

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 853**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/22** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2005 E 05788121 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 1798235**

54 Título: **Sal de adición de ácido de irinotecán**

30 Prioridad:

**01.10.2004 JP 2004289622**

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

**29.04.2015**

73 Titular/es:

**KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA (100.0%)  
1-19, Higashi-Shinbashi 1-chome, Minato-ku  
Tokyo 105-8660, JP**

72 Inventor/es:

**SHIMIZU, HIDEAKI;  
UCHIDA, MIYUKI;  
SAWADA, SEIGO;  
KANEDA, NORIMASA y  
MATSUMOTO, TSUNEO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 534 853 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

Sal de adición de ácido de irinotecán

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con una nueva sal de adición de ácido de irinotecán que exhibe una excelente solubilidad y absorbabilidad peroral y que puede proporcionar un producto farmacológico acuoso estable.

### 10 **Técnica anterior**

Se conocen sales de amonio del irinotecán gracias a JP 61.085.319.

15 La camptotecina (CPT) es un alcaloide contenido en las hojas y la corteza de *Camptotheca acuminata* (origen chino) y otras plantas. El irinotecán (clorhidrato de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboxioxicamptotecina) (CPT-11) (Documento de patente 1), que es un derivado semisintético de la camptotecina, es una sustancia particularmente importante, ya que el irinotecán mantiene una gran actividad antitumoral que se origina gracias a la camptotecina y exhibe una reducida toxicidad. Se sabe que CPT-11 se metaboliza en el organismo para dar 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38) (Documento de patente 2), que es un derivado semisintético, por lo que exhibe una  
20 relevante actividad.

En general, las camptotecinas tales como CPT-11 son administradas intravenosamente a pacientes que lo necesitan. Por lo tanto, estos compuestos son comercializados como inyecciones que han sido ajustadas para hacerlas isotónicas mediante el uso de un agente, tal como sorbitol, y se emplean en la práctica. Se han hecho  
25 diversos intentos por formular las camptotecinas en diferentes preparaciones. Por ejemplo, se conocen un fármaco de liberación controlada que contiene un derivado de camptotecina incorporado en un copolímero de colágeno-metacrilato de 2-hidroxietilo (Documento de patente 3) y un fármaco de liberación controlada que contiene una camptotecina o un derivado de la misma llevados por un copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (Documento de patente 4).

30 Sin embargo, como la CPT-11 tiene una escasa solubilidad en agua, un producto farmacológico acuoso de la misma necesita ser preparado por calentamiento, lo cual no resulta preferible. Por lo tanto, existe una demanda de desarrollo de un nuevo derivado de irinotecán que tenga una gran solubilidad en agua y que permita la producción de productos farmacológicos acuosos sin calentamiento, con el fin de simplificar las etapas de producción del fármaco.

35 Documento de patente 1: JP-B-1991-4077  
Documento de patente 2: JP-B-1987-47193  
Documento de patente 3: JP-A-1995-277981  
Documento de patente 4: JP-A-1998-17472

### 40 **Divulgación de la invención**

#### **Problemas que la invención ha de resolver**

45 Así, un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de irinotecán que no requiera un proceso de calentamiento durante la producción de productos farmacológicos acuosos y que pueda proporcionar productos farmacológicos en los que el derivado esté establemente disuelto en agua.

#### **Medios para resolver los problemas**

50 Los presentes inventores han realizado amplios estudios con objeto de alcanzar el objetivo antes mencionado y han visto que una sal de adición de ácido de irinotecán obtenida a partir de un ácido específico exhibe una excelente solubilidad en agua y que el uso de la sal de adición de ácido permite la producción de un producto farmacológico acuoso de la misma sin un proceso de calentamiento. Los inventores han visto también que la sal de adición de ácido de irinotecán exhibe una excelente absorbabilidad peroral y, por lo tanto, es útil para producir un producto farmacológico peroral.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para producir una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán según la reivindicación 1.

60 La presente invención proporciona además un cristal de una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán según la reivindicación 3.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán según la reivindicación 4.

65

**Efectos de la invención**

5 Dado que la sal de adición de ácido de irinotecán usada en la presente invención tiene una excelente solubilidad en agua, se puede disolver el irinotecán en agua a una elevada concentración sin realizar un procedimiento de calentamiento durante la preparación de un producto farmacológico acuoso del mismo, produciendo así un producto acuoso de irinotecán de alta concentración y estable. Además, la sal de adición de ácido de irinotecán de la presente invención tiene una excelente absorbabilidad peroral y puede hacerse con ella un producto farmacológico peroral.

**Mejores modos de realización de la invención**

10 La sal de adición de ácido de irinotecán usada en la presente invención es una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán, ya que estas sales pueden ser producidas como cristales y exhiben una gran solubilidad en agua.

15 La sal de adición de ácido de irinotecán usada en la presente invención puede ser producida mediante, por ejemplo, un procedimiento que incluye la suspensión en un alcohol inferior, agua o un alcohol inferior acuoso; a continuación, la adición de ácido metanosulfónico a la suspensión para formar así una mezcla, y posteriormente la adición a la mezcla de acetonitrilo, acetona o un solvente mixto de acetonitrilo-acetona, para así cristalizar la sal, o la liofilización de la mezcla.

20 El alcohol inferior empleado en la invención es preferiblemente un alcohol C1 a C5, más preferiblemente un alcohol C1 a C3, siendo particularmente preferido el metanol. No se impone ninguna limitación en particular sobre la razón de mezcla entre alcohol inferior y agua en el alcohol inferior acuoso, y la razón de mezcla de alcohol inferior a agua en peso es preferiblemente 1:4, más preferiblemente 1:1. Es preferible usar de 0,05 a 50 ml, más preferiblemente de 25 0,1 a 10 ml, del solvente para la formación de la sal de adición de ácido, el cual es un alcohol inferior, agua o un alcohol inferior acuoso, con respecto a 1 g de irinotecán.

30 Teóricamente, se añade el ácido en una cantidad equimolar a la cantidad de irinotecán. Desde el punto de vista del rendimiento y de otros factores, la cantidad de ácido es preferiblemente de 1,0 a 1,2 eq., más preferiblemente de 1,0 a 1,05 eq.

35 No se impone ninguna limitación en particular sobre las condiciones en las que se lleva a cabo la mezcla del irinotecán y el ácido. Por ejemplo, se agita el solvente a una temperatura de 0 a 40°C (preferiblemente de 5 a 30°C) hasta que el irinotecán se disuelve en el solvente. En caso de añadir el ácido teóricamente en una cantidad equimolar o superior con respecto a la cantidad (1 g) de irinotecán, la agitación es preferiblemente llevada a cabo a una temperatura de 5 a 30°C en dos horas, más preferiblemente en una hora.

40 Después de la mezcla del irinotecán y del ácido antes mencionado, se añade solvente de cristalización a la mezcla, para así cristalizar la sal de adición de ácido de irinotecán de interés, o bien se liofiliza la mezcla de reacción para la formación de la sal, mediante lo cual se puede producir la sal de adición de ácido de irinotecán de interés.

45 La cantidad del solvente que se añade para cristalizar el irinotecán al que se ha añadido ácido, siendo el solvente acetonitrilo, acetona o un solvente mixto de acetonitrilo-acetona, es preferiblemente de 1 a 300 ml, más preferiblemente de 15 a 170 ml, con respecto a 1 g de irinotecán. No se impone ninguna limitación en particular sobre la razón de mezcla entre acetonitrilo y acetona, y la razón de mezcla en peso de acetonitrilo a acetona es preferiblemente 1:1, más preferiblemente 1:2.

50 En un modo preferido, la cristalización es realizada a una temperatura de 20 a 30°C durante 20 a 30 horas, más preferiblemente a 25°C durante 24 horas, bajo agitación. Con objeto de acelerar la cristalización, se puede añadir un cristal semilla de una sal de adición de ácido de irinotecán correspondiente. Se separa la sal de adición de ácido de irinotecán así formada por filtración a través de papel de filtro, un filtro de membrana, etc., y, si es necesario, se puede secar la sal a una temperatura de 15 a 25°C y adicionalmente a temperatura ambiente bajo vacío, por ejemplo, con una bomba de evacuación. No se impone ninguna limitación en particular sobre las condiciones de secado, y se puede llevar a cabo el secado a temperatura ambiente a presión reducida de 2 a 6 mmHg (preferiblemente 4 mmHg).

60 No se impone ninguna limitación en particular sobre el método de liofilización, y se puede emplear cualquier método convencional. Preferiblemente, se seca una solución congelada por medio de un aparato de liofilización a una temperatura de 15 a 25°C, más preferiblemente a temperatura ambiente. Específicamente, la liofilización puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente bajo una presión reducida de 0,05 Torr (es decir, aproximadamente equivalente a 0,05 mmHg).

65 Una sal de ácido metanosulfónico de irinotecán es preferiblemente producida secuencialmente suspendiendo irinotecán en agua o un alcohol inferior, añadiendo ácido metanosulfónico a la suspensión para formar así una mezcla y añadiendo acetona a la mezcla para cristalizar así la sal.

La sal de adición de ácido de irinotecán así producida de la presente invención exhibe una gran solubilidad en agua y una excelente absorbabilidad peroral. Por lo tanto, una composición farmacéutica que contenga la sal de adición de ácido de irinotecán y un soporte farmacéuticamente aceptable es útil como producto acuoso para inyección, como producto farmacológico peroral y como otros productos farmacológicos. En caso de que se prepare un producto farmacológico acuoso, como ejemplos del soporte farmacéuticamente aceptable empleado se incluyen agua purificada, suero fisiológico, un modificador del pH, un agente de tonicidad, un estabilizador y un tampón. En caso de preparar un producto farmacológico peroral, como ejemplos del soporte farmacéuticamente aceptable se incluyen un excipiente, un lubricante, un ligante, un desintegrante, un colorante, un agente controlador del gusto y un agente saborizante. El producto peroral puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, gránulos, polvos o cápsulas.

En virtud del excelente efecto de tratamiento de tumores malignos del irinotecán, la composición farmacéutica de la presente invención que contiene la sal de adición de ácido de irinotecán puede servir como composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor maligno. Como ejemplos del tumor maligno diana, se incluyen el cáncer de pulmón, el cáncer uterino, el cáncer de ovario, el cáncer de estómago, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el linfoma y el cáncer de páncreas.

En caso de preparar un producto farmacológico acuoso a partir de la sal de adición de ácido de irinotecán de la presente invención, el producto farmacológico acuoso preferiblemente tiene un pH de 3,0 a 4,0, más preferiblemente de 3,4 a 3,6, a temperatura ambiente (25°C). Preferiblemente, el control del pH es realizado usando un ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido cítrico, o un álcali, tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de sodio.

En caso de un producto farmacológico acuoso de la sal de adición de ácido de irinotecán de la presente invención, se puede producir un producto acuoso de gran concentración de la sal de adición de ácido de irinotecán, y se diluye el producto acuoso en el momento de su uso. El producto farmacológico acuoso es preferiblemente una inyección, más preferiblemente una inyección intravenosa. Cuando se prepara la inyección, se pueden emplear ingredientes adicionales junto al ingrediente antes mencionado. Como ejemplos de los ingredientes adicionales, se incluyen agua destilada para inyección; azúcares, tales como glucosa, manosa y lactosa; sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio y sales de ácido fosfórico; aminas orgánicas, tales como HEPES y PIPES; y otros ingredientes comunes para inyección, tales como un estabilizador, un excipiente y un tampón. El contenido en la sal de adición de ácido de irinotecán de la inyección en el momento de su uso es preferiblemente de 1 a 50 mg/ml como irinotecán, en particular preferiblemente de 10 a 30 mg/ml.

**[Ejemplos]**

La presente invención será a continuación descrita con más detalle mediante ejemplos, que no han de ser considerados como limitantes de la invención a los mismos.

**Ejemplo 1**

Se añadió a una suspensión acuosa de irinotecán (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina) producida mediante el método divulgado en el Documento de patente 1 cada especie de ácido, para producir así una sal de adición de ácido de irinotecán correspondiente. Se ajustó el contenido de la sal de adición de ácido de irinotecán a 100 mg/ml. Cuando se empleó ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido maleico o ácido succínico, la sal se disolvió en agua a temperatura ambiente, para formar así una solución acuosa de la sal a la que se había añadido ácido, mientras que, cuando se empleó ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido acético o ácido fumárico, la sal no se disolvió en agua a temperatura ambiente y se mantuvo la suspensión. Se filtro cada una de las soluciones acuosas formadas empleando ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido maleico y ácido succínico, respectivamente, a través de un filtro de membrana y se agitó el filtrado a temperatura ambiente (25°C). Después de agitar de manera continua durante 6 días, se observó la solución acuosa visualmente para evaluar el estado de la solución. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

[Tabla 1]

	Estado de la solución después del día 6
Sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán*2	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido fosfórico de irinotecán*2	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido cítrico de irinotecán*2	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido maleico de irinotecán*2	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido succínico de irinotecán*2	No se depositan cristales
Sal de adición de ácido nítrico de irinotecán*2	*1
Sal de adición de ácido bromhídrico de irinotecán*2	*1
Sal de adición de ácido acético de irinotecán*2	*1

Sal de adición de ácido fumárico de irinotecán*2	*1
Sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán*2	*1
*1: La sal de adición de ácido de irinotecán formada no se disolvió en agua a temperatura ambiente.	
*2: Ejemplo de referencia.	

**Ejemplo 2 (referencia)**

5 De un modo similar al del Ejemplo 1, se prepararon una sal de adición de ácido nítrico de irinotecán, una sal de adición de ácido bromhídrico de irinotecán y una sal de adición de ácido acético de irinotecán, de tal forma que cada solución tuviera una concentración de 100 mg/ml. Cuando se calentaron estas soluciones, la sal de adición de ácido nítrico de irinotecán se disolvió completamente a 70°C con agitación durante tres minutos. Por el contrario, la sal de adición de ácido bromhídrico de irinotecán y la sal de adición de ácido acético de irinotecán se mantuvieron sin disolver en los líquidos respectivos, incluso cuando estos líquidos habían sido agitados a 100°C durante 30 minutos.

10 Se agitó la solución de sal de adición de ácido nítrico de irinotecán así producida a 25°C. Después de agitar la solución durante aproximadamente 42 horas, se depositaron cristales de la sal de adición de ácido nítrico de irinotecán.

**Ejemplo 3 (referencia)**

15 Se añadió 1 mol/l de ácido sulfúrico (1 eq.) a una suspensión de irinotecán en metanol, para disolver así el irinotecán. Se añadió acetonitrilo o acetona, que servía como solvente de cristalización, a la solución. Se dejó que el líquido reposara a temperatura ambiente durante 20 horas y se filtró, para recoger así una sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán. La Tabla 2 muestra los resultados.

20

[Tabla 2]

Nº	Irinotecán (g)	Metanol (ml/g irinotecán)	Solvente de cristalización (ml/g irinotecán)		Recuperación (%)
			Acetonitrilo	Acetona	
1	1,0	1,6	27	-	68
2	0,9	5,0	66	-	70
3	1,0	8,3	100	-	52
4	1,0	1,6	-	16,5	93
5	0,9	5,0	-	33	91
6	1,0	8,3	-	20	81
7	10,0	1,6	-	16,5	93
8	10,0	8,3	-	20	80

25 Mediante análisis de elementos, se vio que la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán (muestra Nº 4) contenía carbono 56,232% (calculado: 56,399%), hidrógeno 6,003 (calculado: 6,024%) y nitrógeno 7,612% (calculado: 7,972%).

30 La solución acuosa a 100 mg/ml de sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán así producida era estable a temperatura ambiente (25°C) durante un almacenamiento de tres meses, y la solución seguía siendo transparente después del almacenamiento.

**Ejemplo 4**

35 De un modo similar al del Ejemplo 3, se produjo una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán. La Tabla 3 muestra los resultados.

[Tabla 3]

Nº	Irinotecán (g)	Solvente de formación de sal de adición de ácido (ml)		Solvente de cristalización (ml)	Recuperación (%)
		Agua	Metanol		
9	1,0	1,6	-	166,5	58
10	1,0	-	1,6	166,5	61
11	1,0	-	1,6	83,3	63

40 La solución acuosa a 100 mg/ml de sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán así producida era estable a temperatura ambiente (25°C) durante un almacenamiento de un mes, y la solución seguía siendo transparente después del almacenamiento.

**Ejemplo 5 (referencia)**

5 Se filtró cada una de las siguientes soluciones acuosas (20, 30 y 40 mg/ml) de las sales de adición de ácido de irinotecán a través de un filtro de membrana y se vertió el filtrado en un recipiente de vidrio. Se dejó que el filtrado reposara a temperatura ambiente durante tres meses y se observó visualmente la solución acuosa después del almacenamiento para evaluar el estado de la solución. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

[Tabla 4]

Sal de adición de ácido de irinotecán (método de producción)	Concentración (mg/ml)		
	20	30	40
Sal de adición de ácido nítrico (1)	-	-	+
Sal de adición de ácido nítrico (2)	-	-	-
Sal de adición de ácido sulfúrico (2)	-	-	-
Sal de adición de ácido fosfórico (2)	-	-	-

10 Nota:  
 Método de producción (1): Similar al del Ejemplo 2.  
 Método de producción (2): Adición de ácido (1,0 eq.) a la suspensión acuosa de irinotecán, seguida de liofilización de la mezcla.  
 Observaciones:  
 -: No se observa deposición de cristales.  
 +: No se disuelve por completo durante la preparación.

Todas las sales de adición de ácido de irinotecán que entraban dentro del alcance de la presente invención eran estables durante un largo período de tiempo. Se vio que las sales de adición de ácido de irinotecán producidas por liofilización eran más estables en solución acuosa.

**Ejemplo 6**

Se evaluó la absorbabilidad peroral de las sales de adición de ácido de irinotecán producidas mediante el método siguiente.

20 (1) Sales de adición de ácido de irinotecán:

- Sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán (Ejemplo de referencia)
- Sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán (presente invención)
- Sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán (Ejemplo comparativo)

25 (2) Animales:

30 Se había acondicionado a beagles macho (el acondicionamiento comenzó a los 8 a 9 meses de edad, peso corporal de 11,2 a 13,2 kg) durante una semana antes de los experimentos. Durante el período comprendido entre un día antes del día de la administración inicial y un día antes del día de la administración final (6ª), los pesos corporales estaban dentro del rango de 11,5 a 15,8 kg. Se dio de comer a cada beagle un pienso sólido (aproximadamente 350 g) una vez al día a aproximadamente 3 p.m. y se retiró el pienso no consumido a aproximadamente 9 a.m. al día siguiente, excepto el día antes del día de la administración, en que se retiró el pienso no consumido aproximadamente dos horas después de dárselo a los animales. El día de la administración, se extrajo sangre tres horas después de la administración y se dio de comer el pienso tras la recogida de sangre. El día después del día de la administración, se retiró el pienso no consumido a 9 a.m.

35 (3) Administración:

40 A lo largo del método cruzado, que incluía un período de reposo de 2 semanas, se cargó cada sal de adición de ácido de irinotecán en cápsulas de gelatina (1/2 onzas) y se administraron los fármacos encapsulados peroralmente a cada beagle cinco veces. La dosis era de 10 mg/kg como irinotecán.  
 En base al peso corporal de cada beagle pesado antes de la administración cada día de administración, se cargaron las sales estudiadas en cápsulas de gelatina en cantidades tales que la dosis de irinotecán quedase ajustada a 10 mg/kg en cada beagle. La cantidad de camptotecina (inyección) requerida y la de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán fueron calculadas en base a la cantidad de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán considerada como el 100%, mientras que las cantidades de otras sales de adición de ácido de irinotecán requeridas fueron calculadas suponiendo que la pureza de estas sales era del 100%. Se administraron cápsulas de fármacos que contenían cada sal de adición de ácido de irinotecán forzosamente por vía peroral a cada beagle. Tras la administración, se dio agua del grifo (aproximadamente 20 ml) directamente en la boca del beagle usando una jeringa de inyección.

(4) Recogida de sangre: Mediante el uso de una jeringa de inyección que había sido sometida a un tratamiento de anticoagulación con una solución de heparina sódica, se extrajo sangre de la vena cefálica antebraquial. Se dispensaron las muestras de sangre así recogidas en tubos de 1,5 ml, a los que se había añadido heparina sódica (20 µl, 20 unidades) con anterioridad y que habían sido secados bajo un flujo de nitrógeno (los tubos empleados para la primera administración no fueron secados). Se centrifugaron las muestras (4°C, aproximadamente 13.000xg, un minuto), para así obtener plasma. Se recogió una alícuota (aproximadamente 0,3 ml) de cada muestra y se puso en un recipiente de almacenamiento. Se añadió inmediatamente un equivolumen de ácido fosfórico de 0,146 mol/l (ácido fosfórico diluido 100 veces con agua de inyección) al plasma, seguido de agitación.

(5) Determinación del nivel de irinotecán:

Se adoptó el método de HPLC de fluorescencia (Kurita *et al.*, J. Chromatogr. B. 724, 335-344, 1999). El límite inferior de cuantificación era de 5 ng/ml de plasma.

(6) Análisis farmacocinético del irinotecán

Se realizó un análisis no compartimental de los datos obtenidos usando un WinNonlin Ver4.1. Se obtuvieron datos de los siguientes parámetros farmacocinéticos.

Tiempo medio de fase final ( $T_{1/2}$ ).  
 Tiempo hasta alcanzar el nivel máximo en plasma ( $T_{máx}$ ).  
 Nivel máximo en plasma ( $C_{máx}$ ).  
 Área bajo la curva tiempo-nivel a tiempo infinito ( $AUC_{0-inf}$ ).  
 Biodisponibilidad (BD), donde

$$BD (\%) = (AUC_{0-inf} \text{ del irinotecán tras administración oral}) \div (AUC_{0-inf} \text{ del irinotecán tras inyección intravenosa}) \times 100,$$

y  
 Tiempo medio de absorción (TMA), donde

$$TMA (h) = (\text{tiempo medio de permanencia (TMP}_{0-inf}) \text{ tras administración oral}) - (\text{tiempo medio de permanencia (TMP}_{0-inf}) \text{ tras inyección intravenosa}).$$

La Tabla 5 muestra el cambio en el nivel plasmático de irinotecán tras la administración de sales de adición de ácido de irinotecán, y la Tabla 6 muestra los resultados del análisis farmacocinético. En las Tablas, los datos están representados por "valor medio (n=6) ± desviación estándar". Sólo en caso de que cuatro o más animales de un grupo consistente en seis beagles exhibieran un nivel plasmático de irinotecán igual o superior al límite inferior de cuantificación, se considera el nivel bajo el límite inferior de cuantificación como cero, para calcular así el valor medio y la desviación estándar.

[Tabla 5]

(µg irinotecán/ml)			
Tiempo	Administración peroral		
	Sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán*1	Sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán*1	Sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán
2 min.	ND <sup>a)</sup>	ND	ND
5	ND	ND	ND
10	- <sup>b)</sup>	0,126±0,112	-
20	-	1,56±1,55	-
30	0,254±0,323	1,87±1,32	1,15±1,18
45	0,684±0,557	2,55±0,92	1,80±1,17
1 h	1,08±0,56	3,07±0,66	2,45±0,90
2	1,59±0,64	3,44±0,62	3,22±0,71
3	2,01±0,45	3,05±0,45	2,90±0,52
4	1,62±0,39	2,16±0,27	2,24±0,42
6	0,947±0,363	1,09±0,12	1,08±0,19
8	0,538±0,264	0,507±0,049	0,513±0,094
12	0,179±0,138	0,147±0,033	0,142±0,033
24	0,0374±0,0444	0,0138±0,044	0,0144±0,060

a) No se realizó recogida de sangre.  
 b) ≥3 Beagles de un grupo consistente en seis beagles exhibían un nivel plasmático de ≤5 ng/ml.  
 \*1: Ejemplo de referencia.

[Tabla 6]

Parámetros	Administración peroral		
	Sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán*1	Sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán*1	Sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán
T <sub>1/2</sub> (h)	3,81±1,22(5)	3,68±0,12(5)	3,59±0,33(6)
T <sub>máx</sub> (h) <sup>a)</sup>	2,83±0,41(6)	2,33±0,52(6)	2,17±0,41(6)
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	2,03±0,45(6)	3,67±0,38(5) <sup>s</sup>	3,47±0,41(5) <sup>s</sup>
AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/ml)	11,23±1,59(5)	18,54±1,59(5) <sup>s</sup>	17,68±2,08(5) <sup>s</sup>
BD (%)	48,80±10,97(6)	70,14±9,58(6) <sup>#</sup>	60,96±3,84(5)
TMA (h)	2,12±0,78(5)	0,78±0,48(5) <sup>#</sup>	1,01±0,32(5) <sup>*</sup>

Nota: Valor medio ± desviación estándar, calculado excluyendo los valores que se encuentran por debajo del límite de cuantificación. Los números entre paréntesis indican el número de muestras procesadas estadísticamente. Los datos del nivel de irinotecán son los de la forma básica del irinotecán.  
\*: p≤0,05, #: p≤0,01 y \$: p≤0,001.  
a): El T<sub>máx</sub> no fue estadísticamente procesado.  
\*1: Ejemplo de referencia.

5 En los grupos de administración oral, aunque se observó una variación considerable entre especímenes, la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán exhibía un aumento en el nivel plasmático de irinotecán inmediatamente después de la administración, y el nivel se hizo medible 10 minutos después de la administración. A los veinte minutos de la administración, el nivel aumentó a 1,56 µg/ml y se mantuvo a ≥3 µg/ml desde la hora 1 hasta la hora 3. La sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán exhibía un rápido aumento en el nivel plasmático, y el nivel plasmático alcanzó el máximo dos horas después de la administración. A continuación, el nivel disminuyó, de forma similar al caso de la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán.

10 El nivel máximo en plasma de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán era de 2,03 µg/ml, mientras que el de la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán era de 3,67 µg/ml y el de la sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán era de 3,47 µg/ml. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significación del 0,1%.

15 El área bajo la curva tiempo-nivel a tiempo infinito (AUC<sub>0-inf</sub>) de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán era de 11,23 µg·h/ml, mientras que la de la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán era de 18,54 µg·h/ml y la de la sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán era de 17,68 µg·h/ml. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significación del 0,1%.

20 La biodisponibilidad (BD) de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán era del 48,80%, mientras que la de la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán era del 70,14%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a un nivel de significación del 1%.

25 El tiempo medio de absorción (TMA) de la sal de adición de ácido clorhídrico de irinotecán era de 2,12 horas, mientras que el de la sal de adición de ácido sulfúrico de irinotecán era de 0,78 horas y el de la sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán era de 1,01 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a niveles de significación del 1% y del 5%, respectivamente.

30



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para producir una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán consistente en suspender irinotecán en un alcohol inferior, agua o un alcohol inferior acuoso, para así formar una suspensión; añadir a continuación a la suspensión ácido metanosulfónico, para así formar una mezcla, y añadir posteriormente acetonitrilo, acetona o un solvente mixto de acetonitrilo-acetona a la mezcla, para así cristalizar la sal, o liofilizar la mezcla.
- 10 2. Un método para producir una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán según la reivindicación 1, donde el procedimiento consiste en suspender irinotecán en agua o un alcohol inferior, para así formar una suspensión; añadir a continuación ácido metanosulfónico a la suspensión, para así formar una mezcla, y añadir posteriormente acetona a la mezcla, para así cristalizar la sal.
- 15 3. Un cristal de una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán que se forma por adición de ácido metanosulfónico.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende el cristal de una sal de adición de ácido metanosulfónico de irinotecán según la reivindicación 3 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 4, que es un agua para inyección.
6. Una composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 4, que es un producto farmacológico peroral.
- 25 7. Una composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que es una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un tumor maligno.