlace peptídico intermolecular, es conveniente trabajar con soluciones diluidas (principio de dilución).

En lugar de péptidos lineales con la misma secuencia de aminoácidos como el péptido cíclico deseado, también pueden emplearse en la reacción derivados reactivos adecuados de dichos péptidos lineales, por ejemplo, aquellos en los que los grupos reactivos están intermediariamente bloqueados por grupos protectores. Dichos péptidos lineales pueden usarse, por ejemplo, en forma de sus ésteres activados que se forman convenientemente *in situ*, por ejemplo mediante la adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

Los materiales de partida para la fabricación de los péptidos cíclicos son productos comercializados novedosos o de los que puede disponerse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica. En cualquier caso, pueden prepararse preferiblemente mediante métodos conocidos, por ejemplo, los métodos de síntesis peptídica y de eliminación de grupos protectores mencionados anteriormente.

La derivatización de un ciclopéptido que se corresponde *per se* con un compuesto de fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id, preferiblemente se lleva a cabo igualmente por métodos conocidos *per se*, para la alquilación de aminas, la esterificación de ácidos carboxílicos o la sustitución nucleofílica en átomos de carbono alifáticos y se describen en cualquier libro de texto de química orgánica, por ejemplo, J. March, Adv. Org. Chem., John Wiley & Sons N.Y. (1985).

Una base de un péptido cíclico según la presente descripción y especialmente los días de un péptido cíclico según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada utilizando un ácido. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que producen sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, pueden usarse ácidos inorgánicos, de los que son ejemplos ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido fosfórico como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; y también ácidos orgánicos, especialmente ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono o polibásicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, 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 isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos mono y disulfónicos de naftaleno o ácido laurilsulfónico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

Alternativamente, un ácido de un péptido cíclico según la presente descripción y especialmente un ácido de un péptido cíclico según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id puede convertirse en una de sus sales metálicas o de amonio fisiológicamente aceptables mediante su reacción con una base. Son especialmente adecuadas en este contexto las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, y también 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 dibenciletilendiamonio, y también, por ejemplo, sales con N-metil-D-glucamina o con arginina o lisina.

Los péptidos cíclicos preferidos para todos los aspectos de la presente descripción se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por los péptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id, se seleccionan más preferiblemente entre el grupo compuesto por los péptidos cíclicos según las fórmulas Ia, Ib, Ic y/o Id, incluso más preferiblemente se seleccionan entre el grupo compuesto por los péptidos cíclicos según las fórmulas Ib, Ic y/o Id, y especialmente seleccionado preferiblemente entre el grupo compuesto por los péptidos cíclicos según las fórmulas Ic y/o Id.

Según la presente descripción, el al menos un ciclopéptido preferiblemente comprende ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val), y/o su sal o solvato.

Según la presente descripción, el al menos un ciclopéptido se selecciona preferiblemente de manera especial entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y/o su sal o solvato.

Según la presente invención, el al menos un ciclopéptido es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal).

Según la presente descripción, el péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se emplea preferiblemente como sal farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente la sal clorhidrato farmacéuticamente aceptable.

- 5 Según la presente invención, el péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) se aplica como la sal interna, que es el compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal.

Con respecto al péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), las formas siguientes de escribir el nombre se contemplan, preferiblemente como equivalentes:

- 10 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).

- 15 El péptido de la fórmula ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) también se denomina preferiblemente cilengtida, que es la DCI (denominación común internacional) 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.

- 20 Los oligopéptidos, preferiblemente los oligopéptidos cíclicos para su uso según la presente descripción y especialmente los oligopéptidos cíclicos según las fórmulas I, Ia, Ib, Ic y/o Id poseen propiedades muy valiosas. En particular, actúan como inhibidores de integrinas, en cuyo contexto preferiblemente modulan y, en especial, preferiblemente inhiben las interacciones de los receptores de integrina  $\beta_3$ - o  $\beta_5$  con sus ligandos. Los compuestos son, en especial preferiblemente activos en el caso de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  y/o  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , y, en especial más  
25 especialmente activos en el caso de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$  y/o  $\alpha_v\beta_5$ , pero preferiblemente también relativo a receptores  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_6$  y/o  $\alpha_v\beta_8$ . Estas acciones pueden demostrarse, por ejemplo, según el método descrito por J. W. Smith y cols. en J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990).

- 30 [16] Por tanto, se prefieren las composiciones descritas en este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [15] y/o los párrafos relacionados, donde el oligopéptido comprende la subsecuencia Arg-Gly-Asp.

[17] Adicionalmente se describen composiciones como las descritas en este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [16] y/o los párrafos relacionados, donde el oligopéptido es un oligopéptido cíclico.

- 35 [18] Adicionalmente se describen composiciones como las descritas en este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [17] y/o los párrafos relacionados, donde el oligopéptido o el oligopéptido cíclico se selecciona entre el grupo compuesto por ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val), y sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 [19] También se describen composiciones como las descritas en este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [18] y/o los párrafos relacionados, donde el oligopéptido o el oligopéptido cíclico se selecciona entre el grupo compuesto por ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables con una hidrosolubilidad a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, de 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  
45 10 mg/ml y especialmente entre 4 mg/ml y 9 mg/ml.

- En este documento se describen materiales sólidos que comprenden formas sólidas, más preferiblemente formas sólidas amorfas y/o cristalinas, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o sus sales o solvatos. Son especialmente  
50 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 su sal o solvato, que tienen una hidrosolubilidad a 20 °C entre 1 mg/ml y 25 mg/ml. Preferiblemente, la hidrosolubilidad a 20 °C es de 20 mg/ml o inferior, más preferiblemente de 18 mg/ml o inferior, incluso más preferiblemente de 15 mg/ml o inferior, incluso más preferiblemente de 12 mg/ml y especialmente de 10 mg/ml o inferior. Preferiblemente, la hidrosolubilidad a 20 °C es de 1 mg/ml o superior, más preferiblemente de 2 mg/ml o superior, incluso más preferiblemente de 3 mg/ml o superior, incluso más  
55 preferiblemente de 4 mg/ml o superior y especialmente de 6 mg/ml o superior, pero preferiblemente no superior a los límites superiores proporcionados anteriormente para la solubilidad. Por consiguiente, la hidrosolubilidad a 20 °C está preferiblemente en el intervalo de entre 2 mg/ml a 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.

- 60 Se conocen en la técnica métodos para la determinación de la solubilidad de dichos oligopéptidos cíclicos en agua. Preferiblemente, la hidrosolubilidad 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 hidrosolubilidad a 20 °C o a 25 °C, preferiblemente a 20 °C, se determina a un pH = 7 +/- 0,5 de la solución de

dichos 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 intervalo de 6,5 a 7,5, más preferiblemente en el intervalo de 6,5 a 7,0, tal como a un valor de pH de aproximadamente 6,8, aproximadamente 7,0 o aproximadamente 7,4.

5 La solubilidad de la sal 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 se corresponde con un valor de pH de aproximadamente 6,8 y, en especial, preferiblemente se corresponde con un valor de pH en el intervalo de 6,7 a 6,9.

10 A este respecto se describen 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. También se describen a este respecto formas sólidas amorfas y formas sólidas cristalinas, más preferiblemente formas sólidas cristalinas de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y preferiblemente los materiales sólidos que las contienen o están compuestas de ellas.

15 A este respecto se prefieren formas sólidas cristalinas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) cuyos anhidratos, y preferiblemente los materiales sólidos que las contienen o están compuestas de ellas.

20 Las sales y especialmente las sales internas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) pueden formar un solvato o un anhidrato. Según la presente descripción, 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 las contienen o están compuestas de ellas.

25 A continuación se describen los materiales sólidos que comprenden formas cristalinas de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y que comprenden especialmente formas cristalinas de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal):

30 El ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) o ácido  $\{[(2S,5R,8S,11S)\text{-}5\text{-bencil-}11\text{-}(3\text{-guanidino-propil})\text{-}8\text{-isopropil-}7\text{-metil-}3,6,9,12,15\text{-pentaoxo-}1,4,7,10,13\text{-pentaaza-ciclopentadec-}2\text{-il}]\text{-acético}\}$  se describió por primera vez en las patentes/solicitudes de patente US 6 001 961 y EP 0 770 622, que se publicaron por primera vez en 1997. En dichas patentes, se describieron varias formas salinas de dicho compuesto, por ejemplo, el clorhidrato, el acetato y el metanosulfonato. Posteriormente, se describió un método de fabricación mejorado que daba lugar a la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en el documento WO 00/53627. No obstante, los materiales sólidos obtenidos según los procedimientos descritos parecían material amorfo.

35 Más adelante en este documento se describen materiales sólidos que comprenden ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en una o más formas cristalinas.

A continuación se describen algunos materiales sólidos:

40 Un material sólido de un compuesto según la fórmula Id,

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

45 donde dicho material sólido comprenda una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, caracterizadas 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  
 $c = 14,7 \pm 1,0 \text{ \AA}$ .

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

55 En dicha celda unitaria, el ángulo  $\alpha$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$ , el ángulo  $\beta$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$  y/o el ángulo  $\gamma$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$ .

60 Según la presente descripción, dicho material sólido puede comprender 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 puede comprender aproximadamente el 25, aproximadamente el 50, aproximadamente el 75, aproximadamente el 95 o aproximadamente el 99 % en peso de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación.

Según la presente descripción, el material sólido puede comprender al menos el 10 % en peso, más preferiblemente al menos 30 mol%, incluso más preferiblemente 60 mol% y especialmente al menos 90 mol% o al

menos 95 mol%, de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación. Por ejemplo, dicho material sólido puede comprender aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 95 o aproximadamente 99 mol% una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se define anteriormente y/o a continuación.

5 Los porcentajes en peso proporcionados para los materiales sólidos como se describe en este documento se refieren preferiblemente a la relación entre el peso de la una o más formas cristalinas como se define anteriormente y/o a continuación contenidas en dicho material sólido y la cantidad total en peso del compuesto de fórmula Id contenido en dicho material sólido. En otras palabras, los porcentajes en peso proporcionados son preferiblemente  
10 los porcentajes en peso de la suma de la una o más formas cristalinas como se define anteriormente y/o a continuación basado en la cantidad total en peso del compuesto de fórmula Id. Por tanto, los porcentajes en peso proporcionados para el contenido de la una o más formas cristalinas dentro del material sólido como se describe en este documento son, preferiblemente, independientes de la cantidad o el contenido de los compuestos o impurezas distintas del compuesto según la fórmula Id contenido en dicho material sólido.

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

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

25 Según la presente descripción, 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, estando cada celda unitaria dentro de los parámetros reticulares (ULP) seleccionados entre un grupo compuesto por

30 ULP1:  $a_1 = 9,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ,  
 $b_1 = 26,0 \pm 1,5 \text{ \AA}$  y  
 $c_1 = 14,3 \pm 0,7 \text{ \AA}$ ,  
 y  
 ULP2:  $a_2 = 9,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ,  
 $b_2 = 20,0 \pm 1,5 \text{ \AA}$  y  
 35  $c_2 = 15,4 \pm 0,7 \text{ \AA}$ .

40 Alternativamente, el material sólido puede comprender una o más, preferiblemente una, dos, tres o cuatro, incluso más preferiblemente una o dos formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, estando cada celda unitaria dentro de los parámetros reticulares (ULP) seleccionados entre un grupo compuesto por

45 ULP1:  $a_1 = 9,5 \pm 0,3 \text{ \AA}$ ,  
 $b_1 = 26,0 \pm 1,0 \text{ \AA}$  y  
 $c_1 = 14,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ,  
 y  
 ULP2:  $a_2 = 9,8 \pm 0,3 \text{ \AA}$ ,  
 $b_2 = 20,0 \pm 1,0 \text{ \AA}$  y  
 $c_2 = 15,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$ .

50 En la celda unitaria con los parámetros reticulares ULP1 y/o ULP2, el ángulo  $\alpha$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$ , el ángulo  $\beta$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$  y /o el ángulo  $\gamma$  preferiblemente es de  $90^\circ \pm 2^\circ$ .

Según la presente descripción, la celda unitaria con los parámetros reticulares ULP1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, preferiblemente adicionalmente, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas  
55 del compuesto de fórmula Id dentro de dicha celda unitaria.

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

60 Según la presente descripción, la celda unitaria con los parámetros reticulares ULP2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, preferiblemente de manera adicional, por un contenido de aproximadamente 4 moléculas del compuesto de fórmula Id dentro de dicha celda unitaria.

Según la presente descripción, 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, seleccionadas entre la 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  $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$ ,

5

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  $c = 14,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$ ,

forma cristalina S2, caracterizada por una celda unitaria con los parámetros reticulares

10  $a = 9,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$ ,  $b = 26,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$  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  $c = 13,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$ .

15 Según la presente descripción, 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, seleccionadas entre la 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  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;

20

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  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 91,2^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;

25 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

30  $a = 9,6 \pm 0,1 \text{ \AA}$ ,  $b = 25,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$  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 pueden caracterizarse adicionalmente como solvatos.

35 Adicionalmente, 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 celdas unitarias.

Las formas cristalinas A1, S2 y/o S3 pueden caracterizarse adicionalmente mediante una celda unitaria ortorrómbica.

40

La forma cristalina S1 puede caracterizarse adicionalmente mediante una celda unitaria monoclinica.

45 La celda unitaria y los parámetros reticulares, que preferiblemente incluyen, pero sin limitaciones, a, b, c,  $\alpha$ ,  $\beta$  y/o  $\gamma$ , son parámetros cristalográficos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, pueden determinarse según los procedimientos conocidos en la técnica. Lo mismo es válido para la forma ortorrómbica y/o monoclinica de la celda unitaria.

50 Las celdas unitarias proporcionadas anteriormente y los parámetros reticulares relacionados con las mismas se determinan preferiblemente mediante difracción de rayos X, más preferiblemente difracción de rayos X de monocristal y/o difracción de rayos X de polvo, según métodos convencionales, por ejemplo métodos o técnicas como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª Edición de la Farmacopea Europea, y/o como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 6: «X-Ray Diffraction») y/o H.G. Brittain, «Polymorphism in Pharmaceutical Solids», Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (capítulo 6 y las referencias incluidas en el mismo).

55

Según la presente descripción, las celdas unitarias proporcionadas anteriormente y los parámetros reticulares relacionados con las mismas pueden obtenerse mediante difracción de rayos X de monocristal, opcionalmente junto con datos estructurales adicionales, preferiblemente realizada en un difractor XCalibur de Oxford Diffraction equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación  $\text{Mo K}\alpha$ , preferiblemente a una temperatura de  $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$ ; y/o

60

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

Las celdas unitarias proporcionadas anteriormente y los parámetros reticulares relacionados con las mismas pueden determinarse preferiblemente mediante difracción de rayos X, más preferiblemente difracción de rayos X de polvo, según métodos convencionales, por ejemplo métodos o técnicas como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª Edición de la Farmacopea Europea, y/o como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 6: «X-Ray Diffraction») y/o H.G. Brittain, «Polymorphism in Pharmaceutical Solids», Vol. 95, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1999 (capítulo 6 y las referencias incluidas en el mismo).

Según la presente descripción, generalmente se prefieren contenidos más altos de las una o más formas cristalinas como se define anteriormente y/o a continuación en el material sólido según se describe anteriormente y/o a continuación.

Se describen materiales sólidos para su uso en las composiciones según la presente descripción en el documento PCT/EP2010/003100 titulado «Novel solid materials of {(2S,5R,8S,11S)-5-Benzyl-11-(3-guanidino-propyl)-8-isopropyl-7-methyl-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-cyclopentadec-2-yl]-acetic acid} and methods for obtaining them» (Nuevos materiales sólidos de 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} y métodos para su obtención), del mismo solicitante, cuya memoria descriptiva se incorpora a esta solicitud mediante referencia en su totalidad.

Adicionalmente se describe un material sólido como se describe anteriormente y/o a continuación, que consiste esencialmente en una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, caracterizadas por una celda unitaria con los parámetros reticulares

$$a = 9,5 \pm 0,5 \text{ \AA},$$

$$b = 23,0 \pm 5,0 \text{ \AA} \text{ y}$$

$$c = 14,7 \pm 1,0 \text{ \AA},$$

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

Según la presente descripción, que esencialmente consiste en una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, preferiblemente significa que el compuesto de fórmula Id contenido en dicho material sólido se selecciona esencialmente a partir de dicha una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id, o en otras palabras, que las una o más formas cristalinas en dicha forma sólida proporcionan la cantidad esencial del compuesto de fórmula Id en dicha forma sólida. Más específicamente, esencialmente a este respecto preferiblemente significa que la una o más formas cristalinas en dicha forma sólida proporciona el 90 % o más, preferiblemente el 95 % o más, incluso más preferiblemente el 99 % o más y especialmente el 99,9 % o más, de la cantidad de compuesto de fórmula Id en dicha forma sólida. A este respecto, los porcentajes (%) proporcionados se seleccionan preferiblemente entre mol% y % en peso y, en especial, preferiblemente son mol%.

Dichas cantidades pueden proporcionarse mediante una única forma cristalina como se describe en este documento, o mediante mezclas de dos o más formas cristalinas como se describe en este documento. Preferiblemente, dichas cantidades se proporcionan mediante una única forma cristalina como se describe en este documento. Más preferiblemente, dichas cantidades se proporcionan mediante una única forma cristalina, seleccionada entre la forma cristalina A1, la forma cristalina S1, la forma cristalina S2 y la forma cristalina S3 como se describe en este documento.

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.

Si el material sólido comprende dos o más de las formas cristalinas como se describe en este documento, una de estas formas cristalinas es preferiblemente la principal forma cristalina y la una o más formas cristalinas adicionales presentes lo están en cantidades pequeñas. La principal forma cristalina preferiblemente proporciona el 60 % en peso o más, más preferiblemente el 75 % o más, incluso más preferiblemente el 90 % o más y especialmente el 95 % o 99 % o más, de la cantidad total de las presentes formas cristalinas. A este respecto, los porcentajes (%) proporcionados se seleccionan preferiblemente entre mol% y % en peso y, en especial, preferiblemente son mol%.

Si no se especifica otra cosa, los porcentajes (o %) proporcionados en este documento para los compuestos y/o solventes son preferiblemente porcentajes en peso o moles por ciento, preferiblemente moles por ciento. Puesto que el contenido de la una o más formas cristalinas del material sólido como se describe en este documento y, si procede, la proporción de dos o más formas cristalinas en el material sólido como se describe en este documento, puede determinarse de manera ventajosa mediante métodos que incluyen, pero sin limitaciones, difracción de rayos X de polvo, espectroscopia Raman y espectroscopia infrarroja, y más preferiblemente se determina mediante difracción de rayos X de polvo, espectroscopia Raman y/o espectroscopia infrarroja, siendo los valores porcentuales relacionados con estos en especial preferiblemente valores de moles por ciento, si no se indica explícitamente otra cosa.

Según la presente descripción, si no se especifica otra cosa, los porcentajes (o %) proporcionados en este documento

- i) para los datos del espectro, como transmisión, especialmente transmisión IR, intensidad Raman;
- ii) intensidades de difracción de rayos X de polvo (intensidades DRXP), y/o
- iii) o parámetros analíticos, como humedad relativa (hr o h.r.) y similares, son preferiblemente porcentajes relativos (es decir, porcentaje del respectivo valor máximo).

Se describe adicionalmente en este documento una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id como se describe en este documento y especialmente como se describe anteriormente y/o a continuación.

Según la presente descripción la una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id se seleccionan entre las formas cristalinas como se describe anteriormente y/o a continuación que tiene una celda unitaria monoclinica o una celda unitaria ortorrómbica.

Según la presente descripción, la una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula Id se seleccionan entre anhidratos y solvatos.

Según la invención, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante una temperatura de fusión/descomposición de  $>282\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente  $288 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o más alta, y especialmente  $288 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos en este documento se determinan preferiblemente mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos DSC y/o TGA o en general los métodos de termoanálisis y los dispositivos adecuados para su determinación son conocidos en la técnica, por ejemplo, en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, donde se describen técnicas convencionales adecuadas. Más preferiblemente, para las temperaturas de fusión/descomposición o comportamientos y/o el termoanálisis en general, se utilizan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, preferiblemente como se describe en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea.

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

Preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 6 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 8 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

a)

N.º	D $\pm$ 0,1 [Å]	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ ) $\pm$ 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 2 742 263 T3

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu-Kα <sub>ε</sub> ) ± 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)

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>ε</sub> ) ± 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, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

a)

N.º	D [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>ε</sub> ) ± 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

ES 2 742 263 T3

N.º	D [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>e</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
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)

N.º	D [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>e</sub> ) ± 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, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 12 o más de

## ES 2 742 263 T3

los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

a)

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>e</sub> ) ± 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

5

o más preferiblemente

b)

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>e</sub> ) ± 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

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>1</sub> ) ± 0,1°	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

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe en este documento y especialmente se realiza o determina mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, e incluso se obtiene más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-Kα<sub>1</sub> y/o λ = 1,5406 Å, preferiblemente en un difractor Stoe StadiP 611 KL.

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

Preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante datos estructurales de rayos X de monocristal, por ejemplos datos estructurales de rayos X de monocristal obtenidos mediante un difractor, preferiblemente equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando preferiblemente radiación Mo Kα, preferiblemente a una temperatura de 298 K ± 5 K e incluso más preferiblemente en un difractor XCalibur de Oxford Diffraction equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación Mo Kα a aproximadamente 298 K.

Según los datos estructurales de rayos X de monocristal, el anhidrato del compuesto de fórmula Id y especialmente la forma cristalina A1 cristaliza en el grupo de espacio ortorrómbico  $P 2_1 2_1 2_1$  con los parámetros reticulares  $a = 9,8 \text{ Å}$ ,  $b = 15,4 \text{ Å}$ ,  $c = 19,5 \text{ Å}$  (±0,1 Å) y el volumen de la celda unitaria preferiblemente es de 2940 (±10) Å<sup>3</sup>. A partir de la estructura de monocristal es obvio que la forma A1 representa un anhidrato o ansolvato.

La estructura de rayos X de monocristal se muestra en la figura 4.

Preferiblemente, nuestra forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:  
3431 cm<sup>-1</sup> (f), 3339 cm<sup>-1</sup> (f), 3189 cm<sup>-1</sup> (f), 2962 cm<sup>-1</sup> (m), 2872 cm<sup>-1</sup> (m), 1676 cm<sup>-1</sup> (f), 1660 cm<sup>-1</sup> (f), 1617 cm<sup>-1</sup> (f), 1407 cm<sup>-1</sup> (f), 1316 cm<sup>-1</sup> (m), 1224 cm<sup>-1</sup> (m), 1186 cm<sup>-1</sup> (m), 711 cm<sup>-1</sup> (m).

Más preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación.

que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

- 5 3431  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3339  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3189  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3031  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2962  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2872  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1676  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1617  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1539  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1493  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1407  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1358  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1316  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1247  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1224  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1186  $\text{cm}^{-1}$  (m), 994  $\text{cm}^{-1}$  (d), 921  $\text{cm}^{-1}$  (d), 711  $\text{cm}^{-1}$  (m), 599  $\text{cm}^{-1}$  (m).

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

- 10 \*«f» = fuerte (transmitancia preferiblemente  $\leq 50\%$ ), «m» = media (preferiblemente  $50\% < \text{transmitancia} \leq 70\%$ ), «d» = débil (transmitancia preferiblemente  $> 70\%$ ).

El espectro de IR o FTIR se obtiene preferiblemente usando un pellet de KBr como técnica de preparación de la muestra.

- 15 Los datos de espectroscopia IR se obtiene preferiblemente mediante espectroscopia FTIR. Los datos de espectroscopia IR o los datos de espectroscopia FTIR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.24 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FTIR se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FTIR se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

- 20 Los espectros de FTIR de los anhidratos como se describe en este documento y especialmente el de la forma cristalina A1 se proporciona en la figura 5.

- 25 Preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

- 30 3064  $\text{cm}^{-1}$  (d), 2976  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2934  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2912  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2881  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1603  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1209  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1029  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1003  $\text{cm}^{-1}$  (m), 852  $\text{cm}^{-1}$  (d).

- 35 Más preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 18 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

- 40 3064  $\text{cm}^{-1}$  (d), 2976  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2934  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2912  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2881  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1677  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1648  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1603  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1584  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1465  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1407  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1314  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1209  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1129  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1029  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1003  $\text{cm}^{-1}$  (m), 943  $\text{cm}^{-1}$  (d), 901  $\text{cm}^{-1}$  (d), 852  $\text{cm}^{-1}$  (d), 623  $\text{cm}^{-1}$  (d), 589  $\text{cm}^{-1}$  (d).

- 45 Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:  
\*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman preferiblemente  $\geq 0,04$ ), «m» = media (preferiblemente  $0,04 > \text{intensidad relativa Raman} \geq 0,02$ ), «d» = débil (intensidad relativa Raman preferiblemente  $< 0,02$ ).

- 50 El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando recipientes de aluminio como soportes de muestra para el correspondiente material sólido.

- 55 Los datos de espectroscopia Raman se obtienen preferiblemente mediante espectroscopia FT-Raman. Los datos de espectroscopia Raman o los datos de espectroscopia FT-Raman se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FT-Raman se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

- 60 Los espectros de FT-Raman de los anhidratos como se describe en este documento y especialmente el de la forma cristalina A1 se proporciona en la figura 6.

Preferiblemente, una forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, por una hidrosolubilidad a 20 °C o 25 °C, preferiblemente a 20 °C, en el intervalo de entre 5 y 9 mg/ml, preferiblemente en el

intervalo de entre 6 y 8 mg/ml y especialmente por una hidrosolubilidad a 20 °C o 25 °C, preferiblemente a 20 °C de aproximadamente 7 mg/ml.

5 Preferiblemente, la forma cristalina A1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante experimentos de vapor dinámico. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo). El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra niveles pequeños de captación de agua hasta una humedad relativa (hr o h.r.) del 98 % y los anhidratos como se describe en este documento y especialmente la forma cristalina A1, pueden clasificarse como no higroscópicos de acuerdo con los criterios de la Ph. Eur. No se observa formación ni conversión en hidrato. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma cristalina A1 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 7.

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

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

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

25 La cantidad de moléculas en la celda unitaria se determina preferiblemente mediante métodos cristalográficos, más preferiblemente mediante difracción de rayos X de monocristal y/o difracción de rayos X de polvo.

30 Alternativamente, la cantidad de solvente en dichas formas cristalinas, dichos solvatos y/o en la respectiva celda unitaria puede determinarse o estimarse mediante análisis elemental, cromatografía de gases o titulación de Karl-Fischer. En este contexto, esencialmente libre de moléculas de solvente significa preferiblemente una cantidad de solvente de menos del 5 %, incluso más preferiblemente menos del 2 %, incluso más preferiblemente menos del 1 % y especialmente menos del 0,1 %, por ejemplo del 5 % al 0,1 %, o del 2 % al 0,01 %. A este respecto, los porcentajes (%) proporcionados se seleccionan preferiblemente entre mol% y % en peso y, en especial, preferiblemente son % en peso.

35 La forma cristalina A1 muestra una o más propiedades seleccionadas entre las propiedades ventajosas discutidas anteriormente. Más específicamente, puede demostrarse que la forma cristalina A1 es una forma ansolvatada termodinámicamente estable y/o una forma termodinámica estable y, sorprendentemente, la forma termodinámicamente estable en presencia de solventes acuosos, que incluyen preferiblemente, pero sin limitaciones, suspensiones y material humedecido, y especialmente en sistemas esencialmente acuosos, como solución salina en agua y similares, como por ejemplo, pero sin limitaciones, suspensiones y material humedecido, y especialmente en dichos sistemas acuosos en ausencia de metanol y/o etanol. A este respecto, el material humedecido es preferiblemente una mezcla del anhidrato respectivo con al menos el 5 % en peso, más preferiblemente al menos el 10 % en peso y especialmente el 20 % en peso, del sistema acuoso respectivo. Adicionalmente, la forma cristalina A1 muestra propiedades superiores en términos de comportamiento higroscópico, con estabilidad física de la forma cristalina a lo largo de todo el intervalo de humedad relativa (0-98 %) y/o la cristalinidad y el comportamiento térmico son excelentes.

40 Esto da lugar a propiedades excelentes para el procesamiento (p. ej., separación de fase mediante filtración, secado, triturado, micronización) y conservación, siendo, por tanto, superior para la formulación de suspensiones. La forma cristalina A1 muestra propiedades superiores para la purificación del compuesto de fórmula Id, ya que puede conseguirse fácilmente una reducción de impurezas estructuralmente relacionadas, compuestos iónicos y solvente residual. Por tanto, la purificación puede conseguirse en una etapa, cuando las formas sólidas, por ejemplo, formas amorfas según los procesos convencionales previamente conocidos y/u otras formas cristalinas polimórficas no anhidrato requieren un esfuerzo significativamente mayor para una pureza acorde con las normas de BPF, por ejemplo, tres o más procedimientos de purificación posteriores.

55 El compuesto de fórmula Id también forma una clase de pseudopolimorfos que incorpora diferentes solvatos en diversas cantidades y/o relaciones, preferiblemente relaciones y, por tanto, son solvatos. Estos solvatos están estrechamente relacionados estructuralmente, por ejemplo, mediante los datos de difracción de rayos X de polvo, incluyendo el indexado de estas formas, lo que lleva a celdas unitarias similares. También se discutirán ejemplos seleccionados para la estructura en base a las estructuras de monocristal y soluciones estructurales basadas en

datos de polvo. Finalmente, se proporcionará una discusión sobre las propiedades beneficiosas específicas de esta clase pseudopolimórfica.

5 A continuación, se describen tres ejemplos de formas pseudopolimórficas de cilengitida: formas S1 (solvato de metanol), S2 (solvato de etanol) y S3 (hidrato). Estos ejemplos pueden caracterizarse adicionalmente como tetrasolvatos.

10 Por tanto, las formas cristalinas sólidas que tienen una celda unitaria con parámetros reticulares ULP1 como se define anteriormente pueden caracterizarse adicionalmente en este documento como solvatos y más específicamente como tetrasolvatos. Los solvatos y/o tetrasolvatos pueden incluir una o más formas cristalinas seleccionadas entre S1, S2 y S3 según se define en este documento, y también sus mezclas.

15 Las formas cristalinas S1, S2 y/o S3 pueden caracterizarse adicionalmente como solvatos y más específicamente como tetrasolvatos, es decir, generalmente muestran una cantidad aproximadamente estequiométrica de moléculas de solvente en la respectiva celda unitaria, que es de aproximadamente 4 moléculas de solvente por celda unitaria y por molécula de compuesto según la fórmula Id.

20 En estos tetrasolvatos, las moléculas de solvente se seleccionan preferiblemente entre moléculas de agua y alcoholes o más específicamente se seleccionan entre agua, metanol y etanol, y sus mezclas.

25 Por consiguiente, los solvatos pueden caracterizarse adicionalmente como hidratos o solvatos de alcohol (o alcoholatos), y más específicamente, como hidratos, solvatos de metanol (o metanolatos) y/o solvatos de etanol (o etanolatos). No obstante, si dichos solvatos se producen a partir de o en contacto con mezclas de solventes, pueden también obtenerse mezclas de solventes. Adicionalmente, las moléculas de solvente dentro de un solvato son parcial o completamente intercambiables con las moléculas de solvente de otro solvente. Por tanto, está claro que los solvatos, más específicamente los tetrasolvatos e incluso más específicamente las formas cristalinas S1, S2 y S3, pertenecen todas a una clase específica de formas cristalinas sólidas.

30 La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante una temperatura de fusión/descomposición de  $>210$  °C, más preferiblemente una temperatura de fusión/descomposición de  $217 \pm 5$  °C o más alta, y especialmente una temperatura de fusión/descomposición de  $217 \pm 5$  °C. Típicamente, la temperatura de fusión/descomposición obtenida para la forma cristalina S3 es  $<250$  °C.

35 Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos en este documento se determinan preferiblemente mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos DSC y/o TGA o en general, métodos de termoanálisis y dispositivos adecuados para su determinación son conocidos en la técnica, por ejemplo en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, donde se describen técnicas convencionales adecuadas. Más preferiblemente, para las temperaturas de fusión/descomposición o los comportamientos y/o el termoanálisis en general, se utilizan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, preferiblemente como se describe en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea.

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

50 La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 3 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

N.º	D $\pm$ 0,1 [Å]	$2\theta$ (radiación Cu- K $\alpha$ ) $\pm$ 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
5	7,50	11,8	1	1	1

ES 2 742 263 T3

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>ε</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

- 5 Más específicamente, la forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 9 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

N.º	D [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>ε</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	0	1
4	7,83	11,3	1	1	0
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1
7	6,94	12,7	0	0	2
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,2	1	2	2
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

- 10 Incluso más específicamente, la forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más

## ES 2 742 263 T3

preferiblemente 13 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Cu- Kα <sub>1</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	12,98	6,8	0	2	0
2	12,25	7,2	0	1	1
3	8,91	9,9	1	0	1
4	7,83	11,3	1	1	0
5	7,50	11,8	1	1	1
6	7,34	12,1	0	3	1
7	6,94	12,7	0	0	2
8	6,50	13,6	0	4	0
9	6,13	14,5	0	2	2
10	5,15	17,2	1	2	2
11	4,88	18,2	0	5	1
12	4,67	19,0	2	0	1
13	4,49	19,8	2	1	0
14	4,11	21,6	1	3	1
15	3,99	22,3	2	1	3

5 En la figura 10 se muestra el difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S3.

La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe en este documento y especialmente se realiza o determina mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, e incluso se obtiene más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-Kα<sub>1</sub> y/o λ = 1,5406 Å, preferiblemente en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

Más específicamente, la forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante datos estructurales de rayos X monocristal, por ejemplos datos estructurales de rayos X monocristal obtenidos en un difractómetro, preferiblemente equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando preferiblemente radiación Mo Kα, preferiblemente a una temperatura de 298 K ± 5 K e incluso más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación Mo Kα a aproximadamente 298 K.

Según los datos estructurales de rayos X monocristal, los tetrahidratos del compuesto de fórmula Id como se describe en este documento y especialmente la forma cristalina S3 cristalizan en el grupo de espacio ortorrómbico *P* 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> con los parámetros reticulares *a* = 9,6 Å, *b* = 25,9 Å, *c* = 13,9 Å (±0,1 Å) y el volumen de la celda unitaria preferiblemente es de 3396 (±10) Å<sup>3</sup>.

A partir de la estructura de monocristal es obvio que la forma S3 representa un tetrasolvato y más específicamente un tetrahidrato.

La estructura de rayos X de monocristal se muestra en la figura 11.

La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 3 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

3319  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3067  $\text{cm}^{-1}$  (f), 2966  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1541  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1395  $\text{cm}^{-1}$  (f), 704  $\text{cm}^{-1}$  (m)

La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

3428  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3319  $\text{cm}^{-1}$  (f), 3067  $\text{cm}^{-1}$  (f), 2966  $\text{cm}^{-1}$  (f), 2874  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1541  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1455  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1395  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1232  $\text{cm}^{-1}$  (m), 704  $\text{cm}^{-1}$  (m)

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

\*«f» = fuerte (transmitancia preferiblemente  $\leq 50 \%$ ), «m» = media (preferiblemente  $50 \% < \text{transmitancia} \leq 70 \%$ ), «d» = débil (transmitancia preferiblemente  $> 70 \%$ ).

El espectro de IR o FTIR se obtiene preferiblemente usando un pellet de KBr como técnica de preparación de la muestra.

Los datos de espectroscopia IR se obtiene preferiblemente mediante espectroscopia FTIR. Los datos de espectroscopia IR o los datos de espectroscopia FTIR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.24 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FTIR se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FTIR se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

Los espectros de FTIR de los tetrasolvatos como se describe en este documento, más preferiblemente los tetrahidratos como se describe en este documento y especialmente la forma cristalina S3 se proporcionan en la figura 12.

La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 4 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 7 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

3069  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2931  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1443  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1339  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1205  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1004  $\text{cm}^{-1}$  (f), 911  $\text{cm}^{-1}$  (m).

La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

3069  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2931  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1585  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1443  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1339  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1205  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1122  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1033  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1004  $\text{cm}^{-1}$  (f), 936  $\text{cm}^{-1}$  (d), 911  $\text{cm}^{-1}$  (m), 825  $\text{cm}^{-1}$  (d), 624  $\text{cm}^{-1}$  (d), 519  $\text{cm}^{-1}$  (d).

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

\*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman preferiblemente  $\geq 0,04$ ), «m» = media (preferiblemente  $0,04 > \text{intensidad relativa Raman} \geq 0,02$ ), «d» = débil (intensidad relativa Raman preferiblemente  $< 0,02$ ).

El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando recipientes de aluminio como soportes de muestra para el correspondiente material sólido.

Los datos de espectroscopia Raman se obtiene preferiblemente mediante espectroscopia FT-Raman. Los datos de espectroscopia Raman o los datos de espectroscopia FT-Raman se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en los capítulos 2.02.24 y/o 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FT-Raman se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

El espectro FT-Raman de los tetrasolvatos como se describe en este documento y especialmente el de la forma cristalina S3 se proporciona en la figura 13.

La forma cristalina S3 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante experimentos de vapor dinámico. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo). El comportamiento de adsorción de vapor de agua muestra niveles pequeños de captación de agua hasta una h.r. del 98 % y los anhidratos como se describe en este documento y especialmente la forma cristalina S3, pueden clasificarse como no higroscópicos de acuerdo con los criterios de la Ph. Eur. No se observa formación ni conversión en hidrato. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma cristalina S3 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 14.

En general, los datos de análisis térmico proporcionados en este documento confirman la estructura de tetrahidrato, con deshidratación completa observada a temperatura elevada (para el tetrahidrato, el contenido de agua calculado es del 10,9 %p) en la TGA.

Los datos de adsorción de vapor de agua muestran que incluso en condiciones de sequedad (0 % de h.r.) a 25 °C, solo el ~9 %p de agua se escinde, lo que muestra que preferiblemente no se produce la deshidratación completa de la estructura.

Adicionalmente, se ha encontrado que las moléculas de agua dentro de los hidratos como se describe en este documento y especialmente las moléculas de agua dentro de los tetrahidratos como se describe en este documento pueden estar sustituidas, parcial o totalmente, por moléculas de alcohol, preferiblemente por moléculas de alcohol que se seleccionan entre el grupo compuesto por monooles, dioles o trioles con 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente monooles con 1 a 4 átomos de carbono y especialmente monooles seleccionados entre el grupo compuesto por metanol y etanol, y sus mezclas.

Los métodos experimentales, como experimentos de adsorción/desorción dinámica de vapor, experimentos de rayos X monocristal y/o experimentos de rayos X de polvo, muestran que partiendo, por ejemplo, del tetrahidrato caracterizado como forma cristalina S3, las moléculas de agua de dicho tetrahidrato pueden eliminarse parcial y/o prácticamente en su totalidad de dicho tetrahidrato y/o sustituirse por metanol y/o etanol.

Por ejemplo, los experimentos de adsorción/desorción dinámica de vapor, usando preferiblemente vapores de solventes orgánicos y/o agua, preferiblemente vapores de solventes orgánicos seleccionados entre uno o más alcoholes, preferiblemente alcoholes como se define en este documento, y/o agua y especialmente vapores de metanol, etanol y agua, muestran que las moléculas de agua de dicho tetrahidrato pueden sustituirse de manera continua por moléculas de alcohol y especialmente moléculas de metanol y/o etanol, hasta que se forma un solvato tetraalcohol.

Por tanto, pueden obtenerse formas cristalinas que pueden caracterizarse como tetrasolvatos, que tienen un contenido de solvente de hasta aproximadamente el 100 % de agua (en referencia a 4 moléculas de agua por molécula del compuesto según la fórmula Id, es decir, hace referencia a un tetrahidrato) y un contenido de solvente de hasta aproximadamente el 100 % de alcohol (en referencia a 4 moléculas de alcohol por molécula del compuesto según la fórmula Id, es decir, hace referencia a un tetraalcoholato) y preferiblemente los compuestos intermedios entre ellos.

Los resultados se discuten adicionalmente anteriormente y/o a continuación y especialmente se discuten en las tablas 1 y 2 que aparecen a continuación. Por ejemplos, pueden obtenerse solvatos cristalinos metaestables que son mezclas de dihidrato-dialcoholatos (en referencia a 2 moléculas de agua y 2 moléculas de alcohol por molécula del compuesto según la fórmula Id), caracterizado posteriormente en detalles como dihidrato-dimetanolato y forma cristalina S1 y como dihidrato-dietanolato y forma cristalina S2, respectivamente, y se discuten en detalle anteriormente y/o a continuación.

Se hace especial referencia a este respecto en las tablas 1 y 2 que se proporcionan a continuación y en los párrafos correspondientes.

5 En las siguientes tablas se muestran los respectivos contenidos de agua y/o metanol de los tetrasolvatos calculados mediante gravimetría desde tetrahidrato a tetraalcoholato; en este cálculo se han utilizado pasos enteros en la estequiometría del solvato en base a una molécula del compuesto según la fórmula 1d, y cuatro moléculas en total del correspondiente solvente o mezcla de solventes en dichos tetrasolvatos. Esto puede expresarse preferiblemente mediante la siguiente fórmula: [ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)] · [Alcohol]<sub>x</sub> · [H<sub>2</sub>O]<sub>(4-x)</sub> con 0 ≤ x ≤ 4).

Tabla 1: (intercambio agua/metanol)

Equivalentes de metanol [x]	Equivalentes de agua [4-x]	masa molar [g/mol]	contenido gravimétrico de metanol [%]	contenido gravimétrico de agua [%]	masa molar de solvato en relación a tetrahidrato [%]
0	4	660,75	0,0	10,9	100,0 %
1	3	674,77	4,7	8,0	102,1 %
2	2	688,79	9,3	5,2	104,2 %
3	1	702,81	13,7	2,6	106,4 %
4	0	716,83	17,9	0,0	108,5 %

10

Tabla 2: (intercambio agua/etanol)

Equivalentes de etanol [x]	Equivalentes de agua [4-x]	masa molar [g/mol]	contenido gravimétrico de etanol [%]	contenido gravimétrico de agua [%]	masa molar de solvato en relación a tetrahidrato [%]
0	4	660,75	0,0	10,9	100,0
1	3	688,80	6,7	7,8	104,3
2	2	716,85	12,9	5,0	108,5
3	1	744,90	18,6	2,4	112,7
4	0	772,95	23,8	0,0	117,0

15

En los experimentos correspondientes de absorción dinámica de vapor que se discuten con más detalle en el presente documento usando vapor de metanol a una saturación relativa del 98 % para el dihidrato-dimetanolato/forma cristalina S1 a 25 °C comenzando con el tetrahidrato, se ha obtenido una ganancia de masa del 9 %. Esto está en consonancia con los resultados mostrados anteriormente para el tetrametanolato (108,5 % calculado, es decir, 8,5 % de ganancia de masa).

20

En los experimentos correspondientes de absorción dinámica de vapor que se discuten con más detalle en el presente documento usando vapor de etanol a una saturación relativa del 98 % para el dihidrato-dietanolato/forma cristalina S2 a 25 °C comenzando con el tetrahidrato, se ha obtenido una ganancia de masa del 17 %. Esto está en consonancia con los resultados mostrados anteriormente para el tetraetanolato (117,0 % calculado, es decir, 17,0 % de ganancia de masa).

25

30 Como se muestra anteriormente y a continuación, los tetrasolvatos como los descritos en este documento son preferiblemente convertibles, más preferiblemente convertibles entre tetrahidratos esencialmente puros y tetraalcoholatos esencialmente puros, y potencialmente todos los compuestos intermedios, preferiblemente ejemplificados por la mezcla de dihidrato-dialcoholatos que se discuten en detalle a continuación. Puesto que estos tetrasolvatos tienen características estructurales muy similares, por ejemplo, los parámetros cristalográficos, los datos analíticos y/o las propiedades físicas, y además son convertibles, es evidente que los tetrasolvatos constituyen una clase o subclase de las formas cristalinas descritas en este documento y/o de los materiales sólidos descritos en este documento.

35

Por motivos de claridad, los tetrasolvatos que contienen tres o más equivalente de agua (es decir, tiene un contenido en agua de >75 mol%, en función de la cantidad total de solvente que contiene la correspondiente forma cristalina) y contienen menos de un equivalente de uno o más solventes aparte de agua, preferiblemente menos de un equivalente de uno o más alcoholes, preferiblemente seleccionados entre metanol y etanol, se denominan preferiblemente hidratos, hidratos como los descritos en este documento o hidrato-tetrasolvatos.

40

Por motivos de claridad, los tetrasolvatos que contienen alrededor de cuatro equivalentes de agua (es decir, tienen un contenido en agua de >90 mol% y preferiblemente >95 mol%, en función de la cantidad total de solvente que contiene la correspondiente forma cristalina) se denominan preferiblemente tetrahidratos o tetrahidratos como los descritos en este documento.

45

Por motivos de claridad, los tetrasolvatos que contienen uno o más equivalentes de alcohol (es decir, tienen un contenido en alcohol de 25 mol% o más, en función de la cantidad total de solvente que contiene la correspondiente forma cristalina) se denominan preferiblemente alcoholatos, alcoholatos como los descritos en este documento o alcoholato-tetrasolvatos. Ejemplos de dichos alcoholatos o alcoholato-tetrasolvatos son el metanolato y/o etanolato (o metanolato-tetrasolvato y/o etanolato-tetrasolvato) como los descritos en este documento.

Por motivos de claridad, los tetrasolvatos que contienen alrededor de cuatro equivalentes de uno o más alcoholes (es decir, tienen un contenido en alcohol de >90 mol% y preferiblemente >95 mol%, en función de la cantidad total de solvente que contiene la correspondiente forma cristalina) se denominan preferiblemente tetraalcoholatos o tetraalcoholatos como los descritos en este documento. Ejemplos de dichos tetraalcoholatos son el tetrametanolato y/o tetraetanolato o el tetrametanolato y/o tetraetanolato como los descritos en este documento.

A continuación se describen dos tetrasolvatos más que son solvatos de alcohol o alcoholato-tetrasolvatos a este respecto y que pueden caracterizarse adicionalmente como dihidrato-dialcoholatos:

La forma cristalina S1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante una temperatura de fusión/descomposición de >205 °C, más preferiblemente una temperatura de fusión/descomposición de  $210 \pm 5$  °C o más alta, y especialmente una temperatura de fusión/descomposición de  $210 \pm 5$  °C. Preferiblemente, dicha temperatura de fusión/descomposición obtenida para los tetrasolvatos como se describe en este documento, más preferiblemente obtenida para el dihidrato-dimetanolato y especialmente obtenida para la forma cristalina S1 es <250 °C.

Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos en este documento se determinan preferiblemente mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos DSC y/o TGA o en general los métodos de termoanálisis y los dispositivos adecuados para su determinación son conocidos en la técnica, por ejemplo, en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, donde se describen técnicas convencionales adecuadas. Más preferiblemente, para las temperaturas de fusión/descomposición o los comportamientos y/o el termoanálisis en general, se utilizan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, preferiblemente como se describe en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea.

Las medidas de DSC y TGA del análisis térmico se realizaron como se indica a continuación: Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min.

La forma cristalina S1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Co- Kα <sub>1</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
0	14,20	7,3	0	0	1
1	13,05	7,9	0	2	0
2	12,47	8,3	0	1	1
3	9,62	10,7	0	2	1
4	8,81	11,7	1	1	0
5	7,88	13,1	1	0	-1
6	7,74	13,3	1	0	1
7	7,60	13,6	1	1	-1

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Co- Kα <sub>1</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
8	7,41	13,9	0	3	1
9	7,09	14,5	0	0	2
10	6,51	15,8	0	4	0
11	6,23	16,5	0	2	2
12	5,92	17,4	0	4	1
13	4,89	21,1	0	5	1
14	4,80	21,5	0	4	2

El patrón de DRXP puede indexarse con éxito con la siguiente celda unitaria monoclinica (grupo espacial P21):  
 $a = 9,4 \text{ \AA}$ ,  $b = 25,9 \text{ \AA}$ ,  $c = 14,1 \text{ \AA}$  ( $\pm 0,1 \text{ \AA}$ ),  $\beta = 91,2^\circ$  ( $\pm 0,1$ ),  $V \sim 3430$  ( $\pm 10$ )  $\text{\AA}^3$

5 La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe en este documento y especialmente se realiza o determina mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, e incluso se obtiene más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-Kα<sub>1</sub> y/o  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , preferiblemente en un difractor Stoe StadiP 611 KL.

10 La forma cristalina S1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante datos estructurales de rayos X monocristal, por ejemplos datos estructurales de rayos X monocristal obtenidos mediante un difractor, preferiblemente equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando preferiblemente radiación Mo Kα, preferiblemente a una temperatura de  $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$  e incluso más preferiblemente en un difractor XCalibur de Oxford Diffraction equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación Mo Kα a aproximadamente 298 K.

20 La forma cristalina S1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

25  $3311 \text{ cm}^{-1}$  (f),  $3067 \text{ cm}^{-1}$  (m),  $2965 \text{ cm}^{-1}$  (m),  $2937 \text{ cm}^{-1}$  (m),  $2875 \text{ cm}^{-1}$  (d),  $1668 \text{ cm}^{-1}$  (f),  $1542 \text{ cm}^{-1}$  (f),  $1456 \text{ cm}^{-1}$  (m),  $1396 \text{ cm}^{-1}$  (m),  $1028 \text{ cm}^{-1}$  (d),  $707 \text{ cm}^{-1}$  (m).

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

30 \*«f» = fuerte (transmitancia preferiblemente  $\leq 50 \%$ ), «m» = media (preferiblemente  $50 \% < \text{transmitancia} \leq 70 \%$ ), «d» = débil (transmitancia preferiblemente  $> 70 \%$ ).

El espectro de IR o FTIR se obtiene preferiblemente usando un pellet de KBr como técnica de preparación de la muestra.

35 Los datos de espectroscopia IR se obtiene preferiblemente mediante espectroscopia FTIR. Los datos de espectroscopia IR o los datos de espectroscopia FTIR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.24 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FTIR se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FTIR se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

40 La forma cristalina S1 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se

proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

5 3067  $\text{cm}^{-1}$  (d), 2936  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1606  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1585  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1446  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1338  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1203  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1123  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1033  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1004  $\text{cm}^{-1}$  (f), 904  $\text{cm}^{-1}$  (m), 824  $\text{cm}^{-1}$  (d), 624  $\text{cm}^{-1}$  (d), 523  $\text{cm}^{-1}$  (d).

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

\*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman preferiblemente  $\geq 0,04$ ), «m» = media (preferiblemente  $0,04 >$  intensidad relativa Raman  $\geq 0,02$ ), «d» = débil (intensidad relativa Raman preferiblemente  $< 0,02$ ).

10 El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando recipientes de aluminio como soportes de muestra para el correspondiente material sólido.

15 Los datos de espectroscopia Raman se obtienen preferiblemente mediante espectroscopia FT-Raman. Los datos de espectroscopia Raman o los datos de espectroscopia FT-Raman se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FT-Raman se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

20 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante una temperatura de fusión/descomposición de  $> 205 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente una temperatura de fusión/descomposición de  $210 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  o más alta, y especialmente una temperatura de fusión/descomposición de  $210 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Más específicamente, dicha temperatura de fusión/descomposición obtenida para la forma cristalina S2 es  $< 250 \text{ }^\circ\text{C}$ .

25 Las temperaturas de fusión/descomposición y/o los comportamientos térmicos descritos en este documento se determinan preferiblemente mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (análisis termogravimétrico). Los métodos DSC y/o TGA o en general, métodos de termoanálisis y dispositivos adecuados para su determinación son conocidos en la técnica, por ejemplo en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, donde se describen técnicas convencionales adecuadas. Más preferiblemente, para las temperaturas de fusión/descomposición o los comportamientos y/o el termoanálisis en general, se utilizan Mettler Toledo DSC 821 y/o Mettler Toledo TGA 851, preferiblemente como se describe en el capítulo 2.02.34 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea.

35 Las medidas de DSC y TGA que muestran el análisis térmico (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min; Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min) y la temperatura de fusión/descomposición proporcionada anteriormente se muestra en la figura 16 y en la figura 17.

40 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 3 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 5 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

45

N.º	D $\pm 0,1$ [Å]	$2\theta$ (radiación Co- K $\alpha_1$ ) $\pm 0,1^\circ$	Índices de Miller		
			h	k	l
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
9	4,82	21,3	1	3	0

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Co- Kαε) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
10	4,58	22,5	1	0	2

- 5 Más específicamente, la forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 4 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 6 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:

N.º	D [Å]	°2 θ (radiación Co- Kαε) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1
6	7,36	14,0	0	2	0
7	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	1	3	0
10	4,58	22,5	1	0	2

- 10 Más específicamente, la forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente mediante el patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, más preferiblemente comprende 10 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, incluso más preferiblemente 12 o más de los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación, y especialmente comprende todos los picos de rayos X de polvo que se proporcionan a continuación:
- 15

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Co- Kαε) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
0	14,73	6,9	0	1	0
1	13,32	7,7	2	0	0
2	12,89	8,0	1	1	0
3	8,78	11,7	1	0	1
4	7,87	13,1	0	1	1
5	7,54	13,6	1	1	1

N.º	D ± 0,1 [Å]	°2 θ (radiación Co- Kα <sub>e</sub> ) ± 0,1°	Índices de Miller		
			h	k	l
6	7,36	14,0	0	2	0
7	7,10	14,5	1	2	0
8	5,01	20,6	5	1	0
9	4,82	21,3	1	3	0
10	4,58	22,5	1	0	2
11	4,38	23,6	1	1	2
12	4,28	24,1	1	3	1
13	3,81	27,1	4	0	2
14	3,69	28,0	4	1	2

El difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S2 se muestra en la figura 18.

5 El patrón de DRXP puede indexarse con éxito con la siguiente celda unitaria ortorrómbica (grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>):  
a = 9,3 Å, b = 26,6 Å, c = 14,7 Å (±0,1 Å), V ~ 3600 (±10) Å<sup>3</sup>

10 La difracción de rayos X de polvo y más preferiblemente el patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza o determina preferiblemente como se describe en este documento y especialmente se realiza o determina mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.9.33 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea, e incluso se obtiene más preferiblemente con los parámetros de radiación Cu-Kα<sub>1</sub> y/o λ = 1,5406 Å, preferiblemente en un difractómetro Stoe StadiP 611 KL.

15 Adicionalmente, la forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante datos estructurales de rayos X monocristal, por ejemplos datos estructurales de rayos X monocristal obtenidos mediante un difractómetro, preferiblemente equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD, usando preferiblemente radiación Mo Kα, preferiblemente a una temperatura de 298 K ± 5 K e incluso más preferiblemente en un difractómetro XCalibur de Oxford Diffraction equipado con un monocromador de grafito y un detector CCD usando radiación Mo Kα a aproximadamente 298 K.

20 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 3 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:  
25 3306 cm<sup>-1</sup> (f), 2968 cm<sup>-1</sup> (m), 1668 cm<sup>-1</sup> (f), 1546 cm<sup>-1</sup> (f), 1395 cm<sup>-1</sup> (m), 1223 cm<sup>-1</sup> (d), 1049 cm<sup>-1</sup> (d), 705 cm<sup>-1</sup> (d).

30 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia infrarroja que comprenden una o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 6 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda (±2 cm<sup>-1</sup>) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:  
35 3306 cm<sup>-1</sup> (f), 2968 cm<sup>-1</sup> (m), 2872 cm<sup>-1</sup> (m), 1668 cm<sup>-1</sup> (f), 1546 cm<sup>-1</sup> (f), 1452 cm<sup>-1</sup> (d), 1395 cm<sup>-1</sup> (m), 1223 cm<sup>-1</sup> (d), 1086 cm<sup>-1</sup> (d), 1049 cm<sup>-1</sup> (d), 746 cm<sup>-1</sup> (d), 705 cm<sup>-1</sup> (d).

Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:

\*«f» = fuerte (transmitancia preferiblemente  $\leq 50$  %), «m» = media (preferiblemente  $50$  % < transmitancia  $\leq 70$  %), «d» = débil (transmitancia preferiblemente  $> 70$  %).

5 El espectro de IR o FTIR se obtiene preferiblemente usando un pellet de KBr como técnica de preparación de la muestra.

Los datos de espectroscopia IR se obtiene preferiblemente mediante espectroscopia FTIR. Los datos de espectroscopia IR o los datos de espectroscopia FTIR se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.24 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FTIR se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker Vector 22. Los espectros de FTIR se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

Los espectros de FTIR de los tetrasolvatos como se describe en este documento y especialmente el de la forma cristalina S2 se proporcionan en la figura 19.

15 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 5 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 8 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

20 3068  $\text{cm}^{-1}$  (d), 2934  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1606  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1449  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1337  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1204  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1120  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1004  $\text{cm}^{-1}$  (m), 904  $\text{cm}^{-1}$  (d), 825  $\text{cm}^{-1}$  (d), 624  $\text{cm}^{-1}$  (d), 521  $\text{cm}^{-1}$  (d).

25 La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante los datos de espectroscopia Raman que comprenden una o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo más preferiblemente 9 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, comprendiendo incluso más preferiblemente 12 o más de las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, y comprendiendo especialmente todas las posiciones de banda ( $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ ) que se proporcionan a continuación, preferiblemente junto con las intensidades relativas que se proporcionan entre paréntesis:

30 3068  $\text{cm}^{-1}$  (d), 2934  $\text{cm}^{-1}$  (f), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1606  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1586  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1449  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1337  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1204  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1120  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1033  $\text{cm}^{-1}$  (d), 1004  $\text{cm}^{-1}$  (m), 904  $\text{cm}^{-1}$  (d), 825  $\text{cm}^{-1}$  (d), 624  $\text{cm}^{-1}$  (d), 521  $\text{cm}^{-1}$  (d).

35 Las intensidades relativas proporcionadas entre paréntesis se definen preferiblemente como sigue:  
\*«f» = fuerte (intensidad relativa Raman preferiblemente  $\geq 0,04$ ), «m» = media (preferiblemente  $0,04 >$  intensidad relativa Raman  $\geq 0,02$ ), «d» = débil (intensidad relativa Raman preferiblemente  $< 0,02$ ).

40 El espectro de Raman o FT-Raman se obtiene preferiblemente usando recipientes de aluminio como soportes de muestra para el correspondiente material sólido.

Los datos de espectroscopia Raman se obtienen preferiblemente mediante espectroscopia FT-Raman. Los datos de espectroscopia Raman o los datos de espectroscopia FT-Raman se obtienen preferiblemente mediante técnicas convencionales como se describe en el capítulo 2.02.48 de la 6ª edición de la Farmacopea Europea. Para la medición de los espectros de FT-Raman se utiliza preferiblemente un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros de FT-Raman se corrigen preferiblemente con respecto al valor basal usando preferiblemente el software Bruker OPUS.

45 Los espectros de FT-Raman de los tetrahidratos como se describe en este documento, más preferiblemente el dihidrato-dietanolato y especialmente la forma cristalina S2 se proporcionan en la figura 20.

La forma cristalina S2 puede caracterizarse, alternativa o adicionalmente, mediante experimentos de adsorción dinámica de vapor usando vapor de agua y/o vapor de metanol. Los resultados pueden obtenerse mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo).

50 El comportamiento de la adsorción de vapor de agua de los tetrasolvatos como se describe en este documento, más preferiblemente del dihidrato-dietanolato y especialmente de la forma cristalina S2 muestra una pérdida de aproximadamente el 6,5 %p en el primer ciclo de desorción (que es menor que la ganancia de masa de etanol observada en el experimento de adsorción de vapor de etanol). Tras la adsorción de vapor de agua, se observa un ensamble de moléculas de agua en la redícula, con una ganancia máxima de peso de aproximadamente el 6,4 %p a una h.r. elevada. En el segundo ciclo de desorción se observa una pérdida de masa total del 9,2 %p. Para un dihidrato dietanolato del compuesto de fórmula Id, el contenido de etanol calculado equivale a 12,5 %p. Puede

demostrarse que la forma S2 puede ser la forma termodinámicamente estable en una atmósfera de vapor de etanol al 100 %. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma cristalina S2 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 21. La isoterma de adsorción de vapor de metanol (25 °C) de una forma hidrato de la forma S2 (SMS DVS Intrinsic) se proporciona en la figura 22.

Por tanto, la forma cristalina S2 es una forma cristalina de solvato de etanol, que puede obtenerse, por ejemplo, mediante adsorción de vapor de metanol, preferiblemente mediante adsorción de vapor de etanol a partir de una estructura de hidrato, como los hidratos que se describen en este documento y, especialmente, el tetrahidrato como se describe en este documento, es decir, la forma cristalina S3. A partir de la curva de adsorción de vapor de etanol que se muestra en la figura 13 y como se ha discutido anteriormente, puede observarse que a una presión parcial de etanol elevada, el 17 %p de etanol es absorbido por la muestra.

Como puede observarse a partir de los datos proporcionados y discutidos en este documento, siendo potencialmente derivables los solvatos y especialmente los tetrasolvatos del compuesto de fórmula Id forma una clase de nuevas formas cristalinas (también denominadas adicionalmente formas pseudopolimórficas o por la abreviatura PP) basadas en el mismo tipo estructural, que tienen propiedades físicas muy similares y que pueden convertirse fácilmente, preferiblemente con posiblemente todas las formas de transición entre las formas pseudopolimórficas descritas en este documento.

La similitud del tipo estructural se muestra adicionalmente mediante un gráfico superpuesto de los patrones de DRXP de los tres pseudopolimorfos S1, S2 y S3 seleccionados que se muestra en la figura 15. Puede observarse que los tres pseudopolimorfos seleccionados muestran patrones de DRXP muy similares y, además, estos llevan básicamente a las mismas celdas unitarias, ya que la sustitución del agua por metanol o etanol solo lleva a una ligera expansión de las celdas unitarias y, por tanto, a un ligero aumento del volumen de las celdas unitarias. Como se esperaba de los volúmenes molares de los disolventes, esto es más pronunciado para el solvato de etanol que para el solvato de metanol.

En presencia de alcoholes, preferiblemente metanol y/o etanol, la interconversión entre la clase pseudopolimórfica, que comprende los solvatos y especialmente los tetrasolvatos según la invención, se produce con facilidad. Puesto que los alcoholes, preferiblemente metanol y/o etanol, son solventes útiles en el proceso de fabricación, el uso de los pseudopolimorfos es preferiblemente beneficioso para obtener el compuesto de fórmula Id en una modificación del estado sólido cristalino que muestra una solubilidad altamente ventajosa combinada con buena cristalinidad.

Los tetrasolvatos de la clase o sistema pseudopolimórfico son cristalinos y preferiblemente muestran una estabilidad en estado sólido ventajosa sin pérdida de la estructura huésped de cilengitida, en comparación con el material sólido amorfo descrito previamente. Esta clase de formas pseudopolimórficas descritas en este documento muestra una solubilidad sorprendentemente alta, especialmente en medios acuosos, que las hace especialmente útiles para la preparación de formulaciones líquidas. Adicionalmente, dicha clase de formas polimórficas muestra una higroscopicidad ventajosamente reducidas en comparación con el material amorfo previamente conocido.

Solubilidad de la forma tetrahidrato S3 en diferentes solventes:

Solvente	Solubilidad
H <sub>2</sub> O	21,6 mg/ml
Solución fisiológica de NaCl	21,1 mg/ml
tampón pH 7,4	24,4 mg/ml
H <sub>2</sub> O/MeOH (1:1)	12,8 mg/ml
H <sub>2</sub> O/EtOH (1:1)	13,0 mg/ml
H <sub>2</sub> O/iPrOH (1:1)	22,9 mg/ml
H <sub>2</sub> O/Acetona (1:1)	22,7 mg/ml
H <sub>2</sub> O/Acetonitrilo (1:1)	24,3 mg/ml

La combinación de higroscopicidad reducida, buena solubilidad y buena cristalinidad da lugar 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.

Adicionalmente, las formas pseudopolimórficas y/o los anhidratos según la invención muestran una estabilidad física y/o química mejorada en comparación con la fase amorfa, lo que lleva preferiblemente a una formación reducida de productos de degradación durante la conservación, por ejemplo, mediante hidrólisis. Se considera que esta estabilidad hidrolítica mejorada del material sólido como se describe en este documento y especialmente de

las formas cristalinas como se describe en este documento está causada por la reducción de las cantidades traza de impurezas iónicas que normalmente están presentes en el material amorfo de la técnica previa.

5 Como resultado, se considera que todos estos factores descritos en este documento son responsables de la ventajosa mejora de la estabilidad del estado sólido del material sólido como se describe en este documento, las formas cristalinas descritas en este documento y especialmente de los solvatos y/o anhidratos como se describe en este documento.

10 El material sólido como se describe en este documento y especialmente la una o más formas cristalinas como se describe en este documento pueden prepararse poniendo en contacto el compuesto según la fórmula I d con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos.

15 Por tanto, se describe un proceso para la preparación o fabricación del material sólido como se describe en este documento y especialmente para la preparación o fabricación de una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento, que comprende poner en contacto un compuesto según la fórmula I d con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, y aislar el material sólido como se describe en este documento obtenido mediante dicho contacto entre dicho solvente o mezcla de solventes.

20 Dicho aislamiento a partir de dicho solvente o solvente puede conseguirse mediante  
 i) cristalización y/o precipitación del material sólido como se describe en este documento a partir de dicho solvente o mezcla de solventes, y/o  
 ii) separando el material sólido como se describe en este documento a partir de dicho solvente, preferiblemente por medios físicos, como filtración o centrifugación, o alternativamente mediante sedimentación y/o decantación.

25 No obstante, en la técnica se conocen muchas técnicas de separación para conseguir una separación entre sólido y líquido. Preferiblemente, cualquiera de ellos puede aplicarse con éxito a dicha separación.

30 Según la presente descripción, el material sólido como se describe en este documento y especialmente la una o más formas cristalinas como se describe en este documento pueden prepararse a partir de un material sólido del compuesto según la fórmula I d que está esencialmente libre o preferiblemente libre de una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento y, a continuación, poniendo en contacto esta con un solvente o mezcla de solvente, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos.

35 Alternativamente, el material sólido como se describe en este documento y especialmente la una o más formas cristalinas como se describe en este documento pueden prepararse a partir de una solución del compuesto según la fórmula I d que está esencialmente libre o preferiblemente libre de una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento y, a continuación, poniendo en contacto esta con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, o transfiriendo dicha solución del  
 40 compuesto según la fórmula I d que está esencialmente libre o preferiblemente libre de una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento a dicho solvente o mezcla de solventes, preferiblemente dichos solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos.

45 En general, para obtener la forma sólida como se describe en este documento y/o una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento, la puesta en contacto con dicho solvente o mezcla de solventes, preferiblemente dicho solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos o el contacto con dicho solvente o mezcla de solventes, preferiblemente dicho solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos va seguida de un paso de aislamiento, donde el material sólido como se describe en este documento y/o la una o más de las formas cristalinas como se describe en este documento pueden obtenerse en estado sólido.

50 «Poner en contacto» o «contactar» a este respecto significa preferiblemente poner en contacto en el más amplio sentido, como por ejemplo, «estar en presencia de». Por consiguiente, entre los ejemplos de poner en contacto o contacto con dicho solvente o mezcla de solventes se incluyen, pero sin limitaciones, disolver o disolver parcialmente en dicho solvente o mezcla de solventes, resuspender en dicho solvente o mezcla de solvente, agitar  
 55 en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, triturar con o en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, dejar reposar en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, calentar en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, enfriar en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, cristalizar o recristalizar a partir de dicho solvente o mezcla de solventes y/o precipitar a partir de dicho solvente o mezcla de solventes.

60 Las formas de poner en contacto a este respecto se seleccionan preferiblemente entre un grupo compuesto por: disolver o disolver parcialmente en dicho solvente o mezcla de solventes, agitar en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, triturar con o en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, calentar o enfriar,

preferiblemente calentar en presencia de dicho solvente o mezcla de solventes, cristalizar o recrystalizar a partir de dicho solvente o mezcla de solventes y/o precipitar a partir de dicho solvente o mezcla de solventes.

5 Una forma especialmente preferida de poner en contacto a este respecto comprende disolver, esencialmente disolver o resuspender el material de partida del compuesto de fórmula Id y/o sus sales en un (primer) solvente y/o mezcla de solventes polares y/o próticos, preferiblemente seguido de recrystalización, cristalización y/o precipitación del producto formado a partir de dicho solvente o mezcla de solventes, que es preferiblemente un material sólido como se describe en este documento. Preferiblemente, la recrystalización, cristalización y/o precipitación del producto formado se induce o facilita mediante enfriamiento y/o la adición de un solvente o mezcla de solventes adicional (o segundo), preferiblemente un solvente o mezcla de solventes adicional con una polaridad diferente y, más preferiblemente, con una polaridad menor que la del (primer) solvente o mezcla de solventes en el que se inició la puesta en contacto.

15 Otra forma especialmente preferida de poner en contacto a este respecto comprende la formación de una pasta del material de partida del compuesto de fórmula Id como se describe a continuación y/o se describe a continuación y un solvente y/o mezcla de solventes polares y/o próticos, y remover y/o agitar dicha pasta, preferiblemente durante un tiempo de reacción como se describe en este documento y una temperatura de reacción o temperatura de procesado como se describe en este documento. Esto también se denomina preferiblemente «conversión en pasta».

20 En la técnica se conocen solventes y mezclas de solventes adecuados para su uso en los métodos y/o procesos como se describe en este documento. Los solventes y mezclas de solventes preferidos se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por solventes orgánicos, agua, solución salina, soluciones tampón y sus mezclas.

25 Se conocen los términos «solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos» y están claros para los expertos en la materia.

30 Entre los ejemplos de solventes polares y/o próticos se incluyen, pero sin limitaciones, agua, solución salina o solución fisiológica de NaCl, solución de tampón fosfato, alcoholes inferiores, como monoles, dioles o trioles, con 1 a 6 átomos de carbono, cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona, acetonitrilo, propionitrilo, DMF, DMSO y similares. Los solventes polares y/o próticos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por agua, solución salina, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, propionitrilo, DMF y DMSO.

35 Entre los ejemplos de mezclas de solventes polares y/o próticos se incluyen, pero sin limitaciones, mezclas de los solventes polares y/o próticos proporcionados anteriormente, más preferiblemente mezclas de agua con uno o más de los solventes polares y/o próticos proporcionados anteriormente distintos del agua, mezclas de solución salina o solución fisiológica de NaCl o solución de tampón fosfato con uno o más de los solventes polares y/o próticos proporcionados anteriormente.

40 Las mezclas de solventes polares y/o próticos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por mezclas de agua con metanol, etanol y/o isopropanol, mezclas de metanol, etanol y/o isopropanol, mezclas de acetona con agua y/o acetonitrilo, mezclas de metanol con acetona, acetonitrilo y/o agua, y mezclas de etanol con acetona, acetonitrilo y, preferiblemente también se seleccionan entre las mezclas proporcionadas anteriormente, donde el agua se sustituye por solución salina, solución fisiológica de NaCl y solución de tampón fosfato. Dentro de estas mezclas se prefieren las mezclas que comprenden todas las compuestas preferiblemente de manera esencial de 2, 3 o 4 de los solventes proporcionados. Especialmente preferidas dentro de dichas mezclas que comprenden al menos el 5 % y especialmente al menos el 10 % de cada uno de los solventes contenidos en la mezcla.

50 Los ejemplos de solventes y/o mezclas de solventes preferidos a este respecto se seleccionan entre el grupo compuesto por agua, metanol, etanol, isopropanol y sus mezclas, más preferiblemente se seleccionan entre el grupo compuesto por agua, metanol, etanol y sus mezclas.

55 En dicho método de fabricación de un material sólido como se describe en este documento, el material de partida del compuesto de fórmula Id se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por

- a) material amorfo o esencialmente amorfo del compuesto de fórmula Id,
- b) una sal de adición de ácido o de adición de base del compuesto de fórmula Id,
- c) un material sólido amorfo o esencialmente amorfo de una sal de adición de ácido o adición de base del compuesto de fórmula Id, y
- d) una solución de compuesto sin procesar de fórmula Id y/o una sal de adición de ácido o adición de base del mismo, preferiblemente según se obtiene a partir de la síntesis de dicho compuesto y/o sal del mismo, y sus mezclas.

60 Adicionalmente, se ha encontrado sorprendentemente que una primera forma cristalina como se describe en este documento puede transformarse en una o más formas cristalinas distintas como se describe en este documento,

preferiblemente de manera reversible. Adicionalmente, se encontró que una primera mezclas de una o más formas cristalinas como se describe en este documento puede transformarse en una segunda mezcla de formas cristalinas como se describen en este documento que es diferente de dicha primera mezcla o en una forma monocristalina pura o esencialmente pura como se describe en este documento.

5 Por consiguiente, también se proporciona un proceso para la transformación de un primer material sólido como se describe en este documento, que comprende una o más primeras formas cristalinas, en un segundo material sólido como se describe en este documento, que comprende una o más segundas formas cristalinas. Este método puede llevarse a cabo preferiblemente de la misma forma y usando preferiblemente el mismo solvente y/o mezclas de  
10 solventes según el método de fabricación descrito anteriormente y/o a continuación, pero usando un (primer) material sólido como se describe en este documento como el material de partida del método.

Por tanto, se proporciona un proceso para la fabricación o la transformación, preferiblemente fabricación, de un material sólido como se describe en este documento, que comprende

- 15 a) poner en contacto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o una de sus sales de adición de ácido o de adición de base con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos,  
b) precipitar y/o cristalizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) a partir de un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, y  
20 c) opcionalmente aislar un material sólido de acuerdo con la invención.

En dicho proceso para la transformación, el material de partida empleado en el paso a) es preferiblemente una (primera) forma sólida como se describe en este documento, que pone en contacto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como la sal interna y el material sólido como se describe en este documento obtenido en la etapa b) y  
25 opcionalmente aislado según la etapa c) es un (segundo) material sólido diferente como se describe en este documento. Preferiblemente, la diferencia entre el primer material sólido como se describe en este documento y el segundo material sólido como se describe en este documento es la cantidad de formas cristalinas contenidas en dicha segunda forma sólida, la selección de las formas cristalinas contenidas en dicha forma sólida o la relación de las formas cristalinas contenidas en dicha forma sólida.

- 30 En dicho proceso de fabricación, el material de partida empleado en la etapa a) se selecciona preferiblemente entre  
i) una forma sólida del compuesto de fórmula I d diferente de la forma sólida que se describe en este documento,  
ii) una solución de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/o su sal de adición de ácido o de adición de base, donde la solución es preferiblemente una solución sin procesar u obtenida, más preferiblemente obtenida directamente,  
35 de la síntesis del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y/u  
iii) obtenida a partir de disolver una forma sólida del compuesto de fórmula I d diferente de la forma sólida como se describe en este documento.

Por tanto, también se proporciona un proceso para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, que comprende

- 40 a) poner en contacto una sal de adición de ácido o de adición de base de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) con un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos,  
b) precipitar y/o cristalizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) a partir de un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, y  
45 c) opcionalmente aislar un material sólido de acuerdo con la invención.

En dicho proceso para la fabricación y/o transformación, las etapas a), b) y/o c) se llevan a cabo preferiblemente a un valor de pH en el intervalo de 5,5 a 8, más preferiblemente a un valor de pH en el intervalo de 6 a 7,5, más preferiblemente a un valor de pH en el intervalo de 6,5 a 7,2 y especialmente a un valor de pH en el intervalo de 6,7 a 6,9, por ejemplo a una valor de pH de aproximadamente 6,8. Más preferiblemente, dos o más de las etapas seleccionadas entre a), b) y c) se llevan a cabo a los valores de pH proporcionados anteriormente, y especialmente todas las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a los valores de pH proporcionados anteriormente. La realización de una o más de las etapas seleccionadas a partir de a), b) y c) a los valores de pH proporcionados anteriormente es ventajosa para convertir una sal de adición de ácido o de adición de base de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), o para mantener o estabilizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) dentro de dicho proceso.  
55

En dicho proceso de fabricación y/o transformación, las etapas a), b) y/o c) se llevan a cabo preferiblemente bajo condiciones isoelectricas. Más preferiblemente, dos o más de las etapas seleccionadas entre a), b) y c) se llevan a cabo bajo condiciones isoelectricas, y especialmente todas las etapas a), b) y c) se llevan a cabo bajo condiciones isoelectricas. La realización de una o más de las etapas seleccionadas entre a), b) y c) bajo condiciones isoelectricas es también ventajosa para convertir una sal de adición de ácido o de adición de base de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), o para mantener o estabilizar la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) dentro de dicho proceso.  
60

5 En dicho proceso para la fabricación y/o transformación, las etapas a), b) y/o c) se llevan a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de entre -20 °C y +200 °C, más preferiblemente en el intervalo de entre -5 °C y +150 °C, incluso más preferiblemente en el intervalo de entre +5 °C y +110 °C y especialmente en el intervalo de entre +10 °C y +100 °C, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), a aproximadamente 50 °C o a aproximadamente 75 °C o a aproximadamente 100 °C.

10 En general, temperaturas más altas tienden a acelerar los procesos de fabricación y/o los procesos de transformación descritos en este documento.

15 En general, temperaturas en el extremo superior del intervalo de temperaturas proporcionado tienden a favorecer la formación de los anhidratos como se describe en este documento.

20 En general, temperaturas en el extremo inferior del intervalo de temperaturas proporcionado tienden a favorecer la formación de los solvatos como se describe en este documento.

25 En los procesos para la fabricación de los materiales sólidos como se describe en este documento y/o los procesos de conversión o transformación de los materiales sólidos como se describe en este documento y/o de la forma cristalina como se describe en este documento, el tiempo de procesamiento o el «tiempo de reacción», es decir, el tiempo durante el que el contacto, la precipitación, la cristalización y/o el aislamiento preferiblemente tiene lugar generalmente entre cinco minutos y cuatro semanas. Dicho tiempo de procesamiento no es preferiblemente un factor muy crucial para los procesos como se describe en este documento ya que durante los tiempos proporcionados anteriormente, se produce una descomposición muy pequeña o casi nula del compuesto según la fórmula Id, especialmente dentro de los parámetros del proceso o condiciones del proceso preferidos descritos en este documento. Adicionalmente, el producto del proceso, es decir, el material sólido como se describe en este documento, es generalmente estable en las condiciones en que se forma.

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

35 Los tiempos de procesamiento para la formación o conversión, preferiblemente formación, de los anhidratos como se describe en este documento, y especialmente para la formación de la forma cristalina A1 están preferiblemente en el intervalo de una hora a tres semanas, más preferiblemente en el intervalo de una hora a dos semanas y especialmente en el intervalo de una hora a 72 horas.

40 Los tiempos de procesamiento para la formación o conversión, preferiblemente conversión, de los solvatos como se describe en este documento, más preferiblemente los tetrasolvatos como se describe en este documento, incluso más preferiblemente la una o más formas cristalinas S1, S2 y/o S3, y especialmente para la formación de la forma cristalina S1 están preferiblemente en el intervalo de cinco minutos a tres semanas, más preferiblemente en el intervalo de cinco minutos a una semana, incluso más preferiblemente en el intervalo de cinco minutos a 48 horas y especialmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

45 En general, temperaturas más bajas durante dichos procesos llevan a tiempos de procesamiento más largos, como se conoce en la técnica.

50 En general, agua, metanol y/o etanol, y sus mezclas, son los solventes o mezclas de solventes polares y/o próticos preferidos para su uso en las etapas a), b) y/o c) y especialmente para su uso en las etapas a), b) y c).

55 En dicho proceso para la fabricación y/o la transformación, el solvente de las etapas a), b) y/o c), preferiblemente a), b) y c), constan esencialmente de agua, metanol o etanol.

60 Preferiblemente, se utiliza el mismo o esencialmente el mismo solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezclas de solventes polares y/o próticos en las etapas del proceso a), b) y c).

65 En general, el uso de solventes o mezclas de solventes en las etapas a), b) y/o c) que contienen al menos el 5 % en peso, más preferiblemente al menos el 10 % en peso y especialmente al menos el 20 % en peso de uno o más alcoholes, preferiblemente seleccionados entre metanol, etanol e isopropanol, más preferiblemente seleccionados entre metanol y etanol, promueve la formación de los solvatos como se describe en este documento.

Más específicamente, el uso de mezclas de solventes en las etapas a), b) y/o c) que comprende  
i) del 5 al 90 % en peso de al menos un alcohol, seleccionado entre el grupo compuesto por metanol y etanol, y  
ii) del 10 al 95 % en peso de agua,  
preferiblemente favorece la formación de los solvatos como se describe en este documento.

Incluso más específicamente, el uso de mezclas de solventes en las etapas a), b) y/o c) que comprenden

i) del 5 al 50 % en peso y especialmente del 10 al 60 % en peso de al menos uno alcohol, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por metanol y etanol y

5 ii) del 50 al 95 % en peso y especialmente del 40 al 90 % en peso de agua, preferiblemente favorece la formación de los solvatos como se describe en este documento.

Por tanto, se prefiere un proceso como se describe anteriormente y/o se describe a continuación para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, preferiblemente solvatos según la invención, y especialmente de uno o más tetrasolvatos como se describe en este documento, donde el solvente o mezcla de solventes de las etapas a), b) y/o c) comprende

10 i) del 5 al 90 % en peso, preferiblemente del 5 al 50 % en peso, de al menos un alcohol seleccionado entre el grupo compuesto por metanol y etanol, y

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

Por tanto, se prefiere un proceso como se describe anteriormente y/o a continuación para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, preferiblemente anhidratos como se describe en este documento, y especialmente de la forma cristalina A1, donde el solvato de las etapas a), b) y/o c) esencialmente constan de agua, metanol y etanol y, más preferiblemente, consta esencialmente de agua.

20 Por tanto, se prefiere un proceso como se describe anteriormente y/o se describe a continuación para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, preferiblemente anhidratos como se describe en este documento, y especialmente de la forma cristalina A1, donde las etapas a), b) y/o c), se realizan a una temperatura de aproximadamente +40 °C, más preferiblemente a una temperatura de +50 °C o superior y especialmente a una temperatura de +60° o superior.

Dentro de los parámetros del proceso preferidos para la formación de solvatos y especialmente tetrasolvatos como se describe en este documento, un contenido de alcohol en el extremo inferior de los intervalos proporcionados y/o un contenido de agua en el extremo superior de los intervalos proporcionados favorecen la formación de los hidratos como se describe en este documento. Alternativamente, un contenido de alcohol en el extremo superior de los intervalos proporcionados y/o un contenido de agua en el extremo inferior de los intervalos proporcionados favorecen la formación de solvatos de alcohol.

30 Los solvatos especialmente preferidos a este respecto son los tetrasolvatos, preferiblemente seleccionados entre el tetrahidrato, los solvatos de metanol y los solvatos de etanol y sus mezclas, incluso más preferiblemente seleccionados entre el tetrahidrato, el solvato de metanol S1 y el solvato de etanol S2 y, especialmente, el tetrahidrato S3.

Por tanto, uno proceso preferido para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento comprende o preferiblemente consta esencialmente de

40 i) cristalizar o recristalizar un material amorfo o un material esencialmente amorfo del compuesto de fórmula Id a partir de un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos como se describe en este documento y, opcionalmente

45 ii) aislar el material sólido obtenido de este modo como se describe en este documento a partir de dicho solvente o mezcla de solventes mediante una técnica de separación sólida/fluida, preferiblemente una técnica de separación sólida/fluida como se describe en este documento y especialmente mediante filtración.

Por tanto, un proceso preferido para la transformación de un primer material sólido como se describe en este documento en un segundo material sólido como se describe en este documento comprende o preferiblemente consta esencialmente de

50 a) precipitación, cristalización o recristalización de un primer material sólido como se describe en este documento a partir de un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente y/o mezcla de solventes polares y/o próticos como se describe en este documento y, opcionalmente

55 b) aislar el segundo material sólido obtenido de este modo como se describe en este documento a partir de dicho solvente o mezcla de solventes mediante una técnica de separación sólida/fluida, preferiblemente una técnica de separación sólida/fluida como se describe en este documento y especialmente mediante filtración.

60 En la síntesis del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), el producto final o el producto sin procesar de dicha síntesis es en muchos casos una sal de adición de ácido o de adición de base del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferiblemente una sal de adición de ácido del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por ejemplo, la sal clorhidrato de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x HCl), la sal del ácido trifluoroacético de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA), la sal

de sulfato de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x SO<sub>4</sub> o, más específicamente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) x 0,5 SO<sub>4</sub>) o sus mezclas.

5 Por tanto, los ejemplos de procesos para la fabricación del material sólido como se describe en este documento se inician a partir de dicho producto sin procesar en forma de sales de adición de ácido o de adición de base, preferiblemente sales de adición de ácido.

Por tanto, se proporciona un proceso para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, que comprende:

- 10 a) poner en contacto una sal de adición de ácido o de adición de base, preferiblemente una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, preferiblemente según se define en este documento, preferiblemente disolviendo y/o resuspendiendo dicha sal en dicho solvente,
- 15 b) convertir dicha sal en la base libre o preferiblemente en la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferiblemente ajustando el valor de pH, y
- c) cristalizar y/o precipitar, y opcionalmente aislar, el material sólido obtenido de este modo como se describe en este documento a partir de dicho solvente o mezcla de solventes.

20 Por tanto, también se proporciona un proceso para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, que comprende:

- a) poner en contacto una sal de adición de ácido o de adición de base, preferiblemente una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un solvente o mezcla de solventes, preferiblemente un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos, compuesto esencialmente o compuesto de agua, preferiblemente disolviendo y/o resuspendiendo dicha sal en dicho solvente,
- 25 b) convertir dicha sal en la base libre o preferiblemente en la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferiblemente ajustando el valor de pH, y
- c) preferiblemente cristalizar y/o precipitar, y opcionalmente aislar, el material sólido obtenido de este modo como se describe en este documento a partir de dicho solvente o mezcla de solventes.

30 Este proceso es ventajoso para la fabricación de materiales sólidos como se describe en este documento que esencialmente están compuestos o preferiblemente están compuestos de los anhidratos descritos en este documento y, especialmente están compuestos esencialmente o preferiblemente están compuestos de la forma cristalina A1.

35 Por tanto, se describe un proceso para la fabricación de un material sólido como se describe en este documento, que comprende:

- a) poner en contacto una sal de adición de ácido o de adición de base, preferiblemente una sal de adición de ácido, del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) con un solvente o mezcla de solventes polares y/o próticos,
- 40 donde dicho solvente o mezcla de solventes se selecciona entre agua y mezclas del 60 al 99,9 % en peso de agua y el 0,1 al 40 % en peso de al menos un alcohol, seleccionado preferiblemente entre metanol y etanol, y más preferiblemente donde dicho solvente o mezcla de solventes es agua, preferiblemente disolviendo y/o resuspendiendo dicha sal en dicho solvente o mezcla de solventes,
- 45 b) convertir dicha sal en la base libre o preferiblemente en la sal interna del compuesto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferiblemente ajustando el valor de pH, y
- c) cristalizar y/o precipitar el material sólido obtenido de este modo como se describe en este documento, preferiblemente añadiendo alcohol, preferiblemente metanol y/o etanol, a dicho solvente o mezcla de solventes hasta que la relación de peso entre agua y alcohol en la mezcla de solvente resultante esté entre
- 50 aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:9, y opcionalmente aislar dicho material sólido a partir de dicha mezcla de solvente resultante.

55 Este proceso es ventajoso para la fabricación de materiales sólidos como se describe en este documento que esencialmente están compuestos o preferiblemente están compuesto de los solvatos descritos en este documento y, especialmente están compuesto esencialmente o preferiblemente están compuestos de las formas cristalinas S1, S2 y S3.

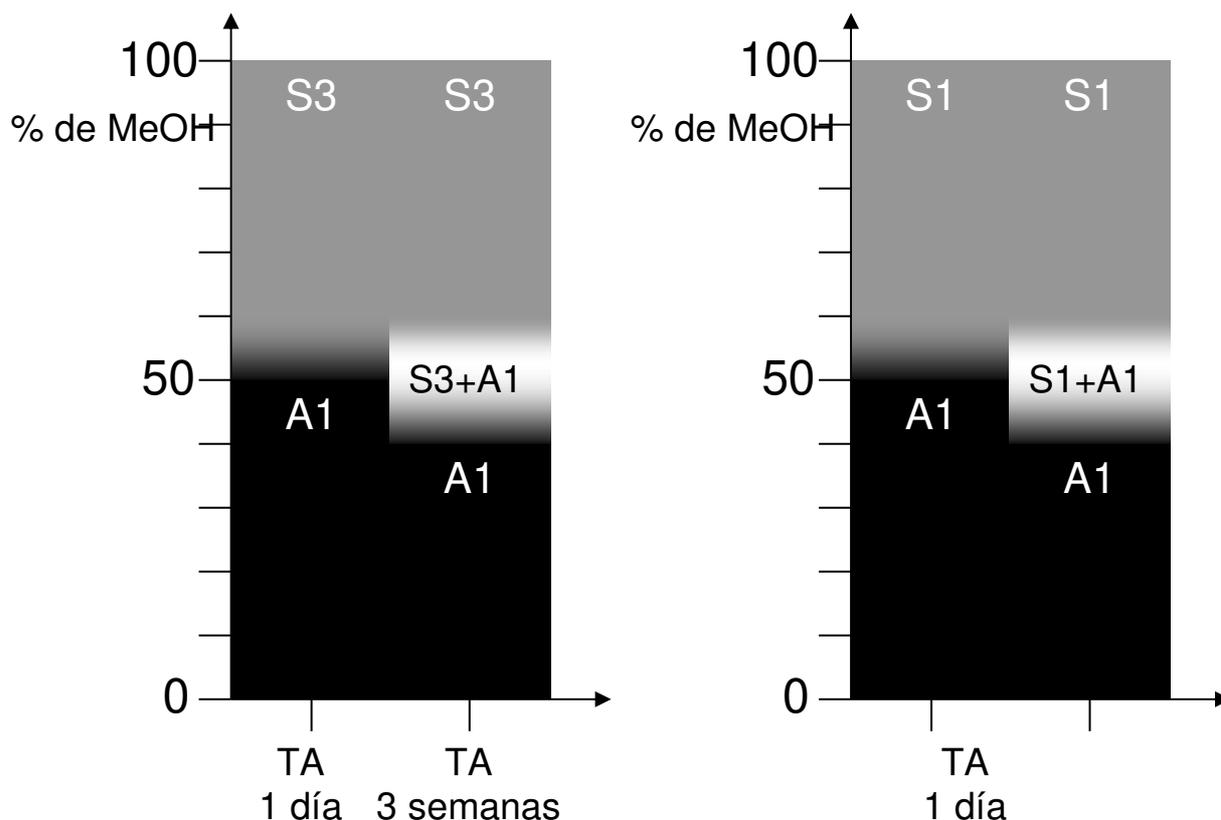
60 En este documento se proporcionan y describen los solventes o mezclas de solventes preferidos, preferiblemente solventes o mezclas sólidas polares y/o próticos, los valores de pH que se van a ajustar así como las temperaturas para los procesos descritos anteriormente.

Los parámetros preferidos para un proceso de fabricación de un material sólido como se describe en este documento o un proceso de transformación o conversión de una o más formas cristalinas como se describe en este documento se presentan mediante los siguientes resultados representados gráficamente de los siguientes experimentos de conversión en pasta.

En este documento se proporcionan y describen los solventes o mezclas de solventes preferidos, preferiblemente solventes o mezclas sólidas polares y/o próticos, los valores de pH que se van a ajustar así como las temperaturas para los procesos descritos anteriormente.

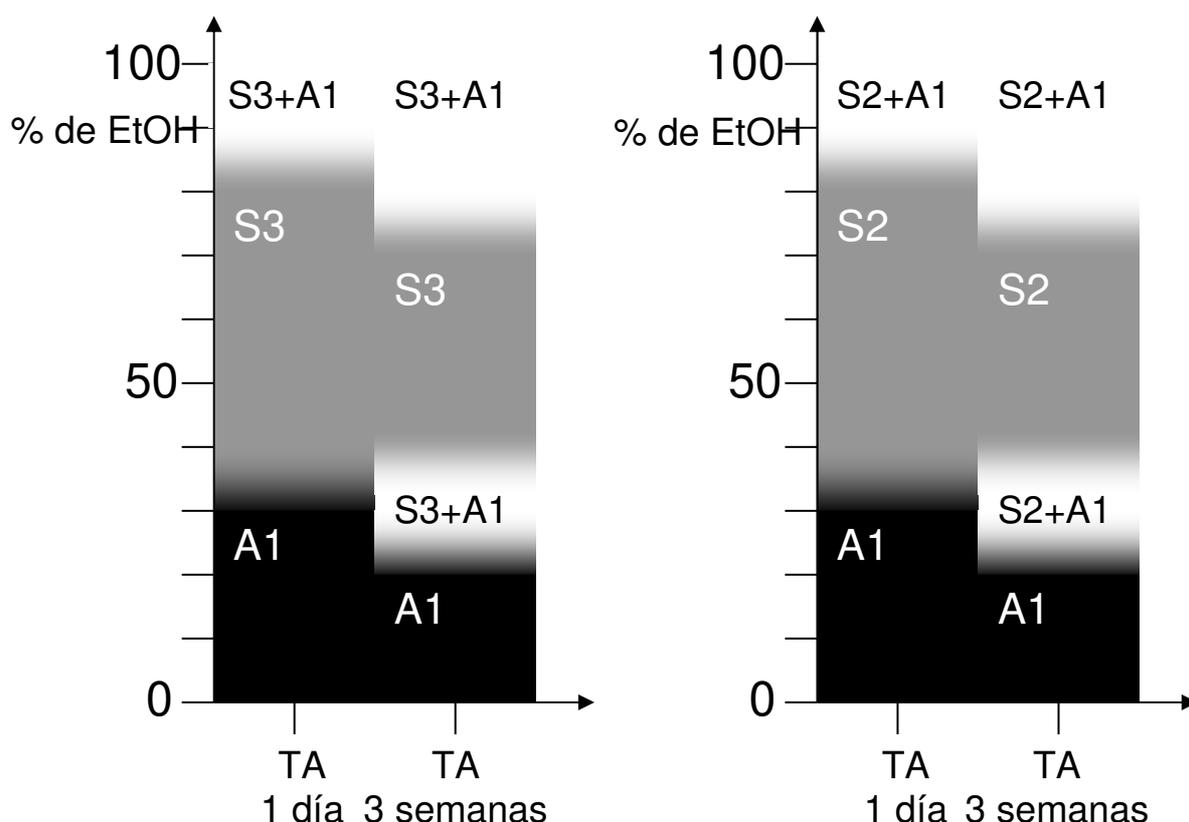
5 Los parámetros preferidos para un proceso de fabricación de un material sólido según la invención o un proceso de transformación o conversión de una o más formas cristalinas según la invención se presentan mediante los siguientes resultados representados gráficamente de los siguientes experimentos de conversión en pasta.

10 En el primer conjunto de dos diagramas que se proporciona a continuación se muestran los parámetros y resultados de las pastas competitivas en las mezclas de MeOH/agua a TA (25 °C) en función del contenido de metanol en la mezcla correspondiente y el tiempo de procesamiento correspondiente, es decir, después de un día y después de tres semanas:



15 Basándose en investigaciones adicionales de DRXP, se ha demostrado que los restos obtenidos a partir de las pastas competitivas representaban solvatos que incluían agua y metanol. Por consiguiente, los restos se han denominado posteriormente S1 en lugar de S3.

20 En el segundo conjunto de dos diagramas que se proporciona a continuación se muestran los parámetros y resultados de las pastas competitivas en las mezclas de EtOH/agua a TA (25 °C) en función del contenido de etanol en la mezcla correspondiente y el tiempo de procesamiento correspondiente, es decir, después de un día y después de tres semanas:



5 Basándose en investigaciones adicionales de DRXP, se ha demostrado que los restos obtenidos a partir de las pastas competitivas representaban solvatos que incluían agua y etanol. Por consiguiente, los restos se han denominado posteriormente S1 en lugar de S2.

10 En los ejemplos se proporcionan procesos especialmente preferidos para la fabricación, procesos para la transformación o conversión y, adicionalmente, temperaturas preferidas, solventes, mezclas de solventes, tiempos de reacción, materiales de partida y/o parámetros adicionales del proceso. Por tanto, los ejemplos proporcionan directrices suficientes, junto con la descripción de la presente invención y/o las reivindicaciones, para llevar a cabo la invención en toda su amplitud. No obstante, los procesos y, especialmente, los parámetros de proceso pueden obtenerse de los ejemplos, tanto individualmente como en combinaciones de uno o más de esos procesos y/o parámetros, y usarse junto con la memoria descriptiva en la descripción y/o en las reivindicaciones.

15 Por tanto, se describe una composición según este documento, donde el oligopéptido u oligopéptido cíclico comprende o es un ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares  $a = 9,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ,  $b = 19,5 \pm 1,0 \text{ \AA}$  y  $c = 15,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$ .

20 [20] Por tanto, también se describe una composición como se describe en este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [19] y/o en los párrafos correspondiente, donde el oligopéptido u oligopéptido cíclico comprende o es ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido 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  $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$ .

25 Típicamente, dicha composición comprende el 5 % o más, preferiblemente el 10 % o más, más preferiblemente el 20 % o más, incluso más preferiblemente el 40 %, incluso más preferiblemente el 60 % o más, incluso más preferiblemente el 80 % o más y especialmente el 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  $a = 9,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$ ,  $b = 19,5 \pm 1,0 \text{ \AA}$  y  $c = 15,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$ .

30 Más específicamente, dicha composición comprende el 5 % o más, preferiblemente el 10 % o más, más preferiblemente el 20 % o más, incluso más preferiblemente el 40 %, incluso más preferiblemente el 60 % o más,

incluso más preferiblemente el 80 % o más y especialmente el 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  $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$ .

- 5 Dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares como los descritos en uno o más de los cuatro párrafos anteriores se denomina también preferiblemente A1, forma A1, forma sólida A1, forma cristalina A1 y/o forma polimórfica A1.

[21] Se describen composiciones según este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [20] y/o los párrafos correspondientes, que comprenden

- 10 a) del 20 al 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) o sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables,  
 b) del 0,01 al 10 % de uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [13] y preferiblemente también como se describe en los  
 15 párrafos correspondientes,  
 c) agua, y opcionalmente  
 d1) del 0 al 20 % de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos al compuesto según a) y/o  
 d2) del 0 al 20 de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de los compuestos según b) y c),  
 20 a condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) represente hasta el 99 %, el 99,9 % o el 100 % de la composición.

Se describen composiciones según este documento, que comprenden

- a) del 20 al 40 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) o sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables,  
 25 b) del 0,01 al 10 % de uno o más compuestos anfipáticos, seleccionados entre dioleoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilglicerofosfoglicerol y sus mezclas, y sus sales alcalinas,  
 c) agua, y opcionalmente  
 d1) del 0 al 20 %, preferiblemente del 0 al 10 % y especialmente del 0,01 al 5 %, de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a), y/o  
 30 d2) del 0 al 20 %, preferiblemente del 0,01 al 20 %, más preferiblemente del 0,1 al 10 %, incluso más preferiblemente del 0,1 al 5 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos a los compuestos según b) y c),  
 a condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) represente hasta el 99 %, 99,9 % o 100 % de la composición.

- 35 En general, dichas composiciones están libres o esencialmente libres de principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según a).

Preferiblemente en dichas composiciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables distintos a los compuestos según b) y c) se seleccionan entre agentes de tonicidad y conservantes, preferiblemente agentes de tonicidad y conservantes como se describe en este documento.

[22] Adicionalmente se describen composiciones según este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [21] y/o los párrafos relacionados, que comprenden,

- 45 a) del 12 al 60 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Val) o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido, sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables en forma resuspendida o resuspendible,  
 b) del 0,01 al 60 % de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos como se describe en este documento y especialmente como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [13] y preferiblemente también como se describe en los párrafos relacionados, y  
 c) del 0 al 89,99 % de agua,  
 50 a condición de que la suma de a), b), y c) represente hasta el 80 % o más, preferiblemente hasta el 90 % o más y especialmente del 90 al 100 % de la composición total.

[23] Se describen composiciones según este documento o como se describe en uno o más de los párrafos [1] a [22] y/o en los párrafos relacionados, donde la relación molar entre el uno o más compuestos anfipáticos y el uno o más oligopéptidos está en el intervalo de entre 0,0001 y 1, más preferiblemente en el intervalo de entre 0,001 y 0,5, y especialmente en el intervalo de 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.

60 Son especialmente preferidas las composiciones según se reivindica, donde la relación molar entre el uno o más compuestos anfipáticos y el uno o más oligopéptidos están en el intervalo de 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.

Por tanto, son incluso más preferidas las composiciones según se reivindica, donde la relación molar entre el uno o más compuestos anfipáticos y el uno o más oligopéptidos está en el intervalo de entre 0,0001 y 0,05, preferiblemente en el intervalo de entre 0,0005 y 0,05, y especialmente en el intervalo de entre 0,001 y 0,05.

- 5 Es especialmente preferida una composición que contiene ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferiblemente en forma de suspensión, comprendiendo dicha composición o estando esencialmente compuesta por:
- a) del 15 al 40 %, preferiblemente del 25 a 35 %, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) con una hidrosolubilidad a 20 °C entre 6 y 10 mg/ml y de la forma polimórfica A1 como se describe en este documento,
- 10 b) del 0,01 al 3 %, preferiblemente del 0,05 al 1 % y especialmente del 0,1 al 1 % de dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), más preferiblemente de la sal de sodio de dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG),
- c) del 0,1 al 3 %, preferiblemente del 0,5 al 2 % y especialmente del 0,5 al 1,5 % de uno o más agentes de tonicidad como se describe en este documento, preferiblemente NaCl,
- d) del 0 al 5 %, preferiblemente del 0 al 2 %, más preferiblemente del 0 al 1 % y especialmente del 0,001 al 1 % de uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables como se describe en este documento y más
- 15 preferiblemente un conservante farmacéuticamente aceptable como se describe en este documento,
- e) del 0 al 5 %, preferiblemente del 0 al 2 %, más preferiblemente del 0 al 1 % y especialmente del 0,001 al 1 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- f) del 44 al 84,89 % de agua, más preferiblemente añadir agua hasta el 100 %, preferiblemente a condición de que la suma de a), b), c), d), e) y f) represente hasta el 99 % e incluso más
- 20 preferiblemente presente hasta el 100 %. Los porcentajes a este respecto se seleccionan preferiblemente entre %p/v y %p/p y más preferiblemente %p/p. A este respecto, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son preferiblemente distintos a los compuestos lipófilos y/o anfipáticos descritos en este documento. A este respecto, el uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferiblemente entre alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno, timerosal, benzoato sódico y nitrato de fenilmercurio, más preferiblemente entre
- 25 alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno y timerosal e incluso más preferiblemente entre fenol, clorobutanol, cresol, metilparabeno, propilparabeno y timerosal.

También se describe una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende

- 30 a) del 5 al 15 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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
- 35 b) del 0,001 al 50 %, preferiblemente del 0,005 al 40 %, más preferiblemente, del 0,01 al 30 % y especialmente del 0,01 al 10 %, de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos con un peso molar en el intervalo de 200 g/mol a 2000 g/mol, preferiblemente de 300 g/mol a 1500 g/mol, más preferiblemente de 500 g/mol a 1000 g/mol, y especialmente de 700 g/mol a 900 g/mol, y opcionalmente
- 40 c) del 0 al 94,999 % de agua, a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 40 % o más, preferiblemente el 50 por ciento o más, más preferiblemente el 70 por ciento o más, incluso más preferiblemente el 90 por ciento o más y especialmente el 95 por ciento o más, de la composición total.

45 También se describe una composición según este documento y especialmente como se describe en el párrafo anterior, que comprende

- a) del 5 al 15 %, preferiblemente del 6 al 12 %, preferiblemente del 8 al 12 % y especialmente del 10 al 12 % de al menos un oligopéptido, preferiblemente al menos un oligopéptido cíclico, más preferiblemente al menos un oligopéptido u oligopéptido cíclico como se describe en este documento, teniendo dicho oligopéptido u oligopéptido
- 50 cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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,
- b) del 0,001 al 25 %, preferiblemente del 0,005 al 15 %, más preferiblemente del 0,01 al 10 % y especialmente del
- 55 0,01 al 5 %, de uno o más compuestos anfipáticos
- c) del 40 al 94,999 %, preferiblemente del 50 al 94,999 %, más preferiblemente del 60 al 94,99 %, incluso más preferiblemente del 84,999 al 94,999 % de agua, con la condición de que la suma de a), b) y c) supongan hasta el 70 % o más, preferiblemente el 80 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más, y especialmente del 95 al 99,9 % de la
- 60 composición total.

Adicionalmente se describe una composición como se describe en uno o más de los dos párrafos anteriores, donde el uno o más compuestos anfipáticos se seleccionan entre

- b1) mono, di o poliésteres de ácido graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos, y

b2) mono, di o poliésteres de alcohol graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos.

También se describe una composición como se describe en uno o más de los tres párrafos anteriores, donde los compuestos anfipáticos y/o los di o poliésteres de ácido graso de polifosfatidilpolioles se seleccionan entre el grupo compuesto por dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, diestaroilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, diestaroilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja, más preferiblemente dioleoilfosfatidilglicerol y/o dimiristoilfosfatidilglicerol, y especialmente dimiristoilfosfatidilglicerol, y sus derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables.

También se describe una composición como se describe en uno o más de los cuatro párrafos anteriores, donde dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico se selecciona entre 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), teniendo preferiblemente dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico una hidrosolubilidad a 20 °C de 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.

Según la presente descripción, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico que tiene una hidrosolubilidad a 20 °C de 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 selecciona preferiblemente entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato de la sal interna del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), un anhidrato cristalino de la sal interna del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), y la forma cristalina A1 de la sal interna del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal). Por tanto, según la presente descripción, dicho oligopéptido u oligopéptido cíclico preferiblemente comprende, está compuesto esencialmente o está compuesto de la forma cristalina A1.

Por tanto, se prefiere una composición que contiene ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de suspensión, comprendiendo dicha composición o estando esencialmente compuesta por:

a) del 5 al 15 %, preferiblemente del 6 al 12 %, preferiblemente del 8 al 12 % y especialmente del 10 al 12 %, de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) con una hidrosolubilidad a 20 °C entre 6 y 10 mg/ml, más preferiblemente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en la forma polimérica A1 como se describe en este documento,

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

c) del 0,1 al 3 %, preferiblemente del 0,5 al 2 % y especialmente del 0,5 al 1,5 % de uno o más agentes de tonicidad como se describe en este documento, preferiblemente NaCl,

d) del 0 al 5 %, preferiblemente del 0 al 2 %, más preferiblemente del 0 al 1 % y especialmente del 0,001 al 1 % de uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables como se describe en este documento y más preferiblemente un conservante farmacéuticamente aceptable como se describe en este documento,

e) del 0 al 5 %, preferiblemente del 0 al 2 %, más preferiblemente del 0 al 1 % y especialmente del 0,001 al 1 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

f) del 70 al 94,895 % de agua, más preferiblemente añadir agua hasta el 100 %,

preferiblemente a condición de que la suma de a), b), c), d), e) y f) represente hasta el 99 % e incluso más preferiblemente presente hasta el 100 %. Los porcentajes a este respecto se seleccionan preferiblemente entre %p/v y %p/p y más preferiblemente %p/p. A este respecto, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son preferiblemente distintos a los compuestos lipófilos y/o anfipáticos descritos en este documento. A este respecto, el uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferiblemente entre alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno, timerosal, benzoato sódico y nitrato de fenilmercurio, más preferiblemente entre alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, metilparabeno, fenol, propilparabeno, butilparabeno y timerosal e incluso más preferiblemente entre fenol, clorobutanol, cresol, metilparabeno, propilparabeno y timerosal.

Si las composiciones contienen más de un compuesto anfipático y/o uno o más oligopéptidos, la relación molar es preferiblemente aquella entre la cantidad molar de todos los oligopéptidos contenidos y/o la cantidad de todos los compuestos anfipáticos contenidos, respectivamente.

Si las composiciones contienen más de un compuesto de una respectiva clase de compuestos, por ejemplo, más de un compuesto anfipático y/o uno o más oligopéptidos, los porcentajes proporcionados en este documento preferiblemente se refieren a la cantidad total de la respectiva clase de compuestos, es decir, la cantidad total de todos los oligopéptidos contenidos y la cantidad total de todos los compuestos anfipáticos contenidos, respectivamente. Se aplica lo mismo preferiblemente a las otras clases de compuestos contenidos de las composiciones de acuerdo con la invención.

5 Preferiblemente, las composiciones según la invención y especialmente las composiciones farmacéuticas según la invención son composiciones para administración subcutánea (s.c.) y/o administración intramuscular (i.m.). La administración a este respecto preferiblemente se refiere a la administración de dichas composiciones a un mamífero, preferiblemente a un mamífero humano, incluso más preferiblemente, a un paciente y especialmente a un paciente humano. A este respecto, «administración subcutánea» o «subcutáneo» también se abrevia preferiblemente como administración s.c. o s.c., respectivamente; también a este respecto, «administración intramuscular» o «intramuscular» se abrevia preferiblemente como administración i.m. o i.m.

10 Las composiciones según la invención que comprenden compuestos lipófilos según b) como se define en este documento y especialmente composiciones que comprenden predominante o exclusivamente compuestos lipófilos según b) como se define en este documento, pero que preferiblemente no contienen o contienen solo cantidades menores de compuestos anfipáticos según b) como se define en este documento, son las preferidas como composiciones farmacéuticas para la administración intramuscular.

15 Las composiciones según la invención que comprenden compuestos anfipáticos según b) como se define en este documento y especialmente composiciones que comprenden predominante o exclusivamente compuestos anfipáticos según b) como se define en este documento, pero que preferiblemente no contienen o contienen solo cantidades menores de compuestos lipófilos según b) como se define en este documento, son las preferidas como composiciones farmacéuticas para administración subcutánea.

20 Es objeto de la presente descripción un proceso para la fabricación de una composición como se describe en este documento.

25 [24] Preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe en este documento o como se describen en uno o más de los párrafos [1] a [23] y/o los párrafos relacionados, comprende una o más de las etapas siguientes, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas proporcionadas:

- 30 i) solubilizar el uno o más compuestos anfipáticos en agua,  
 ii) añadir o preferiblemente resuspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución, preferiblemente solución, obtenida según i), y opcionalmente  
 iii) añadir el uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a) y/o el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de agua y el uno o más compuestos anfipáticos.

35 Incluso más preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe en este documento comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas proporcionadas:

- 40 i) solubilizar el uno o más compuestos anfipáticos en agua,  
 ii) añadir o preferiblemente resuspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución, preferiblemente solución, obtenida según i), y opcionalmente  
 iii) añadir el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo compuesto por agentes de tonicidad y conservantes, opcionalmente seguido de  
 iv) añadir el uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a).

45 Preferiblemente, la mezcla obtenida según las etapas ii), iii) y/o iv) se mezclan, remueven y/o agitan hasta que se obtiene un tamaño de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula estable.

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

50 Preferiblemente, un proceso alternativo para la fabricación de una composición como se describe en este documento comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas proporcionadas:

- 55 i) poner en contacto el uno o más oligopéptidos con el uno o más compuestos lipófilos, y opcionalmente  
 ii) mezclar, remover y/o agitar la mezcla según la etapa i), preferiblemente hasta que se obtiene un tamaño de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula estable, y/o  
 iii) añadir el uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a) y/o el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos del agua y el uno o más compuestos anfipáticos.

60 Incluso más preferiblemente, el proceso para la fabricación de una composición como se describe en este documento comprende una o más de las siguientes etapas, preferiblemente dos o más y más preferiblemente comprende todas las etapas proporcionadas:

- i) poner en contacto el uno o más oligopéptidos con el uno o más compuestos lipófilos, y opcionalmente  
 ii) mezclar, remover y/o agitar la mezcla según la etapa i), preferiblemente hasta que se obtiene un tamaño de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula estable, y opcionalmente

iii) añadir el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre el grupo compuesto por agentes de tonicidad y conservantes, opcionalmente seguido de  
iv) añadir el uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a).

5 Preferiblemente, las dos o más etapas de los procesos proporcionados anteriormente se realizan en el orden proporcionando anteriormente.

De manera ventajosa, el oligopéptido, preferiblemente el oligopéptido sólido y especialmente el oligopéptido sólido particulado preferiblemente sufre degradación (preferiblemente degradación espontánea o autodegradación) o  
10 incluso preferiblemente micronización (preferiblemente micronización espontánea o automicronización) para obtener partículas resuspendidas o resuspendibles en contacto con el compuesto lipófilo o el compuesto anfipático, preferiblemente este último en presencia de agua. En general, mezclar, remover y/o agitar acelera este proceso.

Los medios para solubilizar el uno o más compuestos anfipáticos en agua en la etapa i), la adición o  
15 preferiblemente la resuspensión del uno o más oligopéptidos en la etapa ii) y/o la adición de los compuestos adicionales en la etapa iii) pueden realizarse de manera ventajosa mezclando, removiendo y/o agitando los compuestos respectivos en la etapa correspondiente.

Preferiblemente, se continúa mezclando, removiendo y agitando tras la finalización de la una o más etapas de  
20 reacción, preferiblemente después de finalizar todas las etapas de reacción. En general, se continúa mezclando, removiendo y agitando hasta que se obtiene una suspensión estable y/o una distribución de tamaño de partícula estable en la suspensión. El tiempo de mezcla y/o agitación depende principalmente del correspondiente tamaño de partícula del oligopéptido sólido. Por tanto, empezar con partículas gruesas del oligopéptido generalmente conlleva tiempos de procesado y/o tiempos de mezcla y/o agitación más largos, mientras que empezar con partículas finas de los oligopéptidos u oligopéptidos micronizados conllevará tiempos de procesado y/o tiempos de mezcla y/o  
25 agitación más cortos o generalmente a una menor necesidad de mezcla y/o agitación.

Por tanto, la mezcla y/o agitación se continúa después durante 1 a 96 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, más  
30 preferiblemente de 1 a 48 horas, incluso más preferiblemente de 2 a 72 horas y especialmente de 2 a 48 horas. Incluso más preferiblemente, la mezcla y/o agitación se continúa después durante 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.

En general, el proceso para la fabricación de las composiciones según la invención, preferiblemente incluyen el  
35 tiempo de mezcla y/o agitación después de la finalización de una o más etapas de reacción, necesita un tiempo de procesado 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.

Por tanto, si se empieza con un oligopéptido ya micronizado, los tiempos de procesado y especialmente los tiempos  
40 de mezcla y/o agitación estarán en el intervalo de 1 a 24 horas, más preferiblemente de 1 a 12 horas, más preferiblemente de 2 a 12 horas, incluso más preferiblemente de 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.

Por tanto, si se empieza con partículas macroscópicas del oligopéptido, los tiempos de procesado y especialmente  
45 los tiempos de mezcla y/o agitación estarán en el intervalo 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.

Por tanto, se prefiere un proceso como se describe en este documento y especialmente como se describe en el  
50 párrafo [24] y también en los párrafos relacionados, donde uno o más, preferiblemente dos o más y especialmente tres o cuatro de estas etapas comprenden mezclar, remover y/o agitar los respectivos compuestos en la correspondiente etapa.

Preferiblemente, el oligopéptido se emplea en el proceso en forma sólida, preferiblemente una forma sólida  
55 particulada e incluso más preferiblemente en una forma sólida particulada cristalina. Incluso más preferiblemente, el oligopéptido se emplea en el proceso en una forma triturada o incluso más preferiblemente micronizada.

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

Preferiblemente, solo una, o sola uno o dos, de las etapas del proceso se llevan a cabo a temperaturas elevadas e incluso más preferiblemente temperaturas moderadamente elevadas.

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

10 [26] Un objeto preferido de la presente invención es una composición, obtenible mediante el proceso como se describe en este documento y especialmente como se describe en el párrafo [25] y preferiblemente también los párrafos relacionados y especialmente como se describe en uno o más de los ejemplos 1 a 9 o 1 a 15.

15 Por tanto, un objeto preferido de la presente invención es una composición obtenible mediante el proceso según uno o más de los ejemplos 1 a 9 o 1 a 15.

En la técnica se conocen medios para añadir, mezclar, remover y/o agitar los compuestos en las respectivas etapas.

20 El proceso para la fabricación según la invención se describe con más detalle en los ejemplos.

Otro objeto de la presente descripción son polvos, preferiblemente polvos de flujo libre y/o reconstituibles, que se corresponden con las composiciones como se describe en este documento pero que están libres o esencialmente libres de agua o de otros solventes. Preferiblemente, estos polvos se obtienen a partir de las composiciones como se describe en este documento que contiene agua y/o se obtienen mediante el proceso para la fabricación de las composiciones como se describe en este documento, mediante etapas adecuadas que se conocen en la técnica para reducir la cantidad de agua y/o de otros solventes de dichas composiciones, o que son conocidas en la técnica para eliminar el agua y/o los otros solventes. Las etapas adecuadas preferidas se seleccionan entre secado, secado al vacío, secado por fluido, secado por pulverización, evaporación y liofilización, y sus combinaciones. Estas etapas pueden llevarse a cabo opcionalmente en presencia de excipientes aceptables farmacéuticamente adecuadas que facilitan la etapa de secado y/o la reconstitución o resuspensión de dichos polvos en formulaciones o composiciones inyectables. En la técnica se conocen excipientes farmacéuticamente aceptables para este fin. Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables para este objetivo preferiblemente incluyen hidratos de carbono o azúcares, por ejemplo manitol, ayudas a la dispersión, aglutinantes y similares.

35 Por tanto, se describe una composición, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y reconstituible, que comprende

- a) del 80 al 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,
  - 40 b) del 0,01 al 20 % de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos con un peso molar en el intervalo de 200 g/mol a 2000 g/mol, y
  - c) del 0 al 20 % de agua,
- a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 80 % o más de la composición total.

45 Por tanto, se describe una composición, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y reconstituible, que comprende

- a) del 80 al 99,99 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, que preferiblemente tienen una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml,
  - 50 b) del 0,01 al 20 % de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos como se describe en este documento o más preferiblemente seleccionados entre dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y
  - c) del 0 al 20 % de agua,
- a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 80 % o más, más preferiblemente hasta el 90 % o más y especialmente hasta el 95-100 % de la composición total.

55 Por tanto, también se describe una composición, preferiblemente en forma de polvo, más preferiblemente un polvo de flujo libre y reconstituible, que comprende

- a) del 80 al 99,99 % de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables, que preferiblemente tienen una solubilidad en agua a 20 °C entre 5 mg/ml y 20 mg/ml,
  - 60 b) del 0,01 al 20 % de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos como se describe en este documento o más preferiblemente seleccionados entre dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y opcionalmente
  - c) del 0 al 20 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
- a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 90 % o más, más preferiblemente hasta el 95 % o más y especialmente del 99 al 100 % de la composición total,

y a condición además de que el contenido en agua de dicha composición esté en el intervalo de entre el 0,001 y el 10 %, más preferiblemente del 0,01 al 5 % y especialmente del 0,01 al 1 %.

5 Por tanto, se describe una composición en forma de un polvo de flujo libre o reconstituible, que se corresponde con una composición como se describe en este documento y más preferiblemente composiciones acuosas como se describe en este documento, donde el contenido de agua se reduce a un contenido de agua residual en el intervalo del 0 al 20 % o del 0,001 al 10 %, preferiblemente basado en la composición (seca) y en el polvo (seco) total y más preferiblemente basada en el peso total de la composición (seca) o del polvo (seco). Las composiciones acuosas a este respecto son preferiblemente composiciones que contienen el 20 % o más, preferiblemente el 30 % o más, 10 más preferiblemente el 40 % o más y especialmente el 60 % o más de agua, preferiblemente basado en la composición total. Preferiblemente, dichas composiciones acuosas contienen del 30 al 90 %, más preferiblemente del 40 al 80 % y especialmente del 50 al 75 % de agua, preferiblemente basado en la composición total.

15 Por tanto, se prefiere una composición en forma de un polvo de flujo libre o reconstituible, que se obtiene de una composición según se reivindica y más preferiblemente una composición acuosa según se reivindica reduciendo el contenido de agua hasta que se alcanza un contenido de agua residual del 0 al 20 % o del 0,001 al 10 por ciento, preferiblemente basado en la composición (seca) o en el polvo (seco) total y más preferiblemente basada en el peso total de la composición (seca) o del polvo (seco).

20 Por tanto, las composiciones están preferiblemente  
 a) en forma de suspensiones, preferiblemente una suspensión del oligopéptido contenido en un medio acuoso, como agua, agua para inyección, agua tamponada, solución salina tamponada con fosfato u otros medios acuosos farmacéuticamente aceptables, o  
 25 b) en forma de polvos secos, preferiblemente polvos que están sustancial o completamente libres de agua, que se obtienen a partir de las composiciones (acuosas) como se describe en este documento, y que pueden preferiblemente resuspenderse en dicho medio de ecuación como se describe anteriormente.

30 Típicamente, ambas composiciones en forma de suspensiones (acuosas), así como las composiciones en forma de polvos (secos) son adecuadas para una inyección a un paciente o sujeto, preferiblemente adecuadas para su inyección subcutánea en un paciente o sujeto, las suspensiones preferiblemente de manera directa y los polvos, obviamente, tras su resuspensión o reconstitución en un medio acuoso como se describe anteriormente.

35 Preferiblemente, las composiciones según la presente descripción comprenden el 10 % o más, preferiblemente el 30 % o más, más preferiblemente el 50 % o más, incluso más preferiblemente el 70 % o más y especialmente del 70 al 99 %, del 70 al 99,9 % o del 80 al 99,99, de los uno o más oligopéptidos, oligopéptidos cíclicos o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) contenidos en la forma de partículas sólidas y/o partículas sólidas cristalinas.

40 Preferiblemente, las composiciones sólidas según la invención comprenden el 50 % o más, preferiblemente el 70 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, incluso más preferiblemente el 95 % o más y especialmente del 80 al 99 %, del 80 al 99,9 % o del 90 al 99,99, del ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) contenido en la forma de partículas sólidas cristalinas.

45 Por tanto, se prefieren las composiciones según se reivindica, donde el uno o más oligopéptidos, oligopéptidos cíclicos o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) están al menos parcialmente presentes en forma de partículas sólidas cristalinas, teniendo dichas partículas un tamaño medio de partícula o un tamaño medio de partícula efectivo en el intervalo de 5  $\mu\text{m}$  a 250  $\mu\text{m}$ , de 8  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , de 10  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$ , y especialmente de 15  $\mu\text{m}$  a 60  $\mu\text{m}$ . A este respecto, el tamaño medio de partícula o el tamaño medio de partícula efectivo está ponderado por volumen o ponderado por número, preferiblemente ponderado por volumen. Preferiblemente, se determina como se describe en este documento. Al menos parcialmente presente a este respecto preferiblemente significa el 10 % o más, preferiblemente el 30 % o más, más preferiblemente el 50 % o más, incluso más preferiblemente el 70 % o más y especialmente del 70 al 99 %, del 70 al 99,9 % o del 80 al 99,99. Los porcentajes a este respecto se proporcionan preferiblemente como se describe en este documento y más preferiblemente son % p/p.

55 Según la invención, dicho ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en forma de partículas sólidas cristalinas es la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal). Por tanto, dichas partículas sólidas cristalinas están compuestas esencialmente de la forma cristalina A1 o están compuestas de la forma cristalina A1.

60 Un objeto preferido de la presente invención es el uso de la forma cristalina A1 de la sal interna de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), para la fabricación de una composición según se reivindica y especialmente para una composición farmacéutica como se describe en este documento. Por tanto, se prefiere el uso de la forma cristalina A1 para la fabricación de una composición según se reivindica y especialmente para una composición farmacéutica como se describe en este documento.

Por tanto, un objeto preferido de la presente descripción son composiciones, preferiblemente composiciones farmacéuticas y especialmente composiciones o composiciones farmacéuticas como se describe en este documento 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 la 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 porcentajes se basan preferiblemente en la composición total. Los porcentajes a este respecto se proporcionan preferiblemente como se describe en este documento y más preferiblemente son %p/p o %p/v, y especialmente son %p/p.

Es un objeto preferido de la presente descripción el uso de las composiciones como se describe en este documento y/o el uso de las composiciones sólidas como se describe en este documento como producto farmacéutico. Es un objeto preferido de la presente descripción el uso de las composiciones como se describe en esta memoria descriptiva, como se describe en las reivindicaciones y/o como se describe o esencialmente se describe en los ejemplos como producto farmacéutico. Los ejemplos preferidos a este respecto son uno o más de los ejemplos 1 a 17.

Si no se establece explícitamente otra cosa, los términos «materiales sólidos como se describe en este documento», «formas sólidas como se describe en este documento», «formas cristalinas como se describe en este documento», «solvatos como se describe en este documento», «hidratos como se describe en este documento», «tetrasolvatos como se describe en este documento», «tetrahidratos como se describe en este documento», «anhidratos como se describe en este documento», «alcoholatos como se describe en este documento», «metanolatos como se describe en este documento», «etanolatos como se describe en este documento», «tetraalcoholatos como se describe en este documento», «tetrametanolatos como se describe en este documento» y/o «tetraetanolatos como se describe en este documento», preferiblemente se refiera a los «materiales sólidos», «formas sólidas», «formas cristalinas», «solvatos», «hidratos», «tetrasolvatos», «tetrahidratos», «anhidratos», «alcoholatos», «metanolatos», «etanolatos», «tetraalcoholatos», «tetrametanolatos» y/o «tetraetanolatos» de los compuestos de fórmula Id.

Los métodos y medios para determinar las solubilidades de los compuestos descritos en este documento se conocen en la técnica. Preferiblemente, las solubilidades de los compuestos descritos en este documento se determinan mediante métodos y medios aceptados por las FDA y/o la EMA.

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

Con respecto a la presente descripción, las solubilidades en agua proporcionadas en este documento para el respectivo compuesto preferiblemente se refieren a la solubilidad hasta saturación del respectivo compuesto en agua, que preferiblemente es la masa máxima del respectivo compuesto que puede solubilizarse o disolverse en agua a la respectiva temperatura proporcionada y a la presión respectiva, preferiblemente a presión atmosférica, e incluso más preferiblemente la masa máxima del respectivo compuesto que puede solubilizarse o disolverse en agua a las respectivas temperaturas proporcionadas en este documento, es decir, a 20 °C y/o 25 °C, preferiblemente a 20 °C y a la correspondiente presión, preferiblemente presión atmosférica que aquí es preferiblemente la presión atmosférica normal y especialmente la presión atmosférica «normal» estandarizada, es decir, 1 atm = 1,01325 bares.

Por ejemplo, pueden determinarse por el método descrito a continuación:

se colocan 10 ml de solvente en una ampolla de vidrio de color ámbar y se añade suficiente sustancia para obtener un sedimento distinto que permanece en el fondo después de mezclar bien. Después de dejar reposar durante 15 minutos y mezclar de nuevo, las ampollas se sellan y se agitan en un baño de agua termostáticamente controlado (20 °C/16 horas o 25 °C/16 horas, preferiblemente 20 °C/16 horas). A continuación las ampollas se abren y el sobrenadante de la solución se filtra hasta que el filtrado es transparente. El contenido de la sustancia se determina fotométricamente en una 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 g de sustancia en 100 ml o mg de sustancia en 1 ml, preferiblemente en mg de sustancia en 1 ml. Preferiblemente, este método se lleva a cabo a una presión atmosférica normal y especialmente a la presión atmosférica «normal» estandarizada, es decir 1 atm = 1,01325 bares.

El término «tamaño de partícula» según se usa en este documento es conocido y se entiende en la técnica. Preferiblemente, el tamaño de partícula se determina en base al tamaño medio de partícula en peso, preferiblemente según se mide mediante técnicas convencionales de medida del tamaño de partícula bien conocidas por los expertos en la materia. Entre estas técnicas preferiblemente se incluyen, por ejemplo,

sedimentación, fraccionamiento por flujo de campo, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de luz y centrifugación de discos.

5 El término «tamaño medio de partícula» como se usa en este documento es conocido y se entiende en la técnica. Preferiblemente, el tamaño medio de partícula se selecciona entre el tamaño de partícula promediado por peso, el tamaño medio de partícula promediado por volumen y el tamaño medio de partícula promediado por número.

10 Preferiblemente, el tamaño de partícula y/o el tamaño medio de partícula se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía u otros métodos adecuados conocidos en la técnica. Entre los métodos apropiados a este respecto preferiblemente se incluyen, pero sin limitaciones, sedimentación, fraccionamiento por flujo de campo, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de luz, dispersión de luz dinámica con láser y centrifugación de discos. Adicionalmente, pueden usarse métodos de dispersión de luz dinámica (p. ej., espectroscopia de correlación de fotones, difracción de luz láser, dispersión de luz láser a ángulo bajo (LALLS), dispersión de luz láser a ángulo medio (MALLS), métodos de oscurecimiento de la luz (el método de Courter, por ejemplo), reología o microscopía (óptica o electrónica).

15 La determinación de la distribución de tamaño de partícula en especial se realiza preferiblemente mediante difracción láser, preferiblemente en un Malvern Mastersizer 2000, preferiblemente usando el módulo húmedo de Hydro 2000 SM. El modelo de evaluación es preferiblemente Universal (sensibilidad normal), el medio de dispersión es preferiblemente una solución de placebo saturada, la velocidad de agitación es preferiblemente de aproximadamente 2000 rpm, el oscurecimiento es preferiblemente del 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.

20 El término «al menos uno» preferiblemente comprende los términos «al menos dos» y/o «al menos tres» y preferiblemente similares. El término «al menos uno» por tanto preferiblemente incluye «uno», «dos», «tres» y preferiblemente también números mayores.

25 El término «uno o más» preferiblemente tiene el mismo significado que «al menos uno», y por tanto preferiblemente también incluye los significados «dos o más» y/o «tres o más» y preferiblemente similares. El término «uno o más» por tanto preferiblemente también incluye «uno», «dos», «tres» y preferiblemente también números mayores.

30 Si no indica explícitamente otra cosa, el término «composición sólida» o «composiciones sólidas» preferiblemente se refiere exclusivamente a aquellas composiciones que están libres de agua o esencialmente libres de agua. Esencialmente libres de agua con respecto a dichas composiciones sólidas significa una cantidad de agua residual de menos del 10 %, más preferiblemente menos del 5 %, incluso más preferiblemente menos del 2 % y, en especial, preferiblemente menos del 1 %, por ejemplo del 0,001 al 5 %, o del 0,01 al 2 %, preferiblemente basado en el peso total de la composición (seca).

35 Si no se indica explícitamente otra cosa, el término «composición» o «composiciones» en ausencia del término «sólida» preferiblemente se refiere a ambas  
 40 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 basado en el peso total de la composición respectiva, y  
 45 b) «composiciones sólidas», preferiblemente como se define anteriormente.

50 No obstante, si no se indica explícitamente otra cosa, las cantidades proporcionadas en este documento para los respectivos componentes de las composiciones en ausencia del término «sólido» preferiblemente se refieren a las cantidades en «composiciones no sólidas», preferiblemente composiciones hidrófilas como se describe en este documento, e incluso más preferiblemente se refiere a suspensiones y, en especial, preferiblemente a suspensiones acuosas como se describe en este documento.

55 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son sorprendentemente estables para su conservación, incluyendo preferiblemente tanto la estabilidad química de los componentes y especialmente la estabilidad química del oligopéptido cíclico y/o la estabilidad física, incluyendo preferiblemente la estabilidad física de sus partículas sólidas. En particular, las soluciones de la invención son generalmente estables para su conservación a temperatura ambiente (p. ej., 25 °C/60 % hum. rel.) durante un periodo de no más de 4 semanas (p. ej., de 4 semanas a 3 años), preferiblemente no menos de tres meses, más preferiblemente no menos de 6 meses.

60 La estabilidad química a este respecto se refiere a la ausencia de degradación significativa de uno o más de los compuestos contenidos y especialmente se refiere a la ausencia de degradación significativa de los oligopéptidos cíclicos contenidos.

La estabilidad física a este respecto preferiblemente se refiere a

- a) la ausencia de precipitación, segregación y/o exsolución significativa de componentes originalmente disueltos y/o
- b) la ausencia de cambios significativos en los tamaños de partícula, tamaño medio de partícula y/o distribución de tamaño de partícula de los componentes sólidos (particulados) contenidos originalmente.

5 La estabilidad física a este respecto más preferiblemente se refiere a la ausencia de cambios significativos en los tamaños de partícula, tamaño medio de partícula y/o la distribución de tamaño de partícula de las partículas de los oligopéptidos cíclicos contenidos originalmente.

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

15 Dicha estabilidad física y/o química de las composiciones descritas en este documento se encontró incluso preferiblemente para una conservación prolongada en condiciones de conservación típicas para los productos farmacéuticos.

20 Las condiciones de conservación típicas para los productos farmacéuticos se seleccionan preferiblemente entre conservación a 2-8 °C y conservación a 25 °C/60 % de humedad relativa. Para los productos farmacéuticos líquidos, se prefiere especialmente la conservación a 2-8 °C.

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

30 Preferiblemente, las composiciones según la invención muestran también un inicio rápido y una característica de liberación mantenida para los oligopéptidos cíclicos contenidos. El término «inicio rápido» es conocido y se entiende en la técnica. A este respecto, inicio rápido más preferiblemente significa que generalmente del 3 al 15 % y preferiblemente del 5 a 15 % de los oligopéptidos clínicos contenidos en dichas composiciones se liberan durante las primeras 1 a 5 horas y, más preferiblemente, las primeras 1 a 3 horas tras la inyección, preferiblemente inyección subcutánea, en el paciente o sujeto. El término «liberación mantenida» es conocido y se entiende en la técnica. A este respecto, liberación mantenida más preferiblemente significa que generalmente del 85 al 95 % de los oligopéptidos cíclicos contenidos en dichas composiciones se liberan durante un periodo de 8 horas o más, preferiblemente de 16 horas o más, incluso más preferiblemente de 24 horas o más, incluso más preferiblemente de 36 horas o más, incluso más preferiblemente de 48 horas o más y, en especial, preferiblemente 72 horas o más tras la inyección, preferiblemente inyección subcutánea, en el paciente o el sujeto.

40 Preferiblemente, las composiciones según la invención muestran, tras la administración a un paciente o sujeto, preferiblemente tras la administración subcutánea a un paciente o sujeto, unas características de liberación aproximadamente lineal durante uno o más periodos de tiempo prolongados. A este respecto, un periodo de tiempo prolongado preferiblemente significa 8 horas o más, preferiblemente 16 horas o más, más preferiblemente 32 horas o más y especialmente 48 horas o más. Por tanto, si se administran a un paciente o sujeto, las composiciones según la invención preferiblemente muestran al menos uno periodo de tiempo prolongado, preferiblemente al menos un periodo de tiempo prolongado en el intervalo de 8 a 48 horas y especialmente en el intervalo de 16 a 32 horas, donde los oligopéptidos cíclicos contenidos se liberan a partir de dichas composiciones en una característica y/o concentración de liberación aproximadamente lineal. Por tanto, si se administra a un paciente o sujeto, las composiciones según la invención preferiblemente muestran un perfil farmacocinético aproximadamente lineal para los oligopéptidos cíclicos contenidos durante al menos un periodo de tiempo prolongado como se describe anteriormente, preferiblemente basado en el nivel plasmático de dichos oligopéptidos cíclicos en dicho paciente o sujeto.

55 Preferiblemente, las composiciones según la invención están libres o esencialmente libres de compuestos insolubles en agua. Preferiblemente, las composiciones según la invención están libres o esencialmente libres de principios farmacéuticamente activos insolubles en agua. Preferiblemente, las composiciones según la invención están libres o esencialmente libres de oligopéptidos u oligopéptidos cíclicos insolubles en agua. A este respecto, insoluble en agua preferiblemente significa que los compuestos y/o principios farmacéuticamente 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 hidrosolubilidad a este respecto puede determinarse como es sabido en la técnica o como se describe en este documento. Más preferiblemente, la hidrosolubilidad a este respecto se determina a pH fisiológico (6,5-7,4), preferiblemente según métodos conocidos en la técnica o según los métodos como se describe en este documento.

60

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

- 5 Preferiblemente, la composición según la invención proporciona una forma de administración, especialmente una forma de administración para inyección y más preferiblemente inyección subcutánea que permite una alta carga de fármaco o alta concentración de PFA basado en la composición total. Por ejemplo, la concentración del fármaco oligopeptídico o PFA contenido puede ser preferiblemente del 20 % o más, más preferiblemente el 30 % o más y especialmente el 40 % o más, basado en la composición total. Los porcentajes a este respecto son preferiblemente
- 10 %p/v. Preferiblemente, las composiciones según la invención con concentraciones altas muestran, no obstante, una disposición para su administración mediante jeringa al menos adecuada o preferiblemente buena.

Preferiblemente, los oligopéptidos contenidos en las composiciones según la invención no actúan como antígeno.

- 15 Preferiblemente, las composiciones según la invención no contienen uno o más fármacos anticonvulsivos. Más preferiblemente, las composiciones según la invención están libres o esencialmente libres de antígenos o compuestos que actúan como fármacos anticonvulsivos.

- 20 Preferiblemente, los oligopéptidos contenidos en las composiciones según la invención no actúan como fármacos anticonvulsivos.

- 25 Preferiblemente, las composiciones según la invención no contienen uno o más fármacos antirretrovirales. Más preferiblemente, las composiciones según la invención están libres o esencialmente libres de fármacos antirretrovirales o compuestos que actúan como fármacos antirretrovirales.

- 30 Preferiblemente, las composiciones según la invención contienen uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos como se describe en este documento.

- Más preferiblemente, las composiciones según la invención contienen
- 30 a) uno o más compuestos lipófilos como se describe en este documento, o  
b) uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento.

- Incluso más preferiblemente, las composiciones según la invención contienen uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento, aunque contienen solo cantidades menores de compuestos lipófilos como se describe en este documento, o están libres o esencialmente libres de compuestos lipófilos como se describe en este documento. Cantidades menores a este respecto son del 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, basados en la cantidad del uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento contenido en dicha composición. A este respecto, los porcentajes son preferiblemente mol% o %p/p, más preferiblemente %p/p.
- 35
- 40

- Preferiblemente, el uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento se seleccionan entre
- 45 a) compuestos anfipáticos aniónicos como se describe en este documento,  
b) compuestos anfipáticos no iónicos como se describe en este documento,  
c) compuestos anfipáticos catiónicos como se describe en este documento, y/o  
d) compuestos anfipáticos anfotéricos o dipolares como se describe en este documento.

- Preferiblemente, el uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento se seleccionan entre
- 50 a) compuestos anfipáticos aniónicos como se describe en este documento, y/o  
b) compuestos anfipáticos no iónicos como se describe en este documento.

- Por tanto, las composiciones según la invención que contienen uno o más compuestos anfipáticos aniónicos como se describe en este documento que contiene preferiblemente solo cantidades menores o está libre o esencialmente libre de compuestos anfipáticos no iónicos, compuestos anfipáticos catiónicos y compuestos anfipáticos anfotéricos (o dipolares). Cantidades menores a este respecto son del 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, basados en la cantidad del uno o más compuestos anfipáticos aniónicos como se describe en este documento contenido en dicha composición. A este respecto, los porcentajes son preferiblemente mol% o %p/p, más preferiblemente %p/p.
- 55

- Preferiblemente, el uno o más compuestos anfipáticos como se describe en este documento se seleccionan exclusivamente entre compuestos anfipáticos aniónicos como se describe en este documento.
- 60

En general, se prefiere tener una muestra pequeña de componentes diferentes en las composiciones que son adecuados para su uso según las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para evitar interacciones químicas y físicas no deseadas entre los compuestos diferentes en estas composiciones, así como también evitar la

interacción fisiológica o toxicológica no deseada en el paciente o el sujeto al que se aplica o administra la composición. Adicionalmente, 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 autorización por parte de las autoridades sanitarias.

5 Por tanto, las composiciones según la invención preferiblemente contienen solo un compuesto anfipático como se describe en este documento, preferiblemente un compuesto anfipático aniónico como se describe en este documento. Preferiblemente contienen solo cantidades menores, o están en especial preferiblemente libres o esencialmente libres, de compuestos anfipáticos adicionales, preferiblemente compuestos anfipáticos como se describe en este documento. Por tanto, preferiblemente no contienen un segundo o tercer compuesto anfipático, especialmente ningún segundo o tercer compuesto seleccionado entre compuestos anfipáticos no iónicos, compuestos anfipáticos catiónicos y compuestos anfipáticos anfotéricos (o dipolares). Cantidades menores a este respecto son el 10 % o menos, 5 % o menos, 1 % o menos, 0,1 % o menos, o 0,01 % o menos, en función de la cantidad del compuesto anfipático aniónico como se describe en este documento contenido en dicha composición. 10 A este respecto, los porcentajes son preferiblemente mol% o %p/p, más preferiblemente %p/p.

Preferiblemente, los compuestos anfipáticos para su uso en las composiciones según la invención se seleccionan entre compuestos anfipáticos naturales y compuestos anfipáticos derivados de compuestos naturales, preferiblemente compuestos anfipáticos derivados de compuestos naturales purificados, y compuestos anfipáticos sintéticos, más preferiblemente compuestos anfipáticos derivados mediante síntesis. Son especialmente preferidos para su uso en las composiciones según la invención compuestos anfipáticos sintéticos y/o compuestos anfipáticos derivados mediante síntesis. 20

Por tanto, las composiciones según la invención preferiblemente contienen solo cantidades menores, o están en especial preferiblemente libres o esencialmente libres de compuestos anfipáticos naturales y/o de compuestos anfipáticos derivados de compuestos naturales. Entre estos compuestos anfipáticos naturales o compuestos anfipáticos derivados de compuestos naturales se incluyen, pero preferiblemente sin limitaciones, colinas naturales, como fosfatidilcolina de huevo, fosfatidilcolina de soja, lecitina y similares. Cantidades menores a este respecto son preferiblemente el 0,5 % o menos, 0,1 % o menos, 0,01 % o menos, 0,001 % o menos o 0,0001 % o menos, en función de la cantidad del uno o más oligopéptidos u oligopéptido cíclico como se describe en este documento contenido en dicha composición. A este respecto, los porcentajes son preferiblemente mol% o %p/p, más preferiblemente %p/p. 25

El término «añadir 100 %», «añadir hasta el 100 %» y/o «añadido hasta el 100 %» con respecto a un componente de una composición es conocido en la técnica. Preferiblemente significa que este compuesto se añade a los demás componentes determinados hasta el 100 % de la composición o hasta que se alcanza la composición total. Por consiguiente, el término «añadir 100 %v» preferiblemente significa que este compuesto se añade a los demás componentes determinados hasta el 100 %v de la composición o hasta que se alcanza la composición total, y similares. 30

Son especialmente preferidos según la invención objetos como se describe en este documento, donde las características de dos o más realizaciones, aspectos y/u objetos preferidos, más preferidos y/o especialmente preferidos se combinan en una realización, aspecto y/u objeto. Preferiblemente, según esta invención, objetos o realizaciones preferidos pueden combinarse con otros objetos o realizaciones preferidos; objetos o realizaciones más preferidos pueden combinarse con otros objetos o realizaciones menos preferidos o incluso más preferidos, objetos o realizaciones especialmente preferidos pueden combinarse con otros objetos o realizaciones simplemente preferidos o incluso simplemente más preferidos, y similares. 35

El término «aproximadamente» según se usa en este documento con respecto a los números, cifras, intervalos y/o cantidades preferiblemente significa «alrededor de» y/o «en torno a». El significado de esos términos se conoce bien en la técnica y preferiblemente incluye una variante, desviación y/o variabilidad del número, cifra, intervalo y/o cantidad de más/menos el 15 % y, especialmente, más/menos el 10 %. 40

A continuación, la invención se explica con mayor detalle mediante ejemplos. La invención puede llevarse a cabo preferiblemente a lo largo de todo el intervalo reivindicado y no se limita a los ejemplos que aquí se proporcionan. 45

Adicionalmente, los ejemplos siguientes se proporcionan para ayudar al experto a entender mejor la presente invención mediante ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de protección conferido por las reivindicaciones. Las características, propiedades y ventajas mostradas en los ejemplos para los procesos, compuestos, composiciones y/o usos definidos en los ejemplos pueden asignarse a otros procesos, compuestos, composiciones y/o usos no descritos y/o definidos específicamente en los ejemplos, pero dentro del alcance de lo que se define en las reivindicaciones. 50

## Sección experimental

**Ejemplo 1**

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

- 150 a 300 mg/ml de cilengitida sólida, preferiblemente en forma amorfa o cristalina, más preferiblemente la forma cristalina A1 de cilengitida
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- aceite de sésamo (añadido hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 1 se prepara preferiblemente resuspendiendo la cilengitida sólida, y especialmente la cilengitida A1 sólida, en el aceite añadiéndola al aceite con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 4 a 20 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, pueden añadirse cantidades adicionales de aceite (añadido hasta el 100 %) para conseguir el volumen total de la composición, es decir, 1 ml.

**Ejemplo 2**

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

- 200 mg/ml de cilengitida en la forma cristalina A1
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- Miglyol 812 (añadido hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 2 se prepara preferiblemente resuspendiendo la cilengitida sólida en la forma cristalina A1 en el aceite (Miglyol 812) añadiéndola al aceite con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 4 a 48 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, pueden añadirse cantidades adicionales de aceite (añadido hasta el 100 %) para conseguir el volumen total de la composición, es decir, 1 ml.

**Ejemplo 3**

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

- 200 mg/ml de cilengitida A1 micronizada, por ejemplo, cilengitida A1 micronizada 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 sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- aceite de sésamo (añadido hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 3 se prepara preferiblemente resuspendiendo la cilengitida A1 sólida micronizada (1000 mg) en una alícuota de aceite de sésamo (3 ml) añadiéndola al aceite con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 4 a 48 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, pueden añadirse cantidades adicionales del aceite (añadido hasta el 100 %) para conseguir el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.

**Ejemplo 4**

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

- 200 mg/ml de cilengitida A1 micronizada, por ejemplo, cilengitida A1 micronizada 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 sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- agua para inyección (añadida hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 4 se prepara preferiblemente mediante solubilización de DOPG en agua, preferiblemente agua para inyección, aproximadamente a temperatura ambiente o preferiblemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Tras la solubilización, se añade la cilengitida A1 micronizada (1000 mg) con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 4 a 20 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, pueden añadirse cantidades adicionales de agua (añadida hasta el 100 %) para conseguir el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.

**Ejemplo 5**

Este ejemplo de una suspensión típica puede contener por ml:

- 200 a 300 mg/ml de cilengtida A1 micronizada, por ejemplo, cilengtida A1 micronizada 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 cilengtida A1 micronizada, opcionalmente con una distribución de tamaño de partícula incluso más estrecho
- 1 a 20 mg/ml de DOPG
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- agua para inyección (añadida hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 2 se prepara preferiblemente mediante solubilización de DOPG en agua, preferiblemente agua para inyección, aproximadamente a temperatura ambiente o preferiblemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Tras la solubilización, se añade posteriormente la cilengtida A1 sólida con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 2 a 6 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la composición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. A continuación se añade agua (añadida hasta el 100 %) es decir, hasta que se obtiene el volumen total de 1 ml de composición.

**Ejemplo 6**

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

1. Disolución o solubilización de DOPG sólido en agua durante la agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de cilengtida sólida, preferiblemente cilengtida cristalina, más preferiblemente anhídrido de cilengtida cristalina y especialmente cilengtida cristalina de la forma A1;
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 24 h o más y especialmente de 24 a 48 h;
4. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación continua; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengtida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

**Ejemplo 7**

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

1. Disolución de DOPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación;
3. Adición de cilengtida sólida, preferiblemente cilengtida cristalina, más preferiblemente anhídrido de cilengtida cristalina y especialmente cilengtida cristalina de la forma A1;
4. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 24 h o más y especialmente de 24 a 48 h; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengtida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

**Ejemplo 8**

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

1. Disolución de DOPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de cilengtida micronizada, preferiblemente anhídrido de cilengtida micronizada y especialmente cilengtida micronizada de la forma A1;
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 4 h o más y especialmente de 6 a 12 h;
4. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación continua; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengtida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

**Ejemplo 9**

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

1. Disolución de DOPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación;

3. Adición de cilengitida micronizada, preferiblemente anhídrido de cilengitida micronizada y especialmente cilengitida micronizada de la forma A1;
4. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 4 h o más y especialmente de 6 a 12 h; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengitida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

**Ejemplo 10**

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

- 200 mg/ml de cilengitida A1 micronizada, por ejemplo, cilengitida A1 micronizada 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 sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- agua para inyección (añadida hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 4 se prepara preferiblemente mediante solubilización de DMPG en agua, preferiblemente agua para inyección, aproximadamente a temperatura ambiente o preferiblemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Tras la solubilización, se añade la cilengitida A1 micronizada (1000 mg) con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 4 a 20 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la descomposición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. Si es necesario, pueden añadirse cantidades adicionales de agua (añadida hasta el 100 %) para conseguir el volumen total de la composición, es decir, 5 ml.

**Ejemplo 11**

Este ejemplo de una suspensión típica puede contener por ml:

- 200 a 300 mg/ml de cilengitida A1 micronizada, por ejemplo, cilengitida A1 micronizada 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 cilengitida A1 micronizada, opcionalmente con una distribución de tamaño de partícula incluso más estrecho
- 1 a 20 mg/ml de DMPG
- opcionalmente 9 mg/ml de cloruro sódico
- opcionalmente 5 mg/ml de fenol
- agua para inyección (añadida hasta el 100 %)

La composición del ejemplo 2 se prepara preferiblemente mediante solubilización de DMPG en agua, preferiblemente agua para inyección, aproximadamente a temperatura ambiente o preferiblemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C o a aproximadamente 40 °C. Tras la solubilización, se añade posteriormente la cilengitida A1 sólida con agitación. Preferiblemente, se continúa con la agitación durante 2 a 6 h. Si se desea, puede añadirse a continuación cloruro sódico para ajustar la tonicidad de la composición y/o puede añadirse el fenol para la conservación de la composición. A continuación se añade agua (añadida hasta el 100 %) es decir, hasta que se obtiene el volumen total de 1 ml de composición.

**Ejemplo 12**

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

1. Disolución o solubilización de DMPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de cilengitida sólida, preferiblemente cilengitida cristalina, más preferiblemente anhídrido de cilengitida cristalina y especialmente cilengitida cristalina de la forma A1;
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 24 h o más y especialmente de 24 a 48 h;
4. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación continua; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengitida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

**Ejemplo 13**

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

1. Disolución de DMPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación;
3. Adición de cilengitida sólida, preferiblemente cilengitida cristalina, más preferiblemente anhídrido de cilengitida cristalina y especialmente cilengitida cristalina de la forma A1;

4. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 24 h o más y especialmente de 24 a 48 h; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengitida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

5

#### Ejemplo 14

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

- 10 1. Disolución de DMPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
2. Adición de cilengitida micronizada, preferiblemente anhidrato de cilengitida micronizada y especialmente cilengitida micronizada de la forma A1;
3. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 4 h o más y especialmente de 6 a 12 h;
- 15 4. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación continua; y opcionalmente
5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengitida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

#### 20 Ejemplo 15

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

1. Disolución de DMPG sólido en agua con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 40 °C;
- 25 2. Adición de NaCl, en general aproximadamente 9 mg/ml, a la suspensión con agitación;
3. Adición de cilengitida micronizada, preferiblemente anhidrato de cilengitida micronizada y especialmente cilengitida micronizada de la forma A1;
4. Agitación de la suspensión obtenida hasta que se obtiene una distribución de partícula estable, generalmente en 4 h o más y especialmente de 6 a 12 h; y opcionalmente
- 30 5. Continuación del proceso de agitación (para impedir la sedimentación de la cilengitida) hasta que la suspensión se transfiere al correspondiente recipiente, vial o similar.

#### Ejemplo 16

Estudio farmacocinético en ratones

35

Una composición/formulación compuesto por

- 200 de cilengitida A1 micronizada 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
- 40 – 9 mg/ml de cloruro sódico
- agua para inyección

se administró por vía subcutánea en un estudio farmacocinético en ratones (grupo A) frente a dos grupos de control (grupos B y C):

- 45 – Grupo A (cuadrados/s.c.-DOPG 50 mg/kg): suspensión de cilengitida-DOPG-A1 (200 mg/ml de cilengitida A1, 1 mg/ml de DOPG, 9 mg/ml de DOPG en agua de inyección) mediante administración s.c. a una dosis de 50 mg/kg.
- Grupo B (rombos/i.v.-NaCl 5 mg/kg): solución para infusión de cilengitida (8 mg/ml de cilengitida S3 en una solución isotónica de cloruro sódico) mediante administración i.v. a una dosis de 5 mg/kg.
- 50 – Grupo C (triángulos/s.c.-NaCl 10 mg/kg): solución para infusión de cilengitida (8 mg/ml de cilengitida S3 en una solución isotónica de cloruro sódico) mediante administración s.c. 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
<b>i.v.</b>	<b>5</b>	<b>Solución i.v. de cilengtida (8 mg/ml en NaCl al 0,9 %)</b>									
		Media de EMD 121974 (ng/ml)	2613,3	1370,0	1155,3	861,3	131,7	---	10,2	---	---
		Desv. estándar de EMD 121974 (ng/ml)	1610,7	295,1	785,5	672,2	103,6	---	6,1	---	---
		Tamaño de muestra n	3	3	3	3	3	---	3	---	---
<b>s.c.</b>	<b>10</b>	<b>Solución i.v. de cilengtida (8 mg/ml en NaCl al 0,9 %)</b>									
		Media de EMD 121974 (ng/ml)	7540,0	8200,0	3720,0	496,0	56,1	5,6	---	---	---
		Desv. estándar de EMD 121974 (ng/ml)	1131,4	933,4	594,0	22,6	2,8	0,3	---	---	---
		Tamaño de muestra n	2	2	2	2	2	2	---	---	---
<b>s.c.</b>	<b>50</b>	<b>Suspensión de cilengtida A1-DOPG (200 mg/ml)</b>									
		Media de EMD 121974 (ng/ml)	2673,3	3790,0	4853,3	3966,7	2600,0	---	1640,0	1079,3	928,0
		Desv. estándar de EMD 121974 (ng/ml)	207,4	466,7	1397,9	556,4	254,6	---	481,2	351,1	158,4
		Tamaño de muestra n	3	2	3	3	2	---	3	3	2

El grupo A tratado con la suspensión de cilengtida A1-DOPG muestra una biodisponibilidad prácticamente completa (>98 %) con un perfil de liberación mantenida comparado con la infusión i.v. de una solución isotónica de cilengtida (8 mg/ml). La t(máx) observada de la suspensión A1-DOPG es comparable a la solución isotónica de cilengtida (8 mg/ml) ya que ambas formulaciones contienen fármacos que se disuelven fácilmente que están disponibles al instante para su absorción, lo que también daba lugar a valores de c(máx) comparables. La suspensión de cilengtida A1-DOPG proporciona realmente una liberación controlada/mantenida que daba lugar a concentraciones de fármaco *in vivo* superiores a 1000 ng/ml durante 8 horas como una ventaja manifiesta sobre cualquier solución de cilengtida isotónica (8 mg/ml) destinada a la infusión i.v.

Adicionalmente, se probaron suspensiones de A1-DOPG en ensayos in vitro del receptor  $\alpha_v\beta_{3/5}$  los cuales demostraron que se mantiene la actividad específica de cilengtida en estas suspensiones.

### Ejemplo 17

Estudio farmacocinético en monos

- Composición (suspensión) administrada
  - Cilengtida: 300 mg/ml
  - DMPG: 2 mg/ml
  - Fenol: 0,5 %
  - NaCl: 0,9 %
- Especie/variedad y número de animales
  - Mono, macaco
- Dosis: 12 mg/kg (40  $\mu$ l de suspensión/kg)
- Puntos temporales de muestreo: 0,25; 0,5; 2; 4; 8 horas posdosis:

		Tiempo (h)				
		0,250	0,500	2,00	4,00	8,00
N.º de animal	Dosis (mg/kg)	MSC1097999 (ng/ml)				
583	11,8	586	967	892	605	537

### Ejemplo 18:

#### Cristalización de la sal interna a partir del clorhidrato

Se disuelven 1,25 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x HCl en 10 ml de agua. El pH se ajustó a ~6,8 usando una solución acuosa de amonio concentrada. Tras mantener durante toda la noche a 4 °C, aparecen cristales que se separan mediante filtración, se lavan con agua enfriada con hielo y se secan al aire. La solución madre se concentra para obtener un producto cristalino adicional.

### Ejemplo 19:

#### Cristalización de la sal interna a partir de trifluoroacetato

Se disuelven 1,41 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA en 10 ml de agua. El pH se ajustó a ~6,8 usando una solución acuosa de amonio concentrada. Tras mantener durante toda la noche a temperatura ambiente, aparecen cristales que se separan mediante filtración, se lavan con agua enfriada con hielo y se secan al aire. La solución madre se concentra para obtener un producto cristalino adicional.

### Ejemplo 20:

#### Producción cromatográfica de la sal interna

Se disolvieron 5,04 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA en 100 ml de agua y el pH se ajusta a ~7,0 con NH<sub>3</sub> ac. al 25 %. La solución se perfunde con ayuda de una bomba A en una columna de HPLC en fase inversa con sistema de gradiente con 2 bombas (Lichrosorb RP8 [10  $\mu$ m] 50 x 250 mm). En primer lugar, la columna se eluye con agua; en segundo lugar, la purificación cromatográfica del compuesto se realiza mediante la elución con un gradiente de 15-25 % de 2-propanol en agua a 20 ml/min durante 2 horas. La detección se realiza a 215/254 nm. Las fracciones se recogen y agrupan. Durante la evaporación de 2-propanol a partir del conjunto de fracciones se precipita la sal interna cristalina de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) y se recoge mediante filtración. La solución madre se concentra para obtener un producto cristalino adicional.

### Ejemplo 21:

#### Producción de cristales de la sal interna a partir de una mezcla de cosolventes

Se disuelve 1 g de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en 20 ml de agua/2-propanol en una relación 8:2 vol. a 40 °C. Después de 2 días a TA (25 °C) precipitó un compuesto cristalino.

**Ejemplo 22 (exclusivamente con fines informativos):****Determinación de la estructura por rayos X de la sal interna**

Se selecciona un cristal de la forma cristalina S3 para su análisis por rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del producto en estado sólido cristalino mostró un tetrahidrato formado por 4 péptidos por unidad cristalina.

5	fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7 \times 4 H_2O$	
	peso molar	661,25	
	tamaño del cristal	(0,65 x 0,45 x 0,008) mm <sup>3</sup>	
	temperatura	298 K	
10	difractómetro	Nonius – CAD4	
	tipo de radiación	Mo Ka	
	longitud de onda	0,71093 Å	
	monocromo	grafito	
	cristal	ortorrómbico	
15	grupo	$P 2_1 2_1 2_1$	
	retícula	a	9,640(2) Å
		b	13,853(3) Å
		c	25,910(6) Å
		$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	
20	moles del compuesto de fórmula Id por celda unitaria		4

**Ejemplo 23:****Procedimiento para obtener formas pseudopolimórficas mediante agitación en mezclas de metanol/agua y etanol/agua**

25 a) La forma S3 de cilengitida puede obtenerse mediante conversión en pasta a partir de la forma A1 en una mezcla de metano/agua (70 %v:30 %v) a 25 °C durante un tiempo de agitación de 2 días y mezcla de etanol/agua (60 %v:40 %v) a 25 °C durante un tiempo de agitación de 18 días.

Se dispersan aproximadamente 500 mg de la forma A1 de cilengitida en 5 ml de solvente a temperatura también. La dispersión se agita durante el tiempo mencionado con un agitador magnético y, finalmente, se filtra.

30 b) Adicionalmente, la forma S3 puede fabricarse mediante experimentos competitivos de conversión en pasta con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o sus mezclas) con la forma A1 (1:1) en mezclas de agua/metanol y agua/etanol con diferentes contenidos de alcohol a diferentes temperaturas.

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

En la tabla siguiente se enumeran las condiciones de los experimentos realizados con la forma S3.

solvente en la mezcla con agua	0 °C durante 1 día	TA durante 1 día	TA durante 3 días
Metanol	40-100 %v	60-100 %v	60-100 %v
Agua	añadir 100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v

40

solvente en la mezcla con agua	0 °C durante 1 día	TA durante 1 día	TA durante 3 días
Etanol	20-80 %v	40-80 %v	40-70 %v
Agua	añadir 100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v

c) Por el contrario, en las siguientes condiciones, no se pudo obtener ninguna de las formas pseudopolimórficas, pero en su lugar se forma un anhidrato A1 esencialmente puro.

45 Se dispersan aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o sus mezclas) y 20 mg de forma A1 de cilengitida en 300 µl de una mezcla de agua/alcohol a 50 °C. La dispersión se agita durante 24 h con un agitador magnético y finalmente se filtra.

En la tabla siguiente se enumeran las condiciones de los experimentos realizados con la forma A1.

50

solvente en la mezcla con agua	50 °C durante 1 día
Metanol	90-100 %v
Agua	añadir 100 %v

solvente en la mezcla con agua	50 °C durante 1 día
Etanol	90-100 %v
Agua	añadir 100 %v

Agua «añadir 100 %v» preferiblemente significa que se añade agua a la cantidad de solvente especificada previamente diferente a agua (en porcentaje en volumen [%v]) en una cantidad que permita completar el 100 %v de la correspondiente mezcla de solvente/agua.

5 **Ejemplo 24 (exclusivamente con fines informativos):**

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

Se seca aproximadamente 1 g de forma pseudopolimórfica (por ejemplo S2, S3 o sus mezclas) en un desecador sobre gel de sílice. A continuación el material se mantuvo en un desecador con atmósfera de vapor de metanol al 100 % durante 5 días.

**Ejemplo 25 (exclusivamente con fines informativos):**

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

Se seca aproximadamente 1 g de forma pseudopolimórfica (por ejemplo S3, S1 o sus mezclas) en un desecador sobre gel de sílice. A continuación el material se mantuvo en un desecador con atmósfera de vapor de etanol al 100 % durante 5 días.

**Ejemplo 26:**

20 **Procedimiento de conversión de las mezclas polimórficas A1/S3 a S3 mediante agitación en mezclas de etanol/agua**

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

**Ejemplo 27:**

**Fabricación de la forma cristalina A1 mediante conversión en pasta**

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

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

**Ejemplo 28:**

**Fabricación de la forma cristalina A1 mediante conversión competitiva en pasta**

La forma A1 pura también puede fabricarse mediante experimentos competitivos de conversión en pasta con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o sus mezclas) y A1 (1:1) en acetona, acetonitrilo, isopropanol, solución fisiológica de NaCl, tampón fosfato (pH 7,4) y mezclas 1:1 (v:v) de acetona, acetonitrilo, isopropanol con agua a TA (25 °C).

Se dispersan aproximadamente 20 mg de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o sus mezclas) y 20 mg de la forma A1 de cilengitida en 200-700 µl de solvente a temperatura ambiente. La dispersión se agita durante 5 días y adicionalmente 26 días (experimento a largo plazo) a TA (25 °C) con agitación magnética y finalmente se filtra.

**Ejemplo 29:**

**Conversión competitiva en pasta**

Adicionalmente, la forma A1 puede fabricarse mediante experimentos competitivos de conversión en pasta con una mezcla de una forma pseudopolimórfica (por ejemplo S1, S2, S3 o sus mezclas) y la forma A1 (1:1) en mezclas de agua/metanol y agua/etanol con diferentes contenidos de alcohol a diferentes temperaturas. En la tabla siguiente se enumeran las condiciones de los experimentos realizados con la forma A1 pura.

solvente en la mezcla con agua	0 °C durante 1 día	TA durante 1 día	TA durante 3 días	50 °C durante 1 día
Metanol	0 %v	0-50 %v	0-40 %v	0-70 %v
agua	100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v

solvente en la mezcla con agua	0 °C durante 1 día	TA durante 1 día	TA durante 3 días	50 °C durante 1 día
Etanol	0-10 %v	0-30 %v	0-20 %v	0-80 %v
agua	añadir 100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v	añadir 100 %v

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

#### **Ejemplo 30 (exclusivamente con fines informativos):**

##### **Procedimiento para la obtención de la forma cristalina S3 incluyendo cristalización a partir de mezclas de etanol/agua**

Se disuelve ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) x TFA x H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (400 g) en agua (1600 ml) a 59 °C. El pH se ajusta a pH = 6,8 mediante la adición de una solución acuosa de amonio (30 %). Se añade metanol (9600 ml) a la solución durante un periodo de 3 h. La mezcla obtenida se enfría a 23 °C durante un periodo de 3 h y se agita a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla se enfría a 5 °C y se agita durante otras 2 h. El producto sin procesar precipitado se aísla mediante filtración por succión y se lava con metanol frío. El secado al vacío durante 48 h a 50 °C produce 335 g de cilengitida (forma cristalina S3, HPLC: 99,8 %).

La materia prima (335 g) se disuelve en agua (1507 g) a 58 °C. Se añade metanol (8040 ml) a la solución durante un periodo de 3 h. La suspensión obtenida de este modo se enfría a continuación a 23 °C durante un periodo de 3 h y se agita a esta temperatura durante la noche. A continuación, la suspensión se enfría a 5 °C y se agita durante otras 3 h. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con metanol. El secado al vacío durante 48 h a 60 °C produce 309 g de cilengitida (forma cristalina S3, HPLC: 99,9 %; MeOH al 3,8 %; IC: <0,1 % Cl<sup>-</sup>; TFA al 0,0007 % y SO<sub>4</sub> al 10,3 %).

Los 150 g del material obtenido anteriormente se disuelven en agua (600 ml) y etanol (600 ml) a 56 °C. La mezcla se enfría a 23 °C durante un periodo de 3 h y se agita durante toda la noche. La mezcla (suspensión) se enfría a 5 °C y se agita durante 2 h a esta temperatura. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con agua fría. El secado al vacío durante 48 h a 60 °C produce 115,4 g de cilengitida (forma cristalina S3, metanol al ≤0,05 %; ETOH al 5,3 %; IC: <0,01 % Cl<sup>-</sup>; TFA <0,0011 %; SO<sub>4</sub> 0,34 %).

#### **Ejemplo 31 (exclusivamente con fines informativos):**

##### **Fabricación de la forma cristalina A1 mediante cristalización a partir de agua**

Un método preferido y muy eficaz para obtener A1 es mediante cristalización a partir de agua, partiendo de la materia prima de cilengitida que se desarrolla a partir de los procesos de fabricación:

Se disuelve cilengitida sin procesar (300 mg de materia amorfa, forma S3 o sus mezclas) en agua desionizada (1200 ml) a 58 °C. La solución se enfría a 23 °C durante un periodo de 3 h y se agita a esta temperatura durante toda la noche. A continuación, la suspensión se enfría a 5 °C y se agita durante 2 h a esta temperatura. El producto se aísla mediante filtración por succión y se lava con agua fría desionizada. El secado al vacío durante 48 h a 50 °C produce aproximadamente 230 g de cilengitida (forma cristalina A1; TFA <0,001 %; SO<sub>4</sub> al 0,22 %; amonio al 0,06 %; pureza en HPLC 99 %; agua al 0,027 %).

#### **Ejemplo 32 (exclusivamente con fines informativos):**

##### **Experimentos de adsorción dinámica de vapor de la forma cristalina S3**

Se usa un sistema SMS DVS I para los experimentos de adsorción dinámica de vapor con respecto a la forma cristalina S3. Los resultados se obtuvieron mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo). El comportamiento de la adsorción de vapor de agua muestra una pérdida de moléculas de agua (aprox. 9 %p) dentro de la etapa de secado inicial (0 % h.r.). Durante el ciclo de adsorción de agua se muestra un ensamblaje de moléculas de agua (aprox. 10 %p) en la retícula a h.r. elevada. En el segundo ciclo de desorción se observa una pérdida de esta cantidad de agua. En la figura 25 se muestra la isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma S3.

#### **Ejemplo 33 (exclusivamente con fines informativos):**

##### **Experimentos de adsorción dinámica de vapor de la forma cristalina S1**

Se usó un SMS DVS Intrinsic para los experimentos de adsorción dinámica de vapor. Los resultados se obtienen mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo). El comportamiento de la adsorción de vapor de agua muestra una pérdida de masa de aproximadamente el 8 %p en el primer ciclo de desorción, que es ligeramente inferior a la masa ganada observada con metanol en el experimento de adsorción de vapor de metanol. Tras la adsorción de vapor de agua, se observa un ensamblaje de moléculas de agua en la retícula, con una ganancia máxima de peso de aproximadamente el 8 %p a una h.r.

elevada. En el segundo ciclo de desorción se observa una pérdida de masa total del 9,9 %p. Para un dimetanolato dihidratado de cilengitida, el contenido de metanol calculado equivale al 9,3 %p. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma S1 se muestra más adelante.

5 **Ejemplo 34 (exclusivamente con fines informativos):  
Experimentos de adsorción dinámica de vapor de la forma cristalina S2**

Se usó un SMS DVS Intrinsic para los experimentos de adsorción dinámica de vapor. Los resultados se obtienen mediante técnicas convencionales como se describe en Rolf Hilfiker, «Polymorphism in the Pharmaceutical Industry», Wiley-VCH. Weinheim 2006 (capítulo 9: «Water Vapour Sorption», y las referencias incluidas en el mismo). El comportamiento de la adsorción de vapor de agua muestra una pérdida de masa de aproximadamente el 6,5 %p en el primer ciclo de desorción, que es ligeramente inferior a la masa ganada observada con etanol en el experimento de adsorción de vapor de metanol. Tras la adsorción de vapor de agua, se observa un ensamblaje de moléculas de agua en la red, con una ganancia máxima de peso de aproximadamente el 6,4 %p a una h.r. elevada. En el segundo ciclo de desorción se observa una pérdida de masa total del 9,2 %p. Para un dietanolato dihidratado de cilengitida, el contenido de etanol calculado equivale al 12,5 %p. La isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma S2 se muestra más adelante.

**Ejemplo 35:  
Determinación de la estructura por rayos X del anhidrato**

20 Se selecciona un cristal de la forma cristalina A1 para su análisis por rayos X. La estructura covalente correcta del péptido y la conformación del producto en estado sólido cristalino mostró un anhidrato formado por 4 ciclopéptidos por unidad cristalina.

	fórmula molecular	$C_{27}H_{40}N_8O_7$
	peso molar	588,67
25	tamaño del cristal	(0,30 x 0,24 x 0,24)mm <sup>3</sup>
	temperatura	298 K
	difractómetro	XCalibur – Oxford Diffraction
	tipo de radiación	Mo Ka
	longitud de onda	0,71093 Å
30	monocromo	grafito
	cristal	ortorrómbico
	grupo	$P 2_1 2_1 2_1$
	retícula	a 9,7944(5) Å
		b 15,3877(7) Å
35		c 19,5090(2) Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	

moles del compuesto de fórmula Id por celda unitaria 4

## REIVINDICACIONES

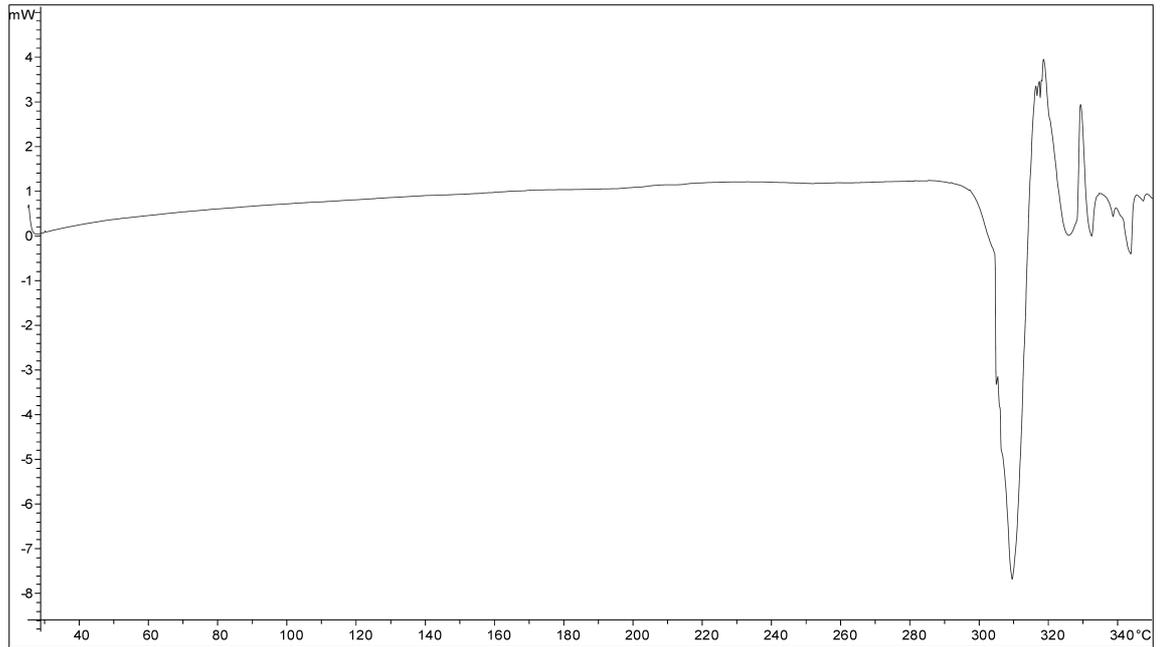
1. Composición que comprende  
 5 a) del 12 al 90 % p/v de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares  
 $a = 9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$ ,  $b = 19,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$  y  $c = 15,4 \pm 0,1 \text{ \AA}$  y con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, de los cuales al menos el 10 % está presente en la composición en forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C,  
 10 b) del 0,01 al 60 % p/v de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos con un peso molar en el intervalo de 300 g/mol a 1500 g/mol, y c) del 0 al 89 %p/v de agua,  
 a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 %p/v o más de la composición total.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que al menos uno de los compuestos lipófilos y/o anfipáticos según b) comprende  
 15 a) un resto de glicerol,  
 β) uno o más restos de ácido graso, y/o  
 γ) uno o más restos de alcohol graso.
3. Composición según la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, en la que al menos uno de los compuestos lipófilos y/o anfipáticos según b) comprende un resto hidrófilo.  
 20
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el resto hidrófilo comprende un resto etanolamina, un resto colina, un resto fosfatidilo y/o un resto sulfatidilo y/o una de sus sales.
- 25 5. Composición según las reivindicaciones 3 a 4, en la que el resto hidrófilo comprende un resto fosfoetanolamina, un resto fosfatidilcolina, un resto fosfatidilglicerol y/o un resto sulfatidilglicerol y/o una de sus sales.
- 30 6. Composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, donde al menos un compuesto lipófilo según b) comprende uno o más compuestos seleccionados entre aceites naturales y aceites sintéticos, y sus mezclas, y/o donde en al menos un compuesto anfipático según b) comprende uno o más compuestos seleccionados entre lípidos anfipáticos que tienen grupos fosfatidilpoliol o sulfatidilpoliol como parte hidrófila y sus derivados, sales y/o alcoholatos.
- 35 7. Composición según uno o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende  
 a) del 12 al 90 % p/v 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 con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml,  
 40 b) del 10 al 90 % p/v de al menos un compuesto lipófilo, seleccionado preferiblemente entre aceites naturales y aceites sintéticos, y sus mezclas, y opcionalmente  
 c) del 0 al 30 % de agua,  
 a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 %p/v o más de la composición total.
- 45 8. Composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende  
 a) del 12 al 79,99 %p/v 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 con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml,  
 50 b) del 0,01 al 60 %p/v de uno o más compuestos anfipáticos,  
 c) del 20 al 89,9 %p/v de agua,  
 a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 70 %p/v o más de la composición total.
- 55 9. Composición que comprende  
 a) del 12 al 79,99 % p/v 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 con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, de los cuales al menos el 10 % está presente en la composición en forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C,  
 60 b) del 0,01 al 60 %p/v de uno o más compuestos anfipáticos, seleccionados entre  
 b1) mono, di o poliésteres de ácido graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos, y  
 b2) mono, di o poliésteres de alcohol graso de fosfatidil o sulfatidilpolioles, y sus derivados, sales y/o alcoholatos,

c) del 20 al 89,9 %p/v de agua,  
a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 80 %p/v o más de la composición total.

- 5 **10.** Composición según las reivindicaciones 6 y/o 9, en la que los fosfatidil o sulfatidilpolioles se seleccionan entre  
a) polifosfatidilglicerol, trifosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, monofosfatidilglicerol, y/o  
b) polisulfatidilglicerol, trisulfatidilglicerol, disulfatidilglicerol y monosulfatidilglicerol.
- 10 **11.** Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, donde  
i) los ácidos grasos se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido margárico, ácido aráquico, ácido behénico, ácido erúcico, ácido linólico y ácido linolénico y  
ii) los alcoholes grasos se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por alcohol oleico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol esteárico, alcohol margárico, alcohol aráquico, alcohol behénico, alcohol erúcico, alcohol linólico y alcohol linolénico,  
15 iii) los restos de ácido graso se seleccionan independientemente entre los restos acilo de los ácidos grasos según i), y/o  
iv) los restos de alcohol graso se seleccionan independientemente entre los restos alquilo de los alcoholes grasos según ii).
- 20 **12.** Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que los compuestos anfipáticos y/o los di o poliésteres de ácido graso de polifosfatidilpolioles se seleccionan entre el grupo compuesto por dioleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilglicerofosfocolina, dipalmitoilglicerofosfoglicerol, diestearoilglicerofosfoetanolamina, fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina de soja,  
25 y sus derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables.
- 13.** Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que los compuestos anfipáticos y/o los di o poliésteres de ácido graso de polifosfatidilpolioles se seleccionan entre el grupo compuesto por dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol,  
30 y sus derivados, sales y/o alcoholatos farmacéuticamente aceptables.
- 14.** Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende  
d) del 0 al 10 %p/v de uno o más compuestos distintos de a), b) y c), seleccionados entre los excipientes farmacéuticamente aceptables (d2).  
35
- 15.** Composición según la reivindicación 1, que comprende  
a) del 20 al 40 %p/v de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares  
a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å y c = 15,4 ± 0,1 Å y con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, de los cuales al menos el 10 % está presente en la composición en forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C,  
40 b) del 0,01 al 10 %p/v de uno o más compuestos anfipáticos según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionados preferiblemente entre dioleoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilglicerofosfoglicerol y sus mezclas, y sus sales alcalinas,  
45 c) agua, y opcionalmente  
d1) del 0 al 20 %p/v de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos al compuesto según a) y/o  
d2) del 0 al 20 % de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos a los compuestos según b) y c),  
a condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) represente hasta el 100 %p/v de la composición.  
50
- 16.** Composición según la reivindicación 1, que comprende  
a) del 20 al 40 %p/v de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) en una forma polimórfica que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares  
a = 9,8 ± 0,1 Å, b = 19,5 ± 0,5 Å y c = 15,4 ± 0,1 Å y con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, de los cuales al menos el 10 % está presente en la composición en forma sólida resuspendida o resuspendible a una temperatura de 20 °C,  
55 b) del 0,01 al 10 %p/v de uno o más compuestos anfipáticos según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionados preferiblemente entre dioleoilfosfatidilglicerol y dimiristoilfosfatidilglicerol, y sus mezclas, y sus sales alcalinas,  
60 c) agua, y opcionalmente  
d1) del 0 al 20 %p/v de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos al compuesto según a) y/o  
d2) del 0 al 20 %p/v de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos a los compuestos según b) y c),  
a condición de que la suma de a), b), c), d1) y d2) represente hasta el 100 %p/v de la composición.

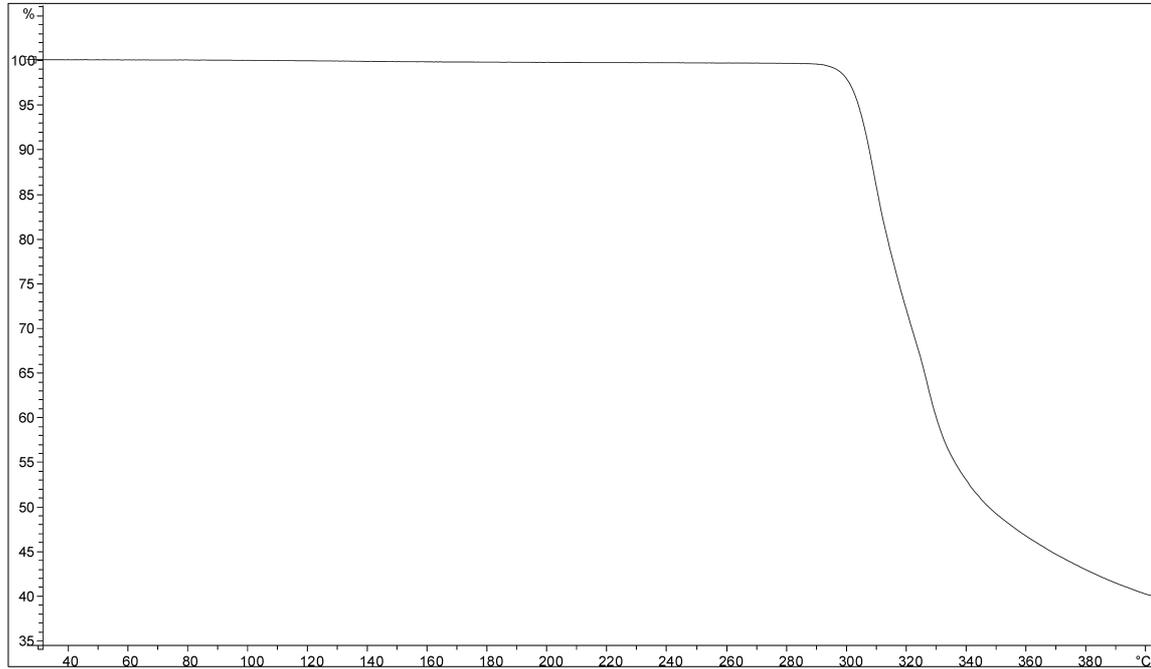
- 5 17. Composición según la reivindicación 1, que comprende  
a) del 12 al 60 %p/v de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) sólido en una forma resuspendida o resuspendible, que tiene una celda unitaria cristalográfica con los parámetros reticulares  
a =  $9,8 \pm 0,1$  Å, b =  $19,5 \pm 0,5$  Å y c =  $15,4 \pm 0,1$  Å y con una hidrosolubilidad a 20 °C de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml,  
b) del 0,01 al 60 %p/v de uno o más compuestos lipófilos y/o anfipáticos según una o más de las reivindicaciones a 1 a 13, y  
c) del 0 al 89,99 %p/v de agua,  
10 a condición de que la suma de a), b) y c) represente hasta el 80 %p/v o más de la composición total.
18. Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes en la que la relación molar entre el uno o más compuestos anfipáticos y el uno o más oligopéptidos está en el intervalo de entre 0,01 y 0,5.
- 15 19. Composición según una o más de las reivindicaciones precedentes en la que la relación molar entre el uno o más compuestos anfipáticos y el uno o más oligopéptidos está en el intervalo de entre 0,001 y 0,05.
- 20 20. Proceso para la fabricación de una composición según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende una o más de las etapas siguientes:  
i) solubilizar el uno o más compuestos anfipáticos en agua,  
ii) añadir o preferiblemente resuspender el uno o más oligopéptidos en la mezcla o solución obtenida según i), y opcionalmente  
iii) añadir el uno o más principios farmacéuticamente activos distintos del compuesto según a) y/o el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables distintos de agua y el uno o más compuestos anfipáticos.
- 25 21. Composición obtenible mediante el proceso según la reivindicación 20.
- 30 22. Composición sólida en forma de un polvo de flujo libre o reconstituible, obtenible a partir de una composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 y/o 21 mediante la reducción del contenido de agua hasta que se obtiene un contenido de agua residual en el intervalo del 0 al 20 %, del 0,001 al 10 % o del 0,001 al 2 %.
- 35 23. Composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 19 y/o 21 o una composición sólida según la reivindicación 22, que comprende el 30 % o más de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) contenido en forma de partículas cristalinas sólidas.
- 40 24. Composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 19, 21 y/o 23 o composición sólida según la reivindicación 22, en la que el ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) está presente al menos parcialmente en forma de partículas cristalinas sólidas, teniendo dichas partículas un tamaño medio de partícula en el intervalo de 5 µm a 250 µm.
- 45 25. Uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), sus derivados, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 22, 23 y/o 24.
26. Composición según una o más de las reivindicaciones 1 a 19, 21, 23 y/o 24 o la composición sólida según la reivindicación 22 para su uso como agente farmacéutico.

**Figura 1**



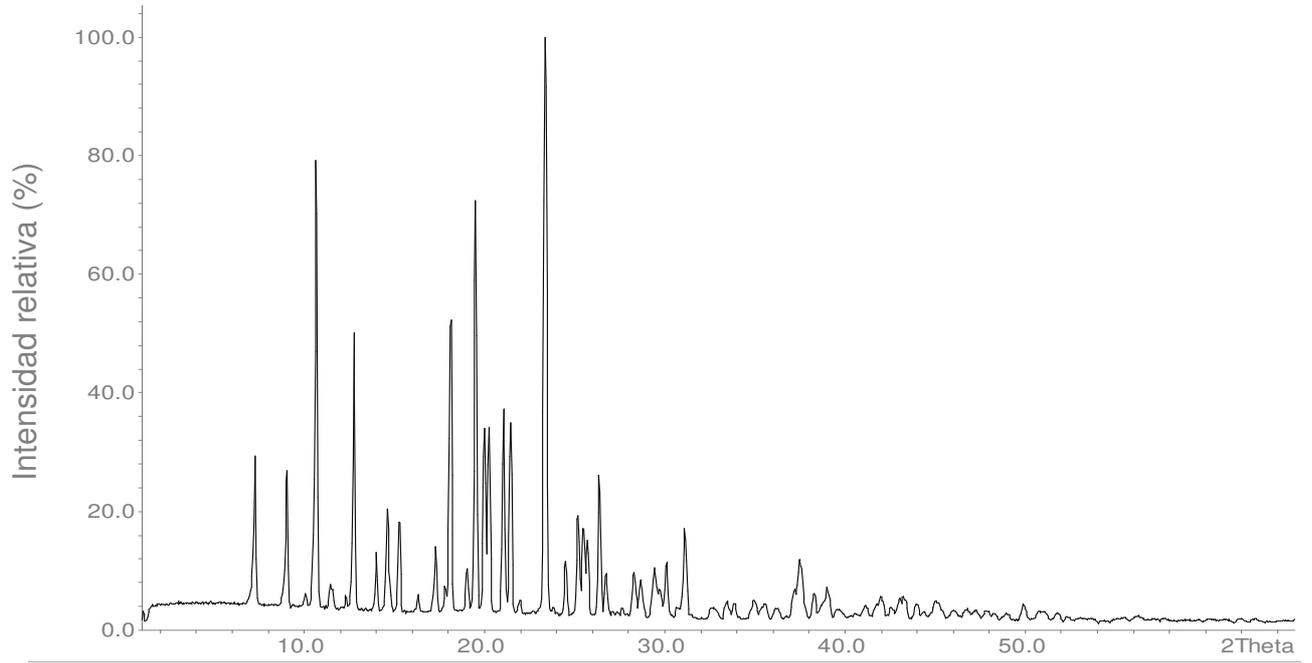
Barrido de DSC de la forma A1 (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

**Figura 2**



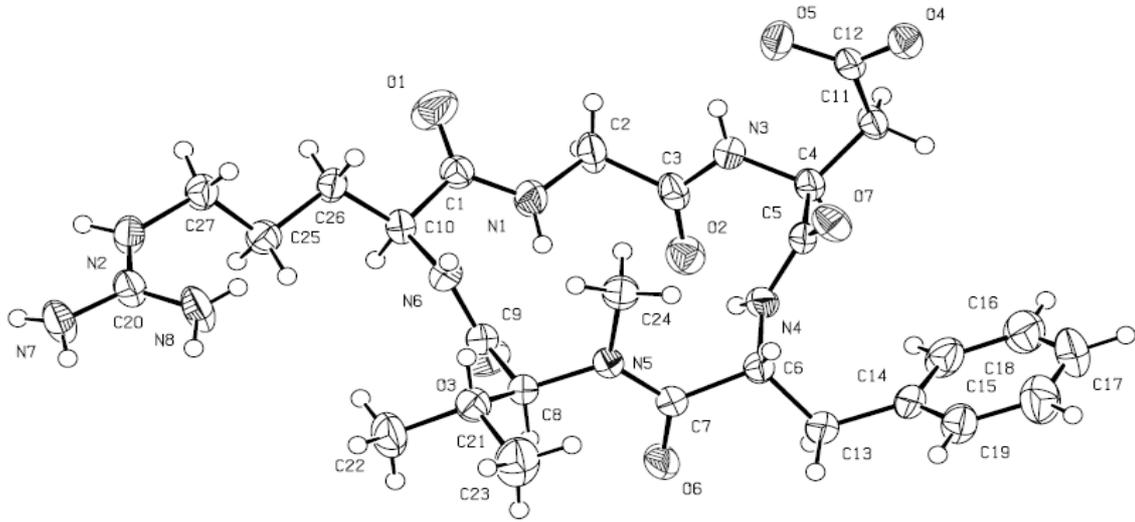
Barrido de TGA de la forma A1 (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

**Figura 3**



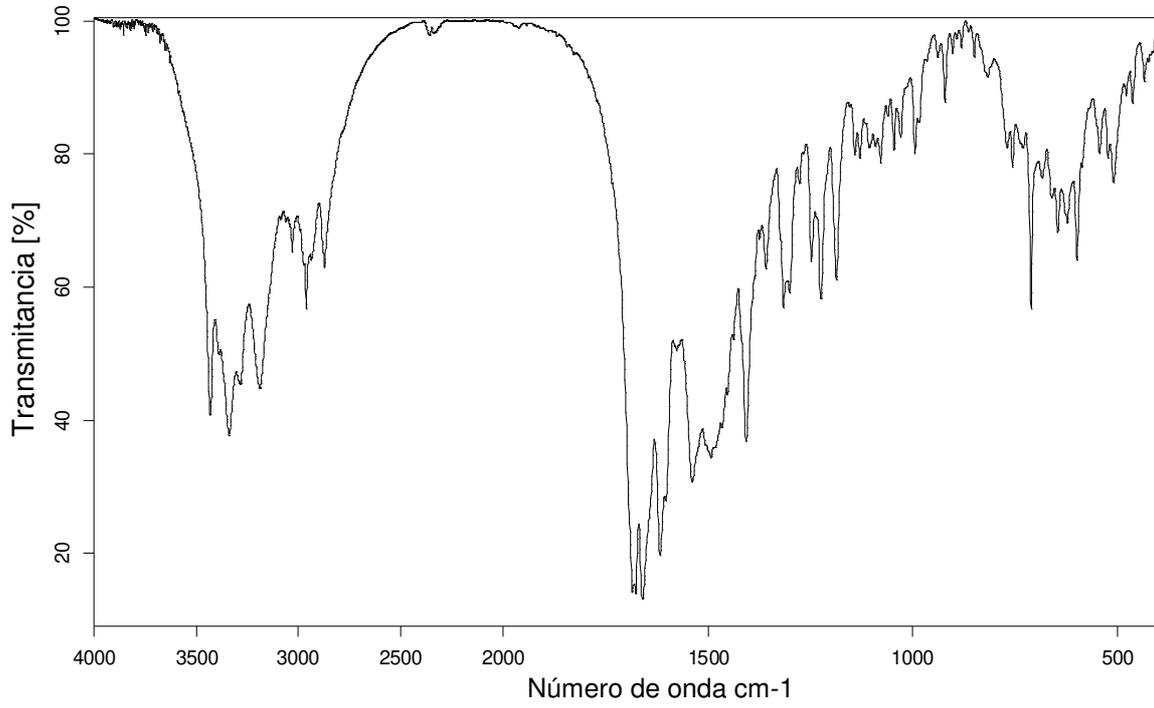
Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina A1

Figura 4



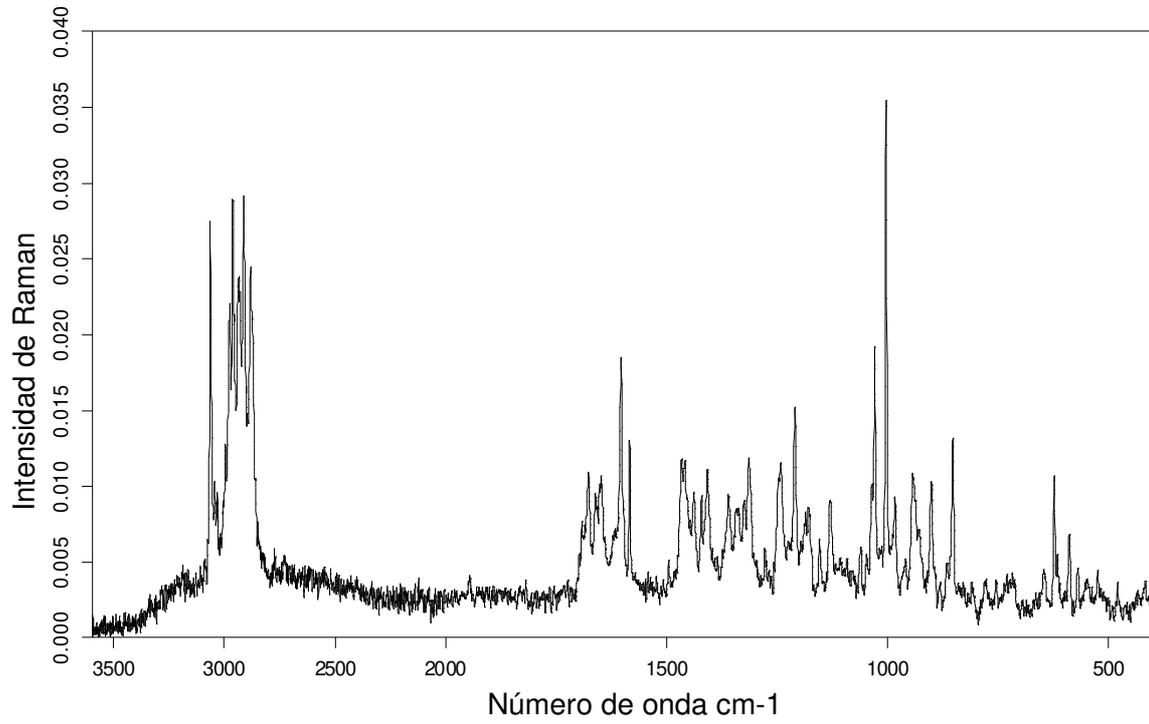
Estructura monocristal de la forma A1

**Figura 5**



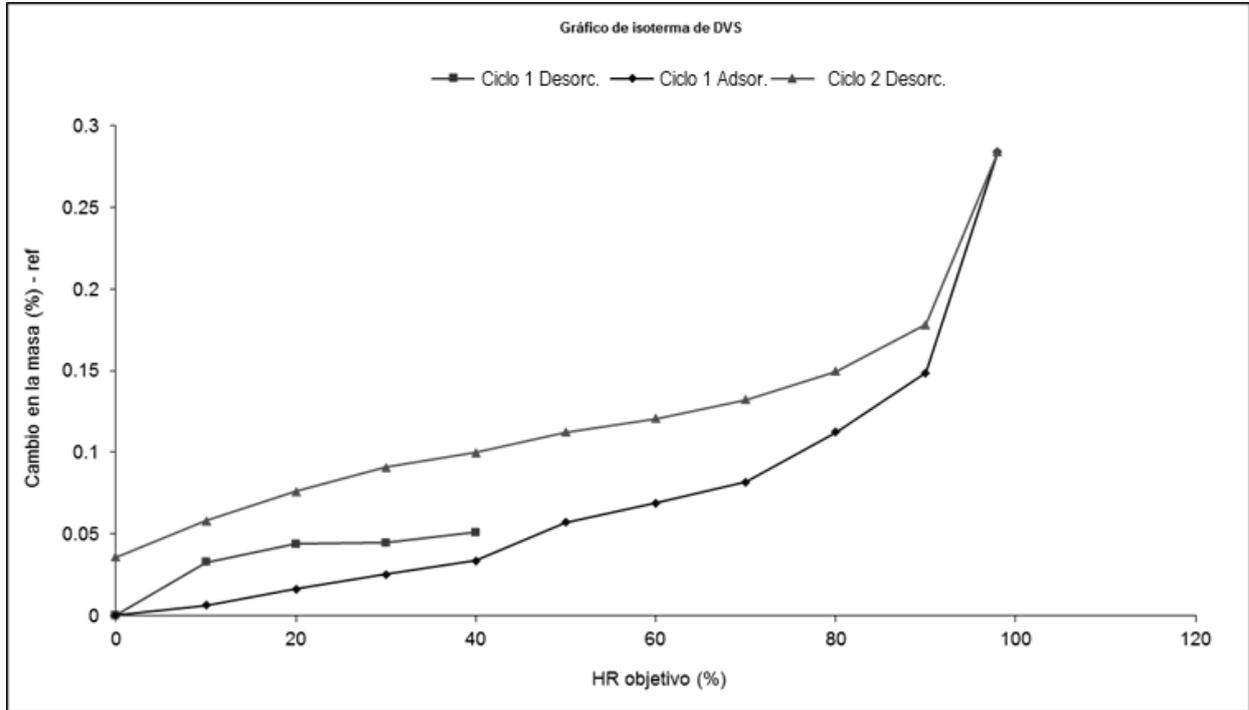
Espectro de FTIR de la forma A1

Figura 6



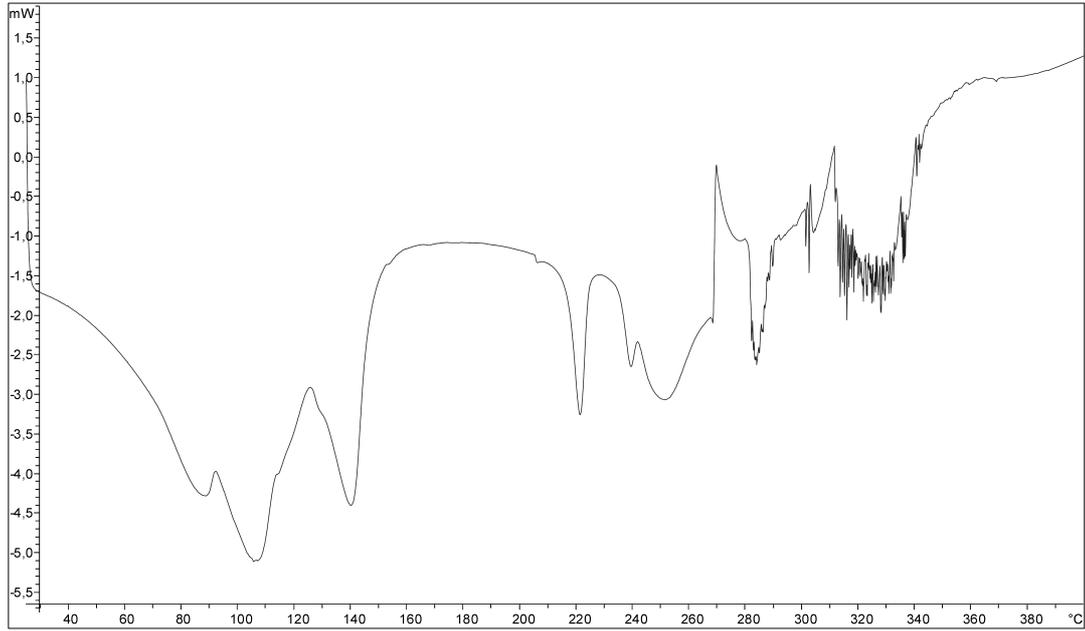
Espectro de FT-Raman de la forma A1

**Figura 7**



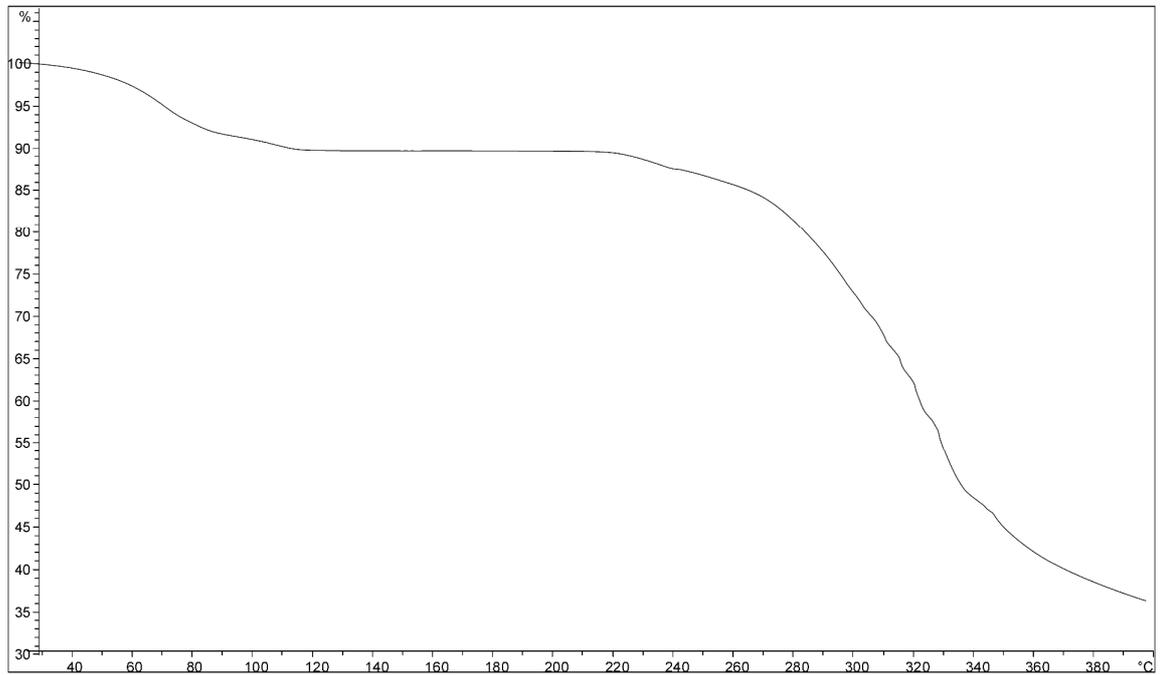
Isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma A1  
(SMS DVS Intrinsic)

**Figura 8**



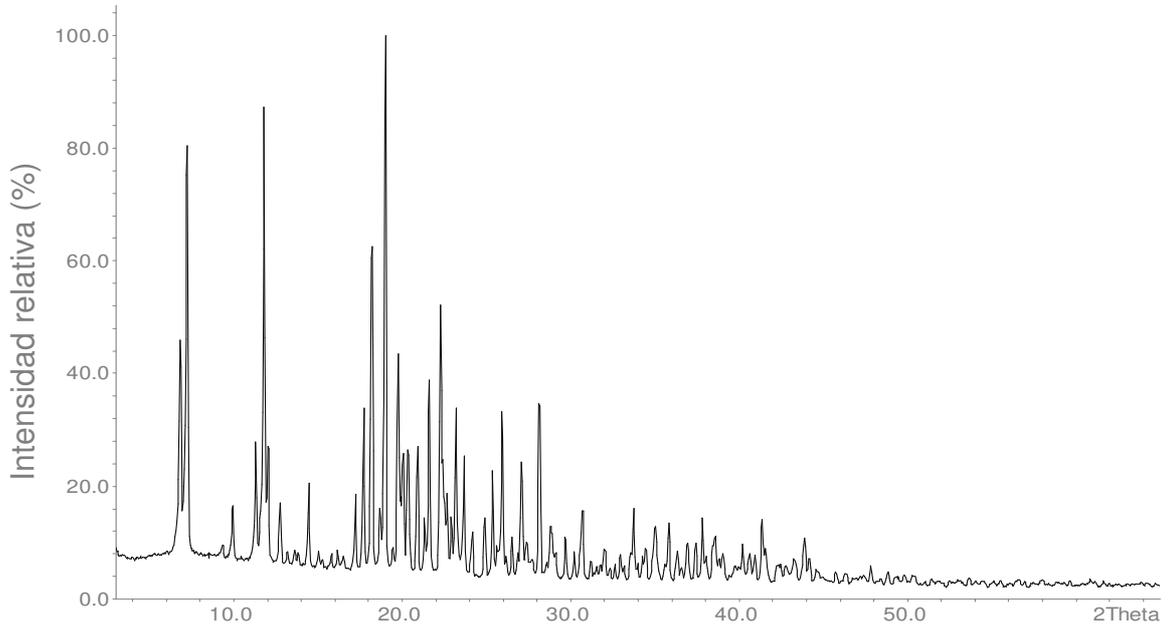
Barrido de DSC de la forma S3 (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 5l/min)

**Figura 9**



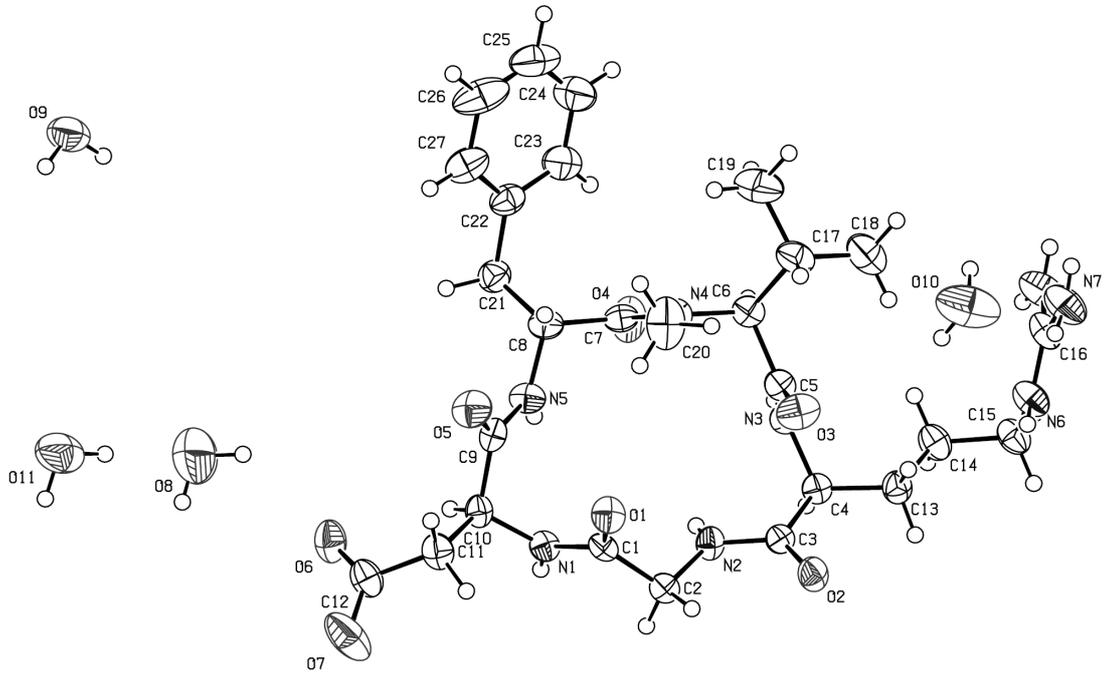
Barrido de TGA de la forma S3 (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

**Figura 10**



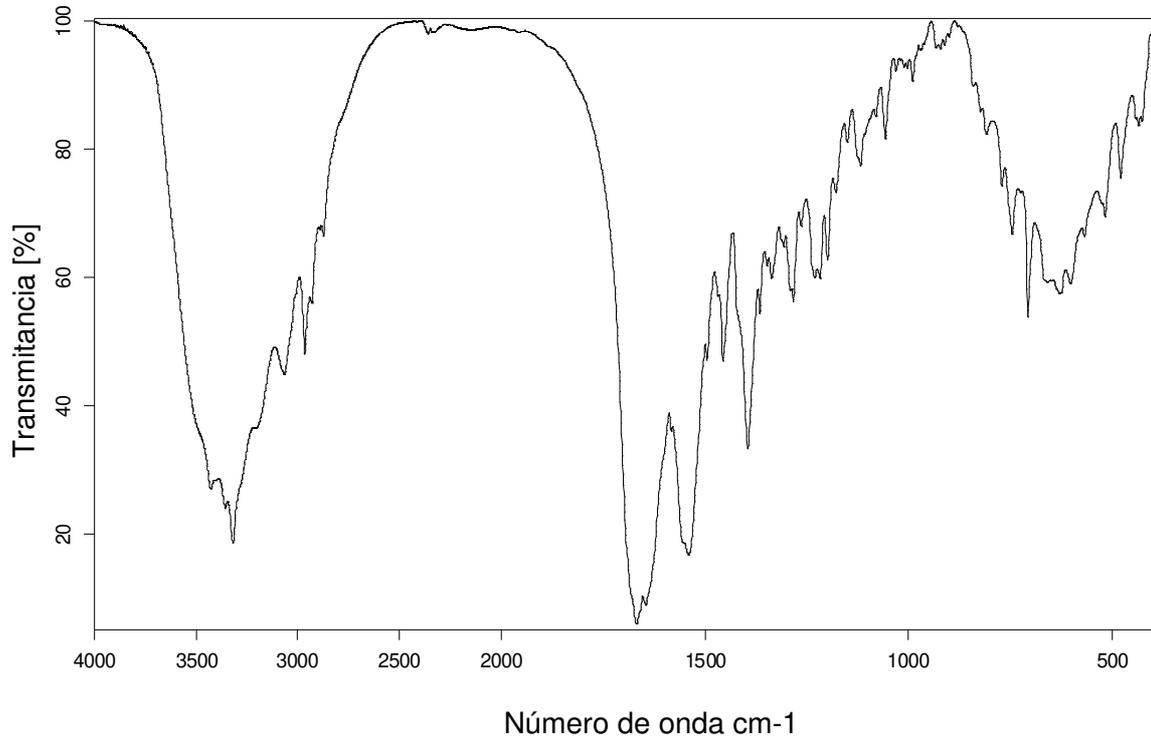
Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S3

Figura 11



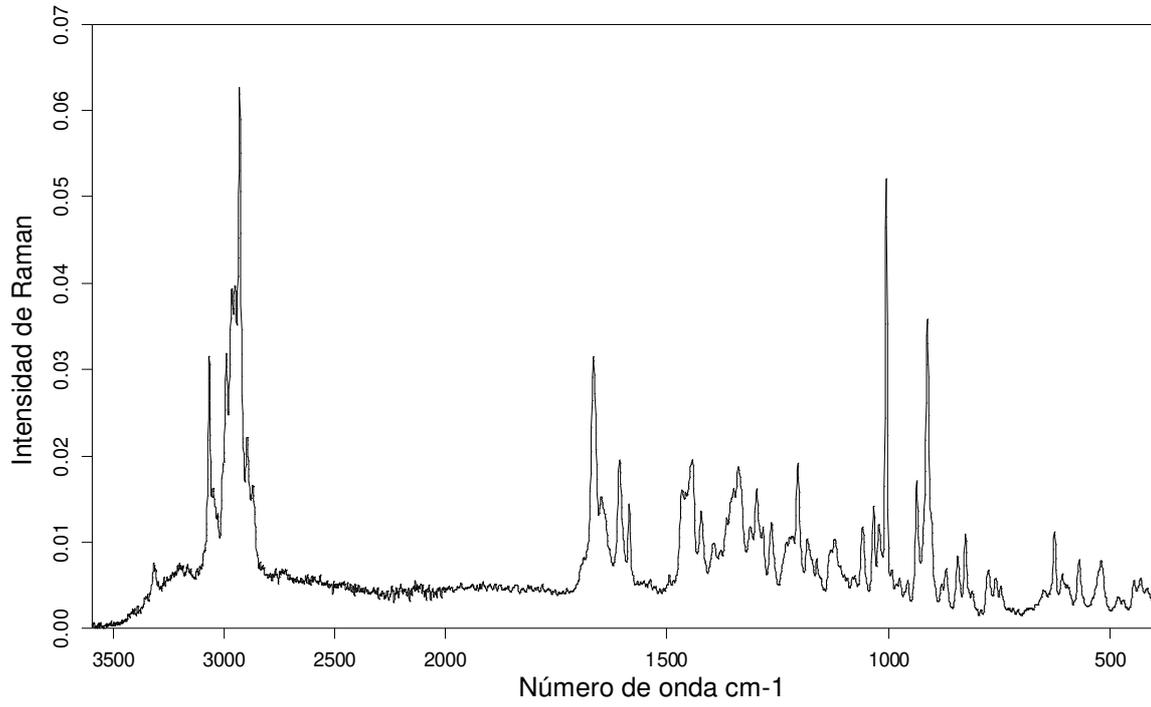
Estructura monocristal de la forma S3

**Figura 12**



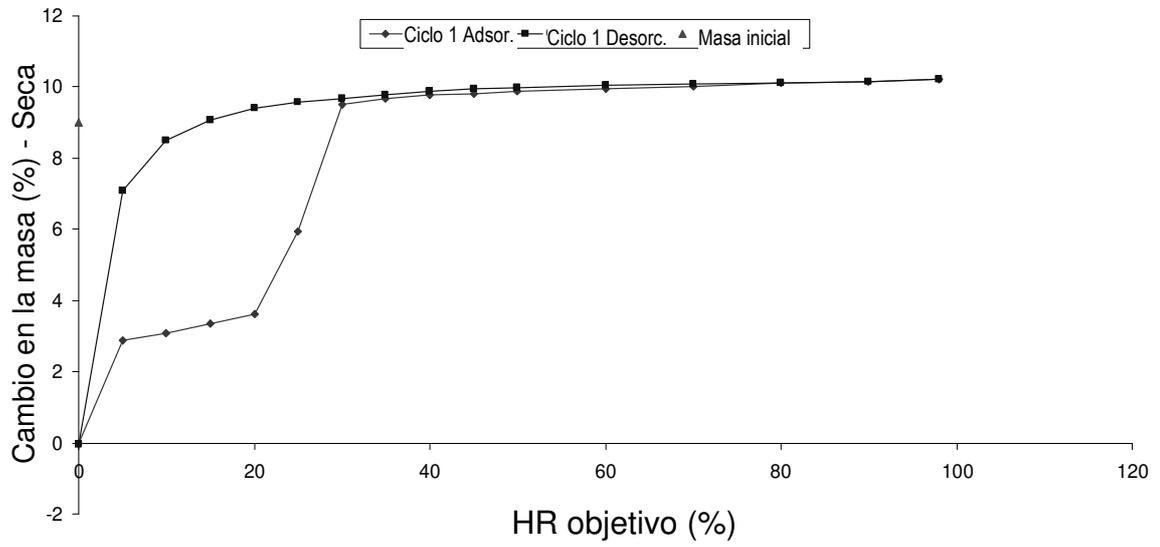
Espectro de FTIR de la forma S3

**Figura 13**



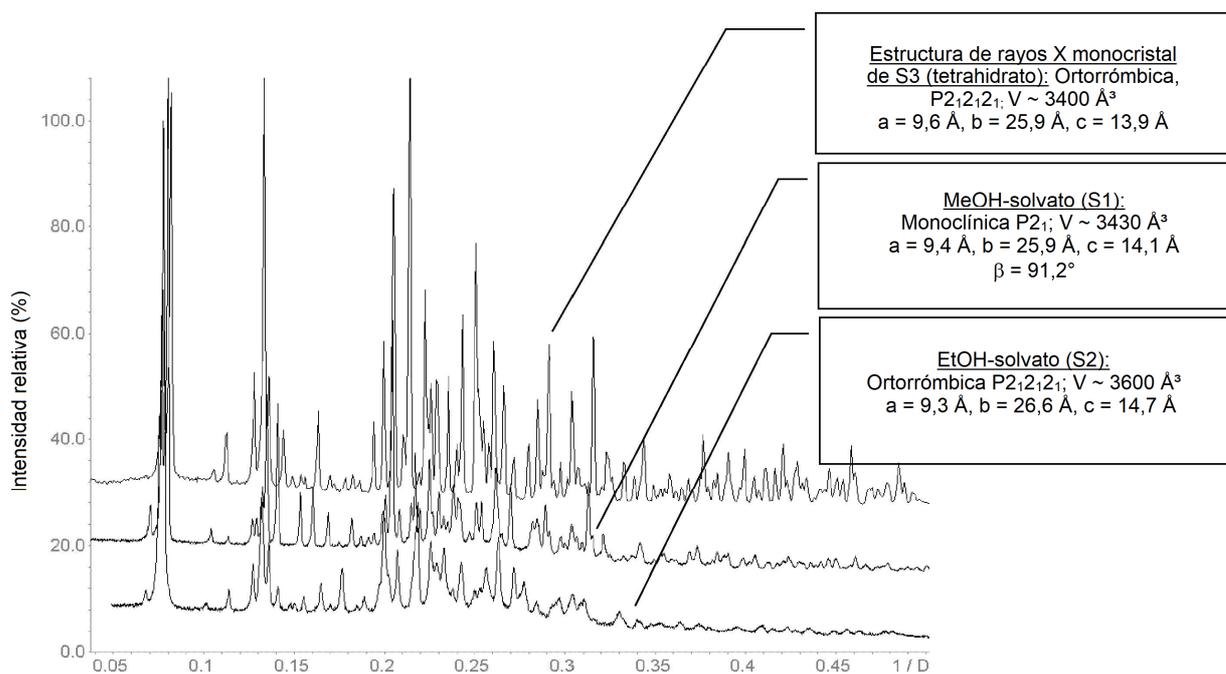
**Espectro de FT-Raman de la forma S3**

**Figura 14**



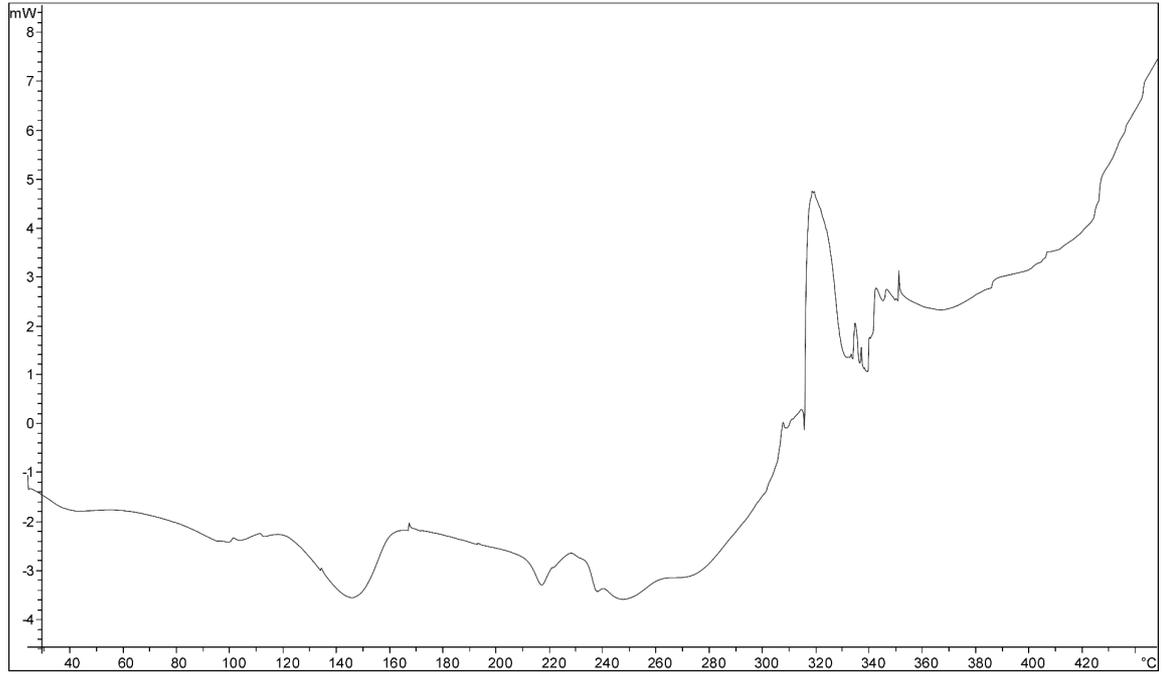
Isoterma de adsorción de vapor de agua (25 °C) de la forma S3 (SMS DVS I)

Figura 15



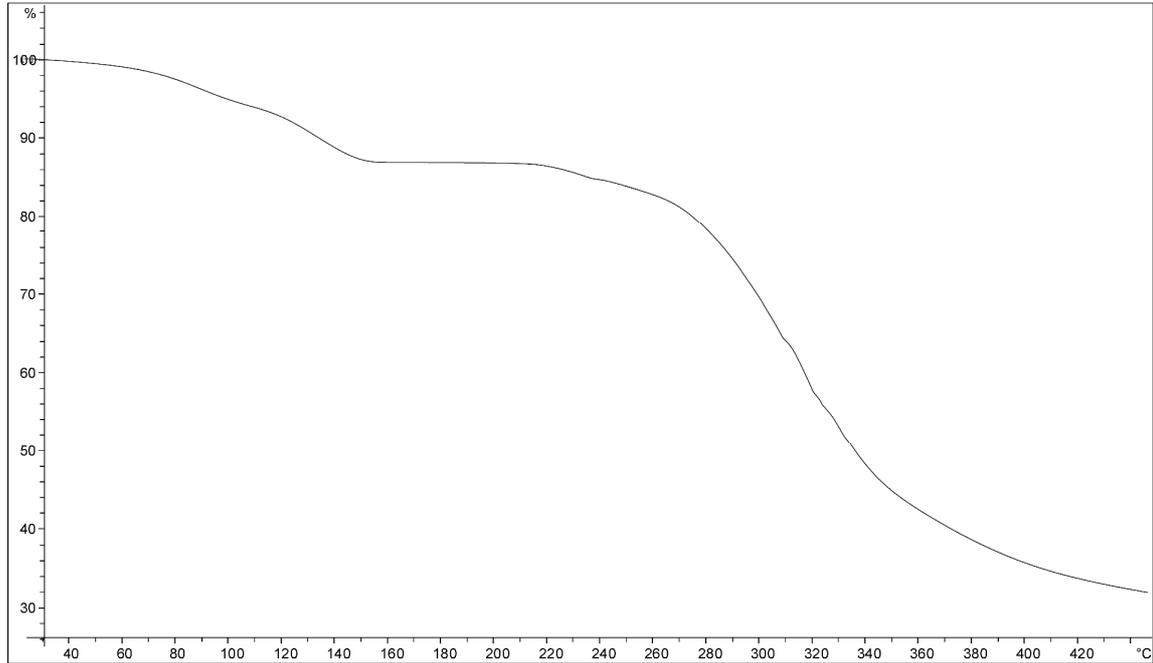
Comparación mediante DRXP de los pseudopolimorfos S1, S2 y S3

**Figura 16**



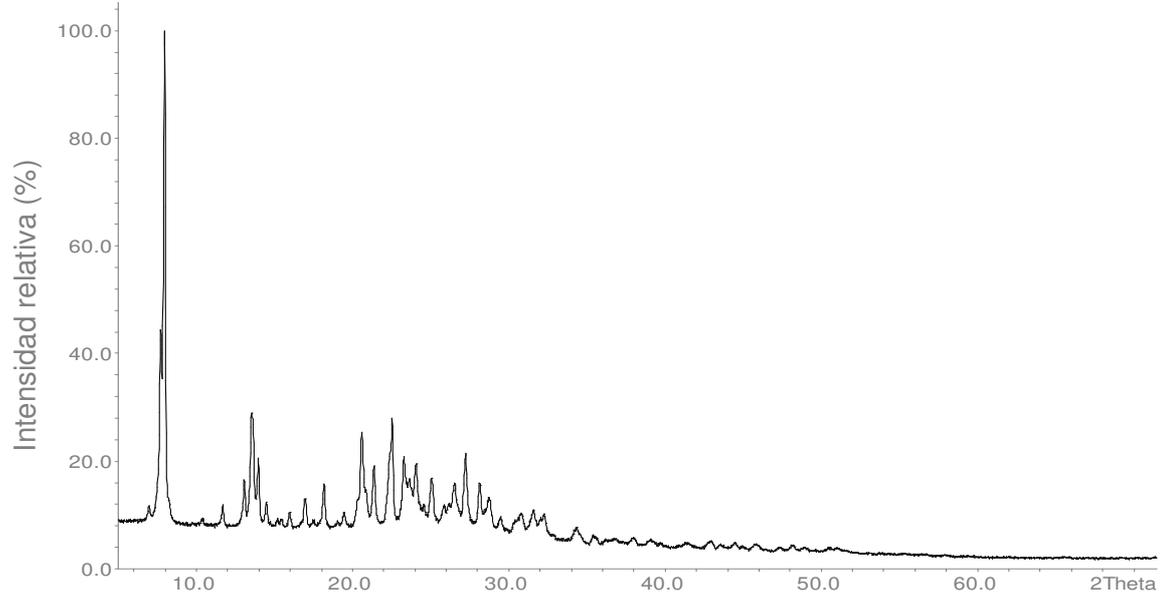
Barrido de DSC de la forma S2 (Mettler-Toledo DSC 821, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

**Figura 17**



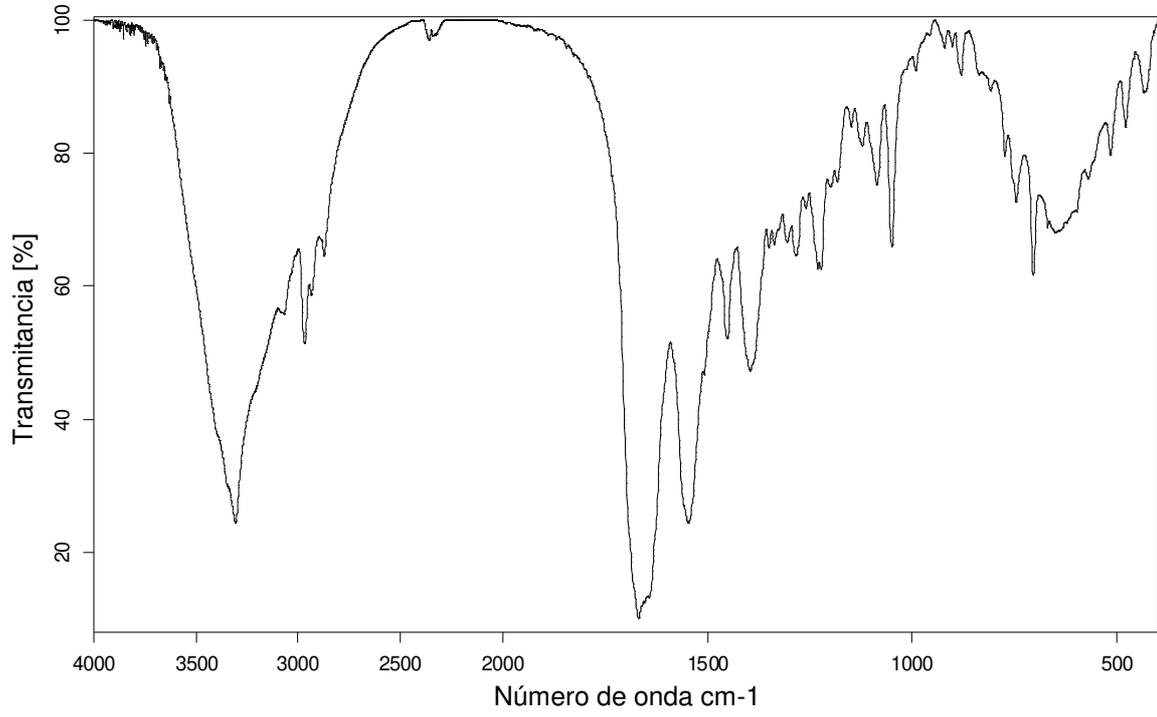
Barrido de TGA de la forma S2 (Mettler-Toledo TGA 851, 5 K/min, gas de purga de nitrógeno 50 ml/min)

**Figura 18**



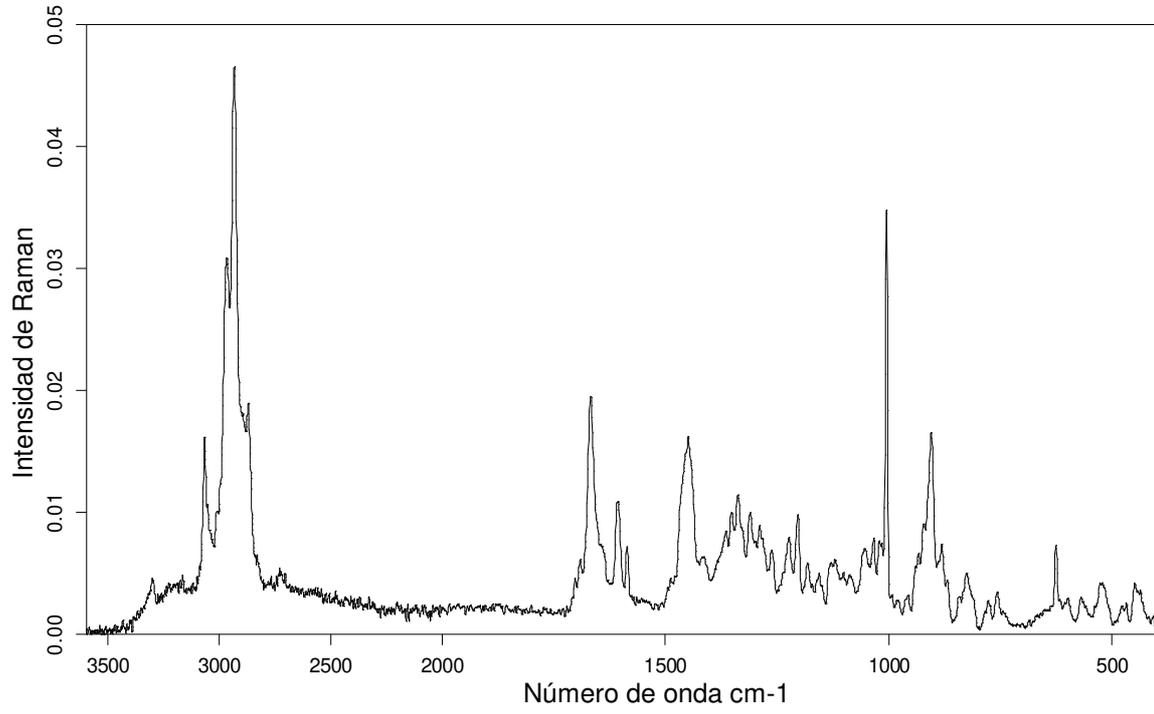
Difractograma de rayos X de polvo de la forma cristalina S2

**Figura 19**



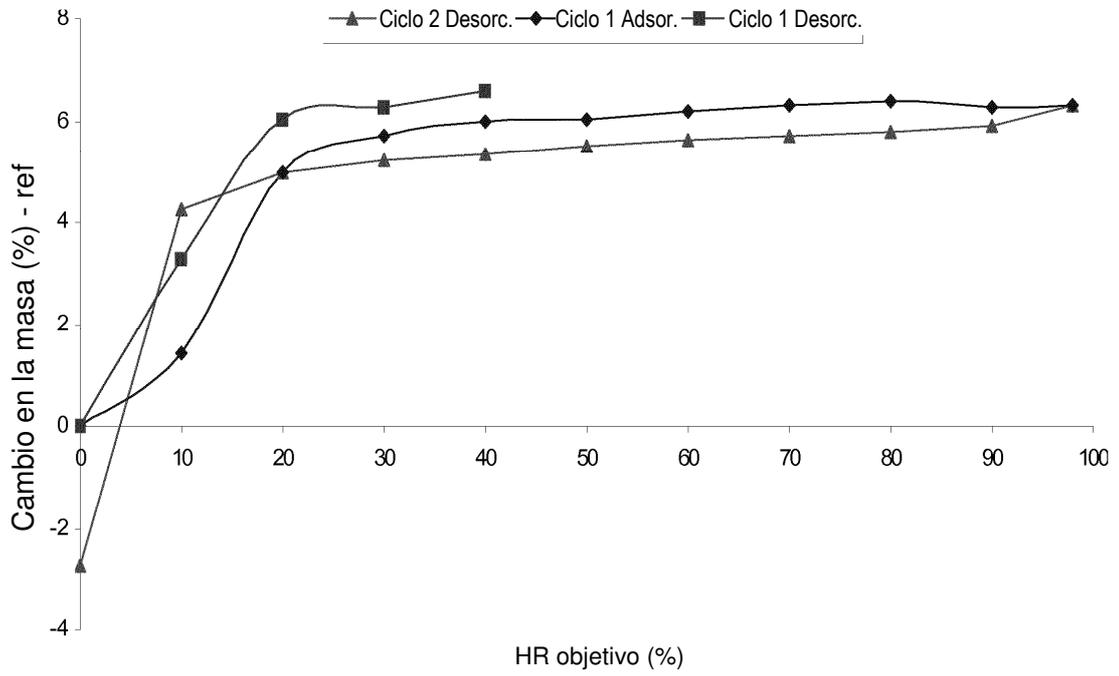
**Espectro de FTIR de la forma S2**

**Figura 20**



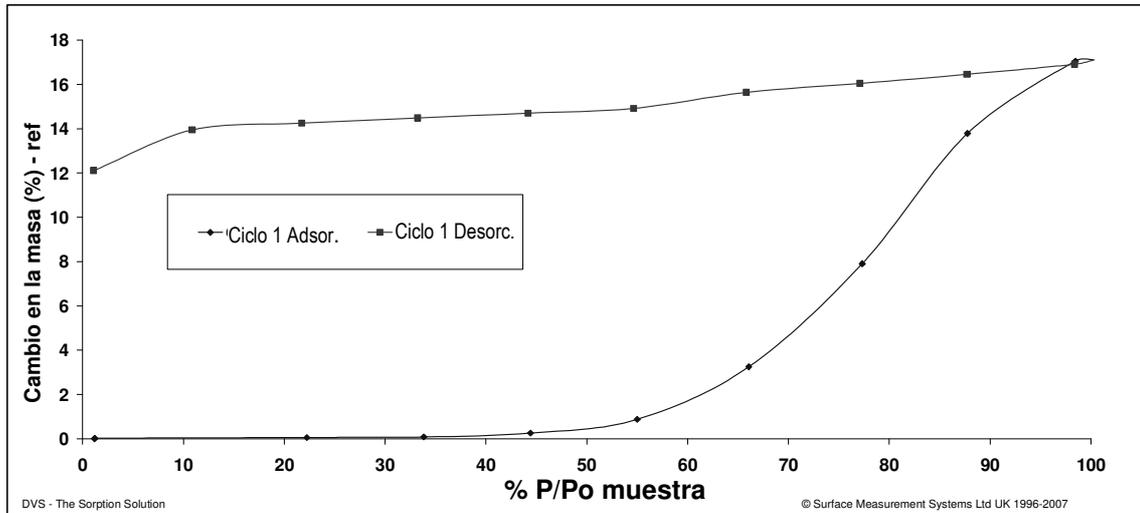
Espectro de FT-Raman de la forma S2

**Figura 21**



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

Figura 22



Isoterma de adsorción en vapor de etanol (25 °C) de una forma hidrato a partir de la forma S2 (SMS DVS Advantage)

Figura 23

