



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 754**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05707942 .8**

96 Fecha de presentación : **04.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1720531**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Nuevas composiciones que contienen compuestos de quinolina.**

30 Prioridad: **06.02.2004 SE 0400235**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.09.2011**

73 Titular/es: **ACTIVE BIOTECH AB.**  
**Box 724**  
**220 07 Lund, SE**

72 Inventor/es: **Jansson, Karl;**  
**Fristedt, Tomas;**  
**Wännman, Hans y**  
**Björk, Anders**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 364 754 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

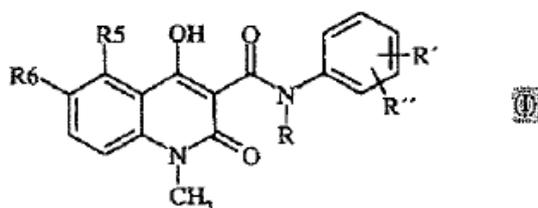
Nuevas composiciones que contienen compuestos de quinolina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones estables que contienen una sal de un derivado de 3-quinolincarboxamida, a métodos para la fabricación de dicha sal y a métodos para la fabricación de una formulación farmacéutica sólida con estabilidad mejorada durante un almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente.

**Fundamento de la invención**

10 Se describen derivados de 3-quinolincarboxamida en las Patentes de EE.UU. núms. 4.547.511, 6.077.851, 6.133.285 y 6.121.287. El término "derivado de 3-quinolincarboxamida" como se usa en esta memoria, designa la forma ácida no disociada, denominada en adelante como la forma neutra, del compuesto de fórmula (I), es decir, la forma como se da en la fórmula (I).



15 Se encontró de forma inesperada que algunos derivados de 3-quinolincarboxamida en la forma neutra descritos en las Patentes de EE.UU. de arriba son susceptibles de degradación química en estado sólido, y, en particular, cuando están en formulaciones farmacéuticas. Algunas sales de los derivados de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) se conocen a partir de dichas Patentes de EE.UU. Sin embargo, ninguna de las memorias de patente mencionadas arriba describe un método que permite proporcionar derivados de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) susceptibles de degradación en una forma farmacéutica suficientemente estable o incluso sugiere cualquier ventaja particular de uso de la forma salina de un derivado de 3-quinolincarboxamida en formulaciones farmacéuticas.

**Resumen de la invención**

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica sólida estable que contiene una sal de un derivado de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) con un catión monovalente o multivalente y un procedimiento para preparar dicha formulación. El procedimiento comprende formar una cápsula o un comprimido que contenga una sal de un derivado de 3-quinolincarboxamida y un componente de reacción alcalina distribuido uniformemente capaz de neutralizar cualquier protón que se disocie de los excipientes, manteniendo así la 3-quinolincarboxamida en la forma salina de fórmula (II).

25 De forma alternativa, el procedimiento comprende la formación de una cápsula o un comprimido que contenga una sal de un derivado de 3-quinolincarboxamida moderadamente soluble en agua y una sal con un catión metálico divalente capaz de disminuir la disociación de una sal de fórmula (II) en iones.

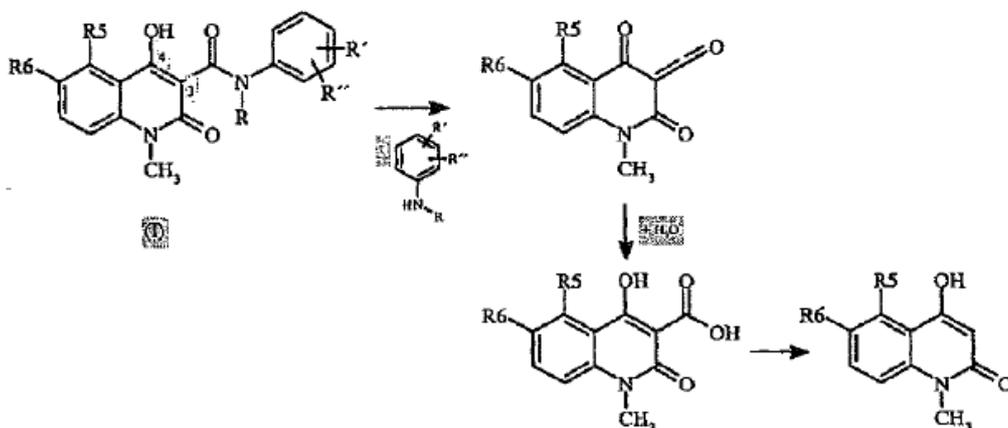
30 El componente de reacción alcalina de esta invención es típicamente carbonato sódico, y la sal con un catión metálico divalente es típicamente acetato de calcio. La formulación sólida de la invención incluye excipientes farmacéuticos, tal como vehículos sólidos en polvo, aglutinantes, disgregantes y agentes lubricantes.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la fabricación de una sal cristalina de un derivado de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) con un contraión que es un catión metálico multivalente.

35 La presente invención resuelve el problema planteado por aquellos derivados de 3-quinolincarboxamida que son susceptibles de degradación química en una formulación farmacéutica sólida.

**Descripción de la invención**

40 Algunos derivados de 3-quinolincarboxamida en la forma neutra descrita en las Patentes de EE.UU. de arriba son susceptibles de degradación química en estado sólido, y, en particular, cuando están en formulaciones farmacéuticas. Un objeto principal de la presente invención es superar este problema de estabilidad. La solución ofrecida por la presente invención a dicho problema de estabilidad se basa en el sorprendente e inesperado descubrimiento de que la forma salina de un compuesto de fórmula (I) posee una estabilidad química mejorada comparado con la forma neutra de dicho compuesto.

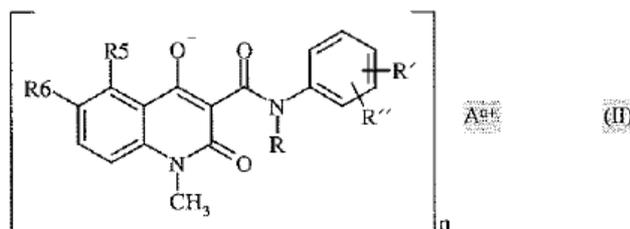


Esquema 1. La formación de ceteno

La degradación de los compuestos de fórmula (I) se investigó cuidadosamente. Los actuales inventores han demostrado que el resto anilina del compuesto de fórmula (I) se elimina inesperadamente y se forma un ceteno altamente reactivo. Este ceteno reacciona rápidamente con, por ejemplo, compuestos ROH.

En el almacenamiento, sin tomarse ninguna precaución especial, algunos derivados de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) se degradan a una velocidad inaceptable. En el almacenamiento durante condiciones aceleradas, esto es 40°C y una humedad relativa de 75%, la degradación de algunos derivados de 3-quinolincarboxamida puede exceder el 2% en un periodo de 6 meses (Tabla 1). Aunque la velocidad de descomposición de derivados de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) en condiciones normales de almacenamiento es menor, sin embargo es deseable obtener una forma física de un derivado de 3-quinolincarboxamida, que muestre estabilidad mejorada.

Sorprendente e inesperadamente, se ha encontrado actualmente que los derivados de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I), cuando se convierten a una forma salina con un catión metálico mono o multivalente de la fórmula estructural (II),



en donde

$n$  es un número entero de 1, 2 o 3;

$A^{m+}$  es un catión metálico mono o multivalente seleccionado de  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  y  $Fe^{3+}$ ;

$R$  es un alquilo o alquenilo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado o un alquilo  $C_3$ - $C_4$  cíclico;

$R_5$  es un alquilo o alquenilo  $C_1$ - $C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3$ - $C_4$  cíclico, un alquil  $C_1$ - $C_4$  tio lineal o ramificado, un alquil  $C_3$ - $C_4$  tio cíclico, un alquil  $C_1$ - $C_4$  sulfínico lineal o ramificado, un alquil  $C_3$ - $C_4$  sulfínico cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

$R_6$  es hidrógeno; o

$R_5$  y  $R_6$  tomados juntos son metilendioxi;

$R'$  es hidrógeno, un alquilo o alquenilo  $C_1$ - $C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un alquilo  $C_3$ - $C_4$  cíclico, un alcoxi  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado, un alcoxi  $C_3$ - $C_4$  cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

$R''$  es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que  $R''$  es flúor o cloro solo cuando  $R'$  es flúor o cloro;

tienen una estabilidad mejorada comparada con la forma neutra correspondiente de las 3-quinolincarboxamidas de fórmula (I).

Un grupo preferido de sales de 3-quinolincaroaxamida de fórmula (II) son aquellas en donde  $A^{n+}$  es  $Li^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ .

Otro grupo preferido de sales de 3-quinolincaroaxamida de fórmula (II) son aquellas sales moderadamente solubles en agua que incluyen sales de  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  y  $Fe^{3+}$ .

5 Una sal de fórmula (II) de una 3-quinolincaroaxamida se prepara haciendo reaccionar una 3-quinolincaroaxamida de fórmula (I) con una sal metálica mono o multivalente. Ejemplos de dichas sales y condiciones de reacción se dan debajo. En general, la solubilidad acuosa de sales de fórmula (II) es mayor para las sales con cationes monovalentes, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, que para las sales con cationes multivalentes, por ejemplo, sales de calcio, zinc, cobre (II) o hierro (III). Como un ejemplo, las sales de sodio son fácilmente solubles en agua aunque tienen una solubilidad limitada en disolventes menos polares, por ejemplo, cloroformo. Por el contrario, una sal de hierro (III) es casi insoluble en agua pero tiene una alta solubilidad en cloroformo y una baja solubilidad en metanol. Cuando se usa únicamente disolvente acuoso para la precipitación de una sal multivalente, por ejemplo, una sal de calcio de fórmula (II), puede formarse un precipitado amorfo por la solubilidad muy baja en agua. Sin embargo, aumentando la temperatura y añadiendo un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, etanol, en el que la sal tiene solubilidad algo mayor aunque aún limitada, puede precipitarse un compuesto cristalino. Se usan mezclas preferibles de agua y etanol, que contienen de 10-95% de etanol, para asegurar compuestos cristalinos. En dichas mezclas, el tamaño de partícula del precipitado depende de la temperatura de reacción, dando por resultado la mayor temperatura mayores cristales. La temperatura de reacción puede variar de 0°C hasta la temperatura de reflujo. De forma alternativa, puede prepararse una sal cristalina a partir de una sal amorfa mediante la mezcla con un disolvente en que el compuesto cristalino tenga una solubilidad limitada como se demuestra en los EJEMPLOS 4 y 7.

20 La estabilidad de almacenamiento de un compuesto de fórmula (II) se mejora enormemente. Esto es evidente a partir de una comparación de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaroaxamida (en adelante denominada compuesto A) con la sal sódica de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaroaxamida (en adelante denominada compuesto A de sodio). Mientras a 40°C y una humedad relativa de 75%, menos del 0,01% de compuesto A de sodio en estado sólido se convierte en productos de degradación en un periodo de 24 meses, el 0,31% de compuesto A se degrada durante un periodo de 6 meses. Otro ejemplo de un derivado de 3-quinolincaroaxamida susceptible a la degradación es N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaroaxamida (en adelante denominada compuesto B), véase Tabla 1.

Tabla 1. Estabilidad de derivados de 3-quinolincaroaxamida.

Condiciones de almacenamiento: +40°C/75% de HR.

Compuesto	Degradación <sup>1</sup>	"Vida útil" <sup>2</sup>
A	0,31%	>6 meses
A de sodio	<0,01% <sup>3</sup>	>6 meses
B	2,0%	<1 mes

30 <sup>1</sup> Degradación cuantificada como el aumento de porcentaje de sustancias relacionadas después de 6 meses de almacenamiento

<sup>2</sup> "Vida útil" denota cuanto tiempo puede almacenarse el compuesto en las condiciones dadas sin degradación superior a 0,5%.

<sup>3</sup> El mismo resultado se obtiene después de 24 meses de almacenamiento.

35 Generalmente, cualquier tendencia de inestabilidad se agrava cuando un compuesto de fórmula (II) se formula con diversos excipientes. Esto se verifica mediante los resultados a partir de un estudio de compatibilidad que compara el compuesto A con el compuesto A de sodio que se muestra en la Tabla 2. Está claro que la forma salina se prefiere como fármaco en cualquier mezcla binaria de dicho compuesto.

Tabla 2. Estudios de compatibilidad que comparan el compuesto A con el compuesto A de sodio.

40 Las muestras son mezclas binarias (1:1) de excipiente y sustancia de ensayo.

Condiciones de almacenamiento: +40°C/75% de HR.

Excipiente	Degradación <sup>1</sup> (Compuesto A)	Degradación <sup>1</sup> (Compuesto A de sodio)
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	1,1%	0,31%

Almidón de maíz	0,41%	0,05%
Manitol (Pearlitol 200SD)	0,45%	0,05%
Sílice coloidal (Aerosil 200)	20%	1,5%

<sup>1</sup> Degradación cuantificada como el aumento de porcentaje de sustancias relacionadas después de 6 meses de almacenamiento.

5 Dicha sal sódica, cuando se formula en una formulación farmacéutica sólida convencional, sin embargo, se degrada aún a una velocidad inaceptable con un nivel de productos de degradación que exceden el 5% en 6 meses cuando se almacena a +40°C y una humedad relativa de 75% (Tabla 3). Dicho nivel se considera problemático. Un límite aceptable de degradación, en estas condiciones, se juzga que es menor que 0,5% de degradación después de 6 meses de almacenamiento. Este límite se considera indicativo de una vida útil de 3 años a temperatura ambiente. Por otro lado, una formulación farmacéutica sólida convencional con un componente de reacción alcalina muestra también una velocidad inaceptable de degradación. La etapa crucial es obtener una distribución uniforme de la sal de fórmula (II), el componente de reacción alcalina y todos los excipientes farmacéuticos a un nivel molecular.

Tabla 3. Datos de estabilidad a partir de diferentes formulaciones del compuesto A de sodio.

Formulación	Condiciones de almacenamiento	Degradación <sup>1</sup>	"Vida útil" <sup>2</sup>
Disolución acuosa <sup>3</sup>	+2°C a +8°C	<0,01%	>6 meses
Formulación de comprimido convencional <sup>4</sup> (referencia)	+40°C/75% de HR	6,8%	<0,5 meses
Formulación de comprimido convencional con un componente de reacción alcalina <sup>5</sup> (referencia)	+40°C/75% de HR	0,64% <sup>7</sup>	1 mes
EJEMPLO 10 <sup>6</sup> (invención)	+40°C/75% de HR	0,16%	>6 meses

<sup>1</sup> Degradación cuantificada como el aumento de porcentaje de sustancias relacionadas después de 6 meses de almacenamiento

15 <sup>2</sup> "Vida útil" denota cuanto tiempo puede almacenarse la formulación a las condiciones dadas sin que la degradación exceda el 0,5%.

<sup>3</sup> Composición: Compuesto A de sodio 1 mg, hidróxido sódico 0,112 mg, agua para inyección ad 1 ml, pH ajustado a 7,5.

<sup>4</sup> Composición: Compuesto A de sodio 0,3 mg (0,19%), celulosa microcristalina 49,8%, monohidrato de lactosa 48,5%, croscarmelosa sódica 0,5%, estearil-fumarato sódico 1%.

20 <sup>5</sup> Composición: Compuesto A de sodio 0,3 mg (0,19%), almidón pregelatinizado 66%, manitol 29,8%, carbonato sódico 3,0%, estearil-fumarato sódico 1,0%.

<sup>6</sup> Composición: Según el EJEMPLO 10.

<sup>7</sup> Formación de sustancias relacionadas después de 2 meses de almacenamiento.

25 La presente invención proporciona composiciones de una forma salina de un derivado de 3-quinolincarboxamida, mostrando dichas composiciones estabilidad de almacenamiento mejorada que permite el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas de una 3-quinolincarboxamida con estabilidad mejorada durante largo plazo, es decir, al menos 3 años, de almacenamiento a temperatura ambiente.

30 Aquí, la expresión un "derivado de 3-quinolincarboxamida susceptible de degradación" debería tomarse como que indica una sustancia con un índice de reactividad >1,0 (véase EJEMPLOS, *Investigation of the degradation rate* debajo). Estudios mecanísticos de la degradación del ceteno han mostrado que la degradación implica una transferencia intramolecular del protón enol en la posición 4 del anillo quinolina al átomo de nitrógeno del resto 3-carboxamida (Esquema 1). Se prevé que una forma de dosificación estable de un compuesto de fórmula (I) se obtendría si dicho compuesto se convierte a la forma salina de fórmula (II). Sin embargo, a pesar de la estabilidad química mejorada de dicha sal en el estado sólido, aún permanece un grado inaceptable de inestabilidad en las formas de dosificación sólidas convencionales de las sales de fórmula (II). La razón para la inestabilidad de sales de fórmula (II) en formas de dosificación sólida convencionales, se cree actualmente que está unida al intercambio del contraión por un protón combinado con la conformación de la sal en el estado sólido.

Estudios de rayos X de la sal sódica del compuesto A demostraron que la conformación de la sal sólida es tal que el grupo carbonilo exocíclico se dobla lejos del átomo de oxígeno de enolato en la posición 4. Esto lleva a un camino abierto entre el átomo de nitrógeno del resto 3-carboxamida y el átomo de sodio de enolato en la posición 4. Sin desear que se una a cualquier teoría de acción, se cree que esta propiedad conformacional de las sales de fórmula (II) da por resultado la velocidad inaceptable de degradación en formas de dosificación sólidas convencionales una vez que el contraión de la sal se intercambia con un protón obtenible de los excipientes.

A partir de lo que se dice arriba acerca de las propiedades de estabilidad de derivados de 3-quinolincarboxamida, está claro que una forma de dosificación estable de un compuesto de fórmula (I) se obtiene cuando dicho compuesto está presente y permanece en la forma salina de fórmula (II). Para uso clínico, una sal de fórmula (II) de la presente invención, es decir, el ingrediente activo, se formula adecuadamente en formulaciones sólidas farmacéuticas para el modo oral de administración. La prevención rigurosa de cualquier conversión de dicha sal a la forma neutra llevaría a estabilidad mejorada de dichas sales durante la fabricación, y durante el almacenamiento de la formulación farmacéutica. Ejemplos de dichas formulaciones son comprimidos y cápsulas. Normalmente la cantidad de ingrediente activo es aproximadamente 0,01 a 10% en peso de la formulación, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 2% en peso de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen una sal de fórmula (II) en combinación con al menos un componente que inhibe la degradación del ingrediente activo, y excipientes farmacéuticos. Estas composiciones son un objeto de esta invención.

En una realización de la presente invención, la composición comprende un componente de reacción alcalina, que neutraliza los protones. La cantidad de componente de reacción alcalina es dependiente de la propiedad de dicho componente de reacción alcalina y es aproximadamente 0,1 a 99% en peso de la formulación, preferiblemente 1 a 20%. El pH de una composición específica se determina añadiendo a 2 g de la composición 4 g de agua desionizada, y después midiendo el pH de la suspensión resultante. El pH estaría preferiblemente por encima de 8. Los componentes de reacción alcalina adecuados se seleccionan a partir de sales de sodio, potasio, calcio y aluminio de ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico u otros ácidos orgánicos o inorgánicos débiles adecuados.

En otra realización, la composición comprende una sal con un catión metálico divalente, preferiblemente acetato de calcio, y una sal de calcio de fórmula (II). Puede usarse cualquier otra sal con un catión metálico divalente adecuado en vista de la aplicación prevista de la composición, por ejemplo sales de zinc y manganeso. La cantidad de dicha sal es aproximadamente de 1 a 99% en peso de la formulación dependiendo de la sal elegida. Se cree que la adición de sal que contiene un catión metálico divalente a la composición farmacéutica disminuiría la disociación de la sal de fórmula (II) en iones. Una sal de fórmula (II) que tiene un contraión metálico divalente tiene solubilidad limitada. Así, la protonación del anión de la sal de fórmula (II) se suprime, lo que da por resultado una estabilidad aumentada.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (II) descritos arriba se fabrican como se describe debajo en este documento.

En la preparación de formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto (II) se mezcla con una sal con un catión metálico divalente o un componente de reacción alcalina y con excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes adecuados pueden elegirse entre, aunque no están restringidos a, vehículos sólidos en polvo, por ejemplo, manitol, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno y calcio, sulfato de calcio y almidón; aglutinantes, por ejemplo, polivinilpirrolidona, almidón e hidroxipropil-metilcelulosa; disgregantes, por ejemplo, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón y sodio y polivinilpirrolidona, además de agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearil-fumarato sódico, talco y aceite vegetal hidrogenado tal como Sterotex NF. La mezcla se procesa entonces en comprimidos o gránulos para cápsulas.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un comprimido que comprende como un ingrediente activo un derivado de 3-quinolincarboxamida de estabilidad química mejorada en donde se fabrica un núcleo de comprimido que contiene una sal de fórmula (II) y un componente de reacción alcalina, o una sal con un catión metálico divalente, además de excipientes farmacéuticos adecuados. La etapa crucial es alcanzar un núcleo de comprimido con una distribución uniforme, en el nivel molecular, del componente de reacción alcalina para neutralizar todos los protones que difunden de los excipientes farmacéuticos, o de la sal con un catión metálico divalente, para suprimir la disociación en iones de la sal de fórmula (II).

Los métodos de fabricación de un comprimido de la invención son como sigue:

- a) se fabrica un núcleo de comprimido que contiene una sal de calcio de fórmula (II) pulverizando una disolución de acetato de calcio en una mezcla de una sal de calcio de fórmula (II) y los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, secando, y después comprimiendo el granulado; o
- b) se fabrica un núcleo de comprimido que contiene una sal de fórmula (II) moderadamente soluble en agua pulverizando una disolución de un componente de reacción alcalina en una mezcla de los excipientes far-

macéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, secando, mezclando con una sal cristalina de fórmula (II) moderadamente soluble en agua, y después comprimiendo la mezcla final; o

- 5 c) se fabrica un núcleo de comprimido que contiene una sal de litio, sodio o potasio de fórmula (II) pulverizando una disolución de la sal de fórmula (II) y un componente de reacción alcalina en una mezcla de los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, secando, y después comprimiendo el granulado; y
- d) un agente lubricante puede añadirse opcionalmente al granulado antes de la compresión; y
- e) una capa de recubrimiento se añade opcionalmente a dicho núcleo usando excipientes farmacéuticos de recubrimiento convencionales.

10 Un método preferido de fabricación de un comprimido de la invención es:

- f) se fabrica un núcleo de comprimido que contiene una sal sódica de fórmula (II) pulverizando una disolución de una sal sódica de fórmula (II) y un componente de reacción alcalina en una mezcla de los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, secando y después comprimiendo el granulado. Un agente lubricante puede añadirse opcionalmente al granulado antes de la compresión, y una capa de recubrimiento se añade opcionalmente a dicho núcleo usando excipientes farmacéuticos de recubrimiento convencionales.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una cápsula que comprende como un ingrediente activo un derivado de 3-quinolincarboxamida de estabilidad química mejorada.

Métodos de fabricación de una cápsula de la invención son como sigue:

- 20 g) se fabrica una mezcla que contiene una sal de calcio de fórmula (II) pulverizando una disolución de acetato de calcio en una mezcla de la sal de calcio de fórmula (II) y los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, y posteriormente secando el granulado; o
- 25 h) se fabrica una mezcla que contiene una sal de fórmula (II) moderadamente soluble en agua pulverizando una disolución de un componente de reacción alcalina en una mezcla de los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, secando el granulado, y mezclando con una sal cristalina de fórmula (II) moderadamente soluble en agua; o
- 30 i) se fabrica una mezcla que contiene una sal de litio, sodio o potasio de fórmula (II), más preferiblemente una sal sódica, pulverizando una disolución de la sal de fórmula (II) y un componente de reacción alcalina en una mezcla de los excipientes farmacéuticos, granulando la mezcla a consistencia apropiada, y posteriormente secando el granulado;
- j) un agente lubricante se añade opcionalmente a la mezcla; y
- k) la mezcla final se rellena en cápsulas de gelatina dura.

35 Un método alternativo para preparar una sal de fórmula (II), que entonces tiene que ser fácilmente soluble en agua, es disolver el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la forma neutra en una disolución de un componente de reacción alcalina tal como carbonato sódico, produciendo así la sal de fórmula (II) in situ, y posteriormente seguir los métodos como se describen arriba.

### Ejemplos

Los ejemplos de debajo se dan con la intención de ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma.

#### Ejemplo 1

#### 40 Investigación de la velocidad de degradación

La velocidad de degradación, en adelante denominada como el índice de reactividad, del compuesto de fórmula (I), se determinó en disolución. Se seleccionó Roquinimex (Merck Index 12<sup>a</sup> Ed., núm. 8418; Linomide<sup>®</sup>, LS2616, N-metil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida) como un compuesto de referencia con el índice de reactividad definido a 1,0. Se seleccionó un medio de ácido clorhídrico 0,01M al 1% en *n*-propanol. La temperatura de reacción estaba en el intervalo de 45 a 60°C. El derivado de 3-quinolincarboxamida de fórmula (I) se añadió a la disolución de *n*-propanol. La reacción transfiere el compuesto a un *n*-propiléster. La reacción se paró después de 0, 2 y 4 horas, y se llevó a cabo un análisis por medio de HPLC con detección UV. La desaparición del derivado de 3-quinolincarboxamida se usó para la evaluación del índice de reactividad, aunque como una alternativa también puede usarse la formación del *n*-propiléster. Un índice de reactividad de 1,0 corresponde a una velocidad de degradación de 13% por hora a 60°C, un índice de reactividad de 2,0 corresponde a una velocidad de degradación de 26% por hora, etc. Los índices de reactividad de algunos compuestos de fórmula (I) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Índice de reactividad de compuestos de fórmula (I).

Compuesto	Estructura en relación al compuesto (I)			Índice de reactividad
	R5, R6	R', R''	R	
Roquinimex	H	H	metilo	1,0 (definido)
A	5-cloro	H	Etilo	3,1
B	5-etilo	H	Etilo	4,6
C	5-cloro	2,4-F <sub>2</sub>	Metilo	2,6
D	5-metilo	4-CF <sub>3</sub>	Metilo	>10
E	5,6-metilendioxi	H	Etilo	2,9
F	5-metiltio	H	Etilo	>10

El compuesto A es N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida;

El compuesto B es N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida;

El compuesto C es N-metil-N-(2,4-difluorofenil)-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida;

5 El compuesto D es N-metil-N-(4-trifluorofenil)-1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida;

El compuesto E es N-etil-N-fenil-5,6-metilendioxi-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida; y

El compuesto F es N-etil-N-fenil-5-metiltio-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida.

Los siguientes Ejemplos 2 a 7 detallados sirven para ilustrar el procedimiento para fabricar los compuestos de fórmula (II), que se usan en las formulaciones farmacéuticas según la presente invención.

#### 10 Ejemplo 2

##### Sal sódica de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida

15 Se suspendió N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida (28 mmoles, 10,0 g) en etanol al 99,5% (150 ml) y se añadió disolución de hidróxido sódico acuoso 5M (28,4 mmoles, 5,68 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado cristalino resultante se aisló por filtración, se lavó rápidamente dos veces con etanol frío (2x150 ml), y se secó al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar el compuesto del título (9,5 g, rendimiento del 90%). Anál. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: C, 60,2; H, 4,26; N, 7,40. Encontrado C, 60,4; H, 4,20; N, 7,32.

La solubilidad en agua a temperatura ambiente fue 138 mg/ml.

#### Ejemplo 3

##### 20 Sal de calcio de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida

25 Se disolvió sal sódica de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida (2,63 mmoles, 1,0 g) en una mezcla de etanol (10,5 ml) y agua (5,3 ml). La disolución se calentó a 70°C y se añadió una disolución de hidrato de acetato de calcio en agua (disolución 1M, 1,05 eq., 1,38 mmoles, 1,38 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, después se enfrió, y los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron al vacío (966 mg, rendimiento del 98%). Anál. Calc. para C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Ca: C, 60,7; H, 4,29; N, 7,45. Encontrado. C, 60,5; H, 4,34; N, 7,41.

La solubilidad en agua a temperatura ambiente fue aproximadamente 1,0 mg/ml. La sal se considera como moderadamente soluble en agua.

#### Ejemplo 4

##### 30 Sal de hierro (III) de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida

Se disolvió sal sódica de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincaboxamida (5,0 g, 13,2 mmoles) en agua (80 ml) a 40°C y se añadió cloroformo (100 ml). Se añadió una disolución de pentahidrato de sulfato de hierro (III) (0,95 eq., 2,09 mmoles, 1,023 g) disuelto en agua (30 ml). El sistema de dos fases se agitó vigorosamente y el pH en la fase acuosa se ajustó a 8 con NaOH 1M. La fase orgánica roja oscura se separó, se secó con

- 5 sulfato sódico, y los disolventes se eliminaron para dar el compuesto del título como una masa vítrea amorfa roja (4,22 g, rendimiento del 85%). MS-ESI; m/z 1122 [MH]<sup>+</sup>. La masa vítrea se disolvió en metanol y se formaron cristales rojos del compuesto del título. Los cristales se filtraron, se lavaron con metanol, y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (3,96 g, rendimiento del 80%). Anál. Calc. para C<sub>57</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>Fe: C, 61,0; H, 4,31; N, 7,48. Encontrado C, 62,7; H, 4,37; N, 7,27. La determinación titrimétrica-EDTA de hierro (III) dio un contenido de 4,90% (el contenido teórico es 4,97%).

#### Ejemplo 5

##### Sal de litio de N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida

- 10 Se suspendió N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida (4,39 mmoles, 1,539 g) en etanol (7,5 ml) y se añadió una disolución de hidrato de hidróxido de litio (1,05 eq., 4,61 mmoles, 195 mg) disuelto en agua (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 4 h y se añadió acetato de etilo (30 ml). Después de agitar durante 1 h los cristales se filtraron, se lavaron con acetato de etilo, y se secaron al vacío para suministrar el producto del título (1,31 g, rendimiento del 84%). Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Li: C, 70,8; H, 5,94; N, 7,86. Encontrado C, 70,5; H, 5,22; N, 8,01.
- 15 La solubilidad en agua a temperatura ambiente fue 18 mg/ml.

#### Ejemplo 6

##### Sal de calcio de N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida

- 20 Se disolvió N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida (5,0 g, 14,2 mmoles) en una mezcla de NaOH 1M (14,26 mmoles, 14,26 ml) y etanol (30 ml), y se ajustó el pH a 7,5. La disolución se calentó a 70°C y se añadió hidrato de acetato de calcio (1,05 eq., 7,5 mmoles, 1,335 g) en agua (7 ml) en gotas durante 5 min. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, los cristales se filtraron, se lavaron con etanol/agua 1/1, y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (5,16 g, rendimiento del 98%). Anál. Calc. para C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Ca: C, 68,3; H, 5,73; N, 7,58. Encontrado: C, 68,4; H, 5,72; N, 7,63. La determinación titrimétrica-EDTA de calcio dio un contenido de 5,42% (el contenido teórico es 5,42%).
- 25 La solubilidad en agua a temperatura ambiente fue 0,3 mg/ml.

#### Ejemplo 7

##### Sal de zinc de N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida

- 30 Se disolvió N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida (1,0 g, 2,85 mmoles) en una mezcla de NaOH 1M (2,95 mmoles, 2,95 ml) y etanol (6,0 ml). Se añadieron cloroformo (20 ml) y agua (40 ml) seguido de adición de hidrato de acetato de zinc (3,0 mmoles, 660 mg). La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente durante 10 min, la fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico y los disolventes se eliminaron. El residuo se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (823 mg, rendimiento del 76%). Anál. Calc. para C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Zn: C, 66,01; H, 5,54; N, 7,33. Encontrado C, 65,4; H, 5,68; N, 7,29. La determinación titrimétrica-EDTA de zinc dio un contenido de 8,45% (el contenido teórico es 8,56%).
- 35 La solubilidad en agua a temperatura ambiente fue 0,3 mg/ml.

#### Ejemplo 8

##### Descripción de la Fabricación

Se preparó una formulación farmacéutica según la presente invención, en la forma de cápsulas, que tiene la siguiente composición:

Granulado 0,17%		
Excipientes sólidos	Manitol	96,8%
	Carbonato sódico	3,00%
Fluido de granulado	Compuesto A de sodio <sup>1</sup>	0,18%
	Carbonato sódico	0,03%
	Agua (13,3% de excipientes sólidos)	na <sup>2</sup>

Cápsulas

Cápsulas		
Mezcla final	Compuesto A de sodio Granulado 0,17%	99,0%
	Estearil-fumarato sódico	1,00%

<sup>1</sup> El compuesto dado arriba puede reemplazarse con otro compuesto de la presente invención.

<sup>2</sup> El agua se elimina durante el secado.

5 El compuesto A de sodio se disolvió en carbonato sódico acuoso y se granuló en húmedo junto con manitol y carbonato sódico adicional. Todos los excipientes necesarios para el relleno de la cápsula excepto el lubricante estuvieron presentes en la etapa de granulado. El granulado resultante se secó de una manera convencional y se pasó a través de una criba de tamaño adecuado. Los gránulos secos se mezclaron bien con estearil-fumarato sódico y la mezcla obtenida se relleno en cápsulas. Las cápsulas contenían cantidades adecuadas del ingrediente activo.

Ejemplo 9

Descripción de la Fabricación

10 Se preparó una formulación farmacéutica según la presente invención, en forma de cápsulas, que tiene la siguiente composición:

Granulado 0,18%		
Excipientes sólidos	Compuesto B de calcio <sup>1</sup>	0,19%
	Manitol	65,0%
	Celulosa microcristalina	32,0%
Fluido de granulado	Acetato de calcio	3,00%
	Agua (50,0% de excipientes sólidos)	na <sup>2</sup>

<sup>1</sup> El compuesto dado arriba puede reemplazarse con otro compuesto de la presente invención.

<sup>2</sup> El agua se elimina durante el secado.

15 Se preparó una premezcla de compuesto B de calcio, manitol y celulosa microcristalina. La premezcla se granuló en húmedo con una disolución de acetato de calcio acuoso. Todos los excipientes necesarios para el relleno de la cápsula estuvieron presentes en la etapa de granulado. El granulado resultante se secó de una manera convencional y se pasó a través de una criba de tamaño adecuado. Los gránulos secos se rellenaron en cápsulas. Las cápsulas contenían cantidades adecuadas del ingrediente activo.

Ejemplo 10

20 Descripción de la Fabricación

Se preparó una formulación farmacéutica según la presente invención, en forma de comprimidos, que tiene la siguiente composición:

Granulado 0,19%		
Excipientes sólidos	Manitol	30,0%
	Almidón pregelatinizado	66,8%
	Carbonato sódico	2,84%
Fluido de granulado	Compuesto A de sodio <sup>1</sup>	0,20%
	Carbonato sódico	0,20%

Agua (35,8% de excipientes sólidos) na<sup>2</sup>

Comprimidos

Compuesto A de sodio Granulado 0,19% 93,1%

Estearil-fumarato sódico 0,94%

Suspensión de recubrimiento

Opadry 03B28796 Blanco 6,00%

<sup>1</sup> El compuesto dado arriba puede reemplazarse con otro compuesto de la presente invención.

<sup>2</sup> El agua se elimina durante el secado.

5 El compuesto A de sodio se disolvió en carbonato sódico acuoso y se granuló en húmedo junto con manitol, almidón pregelatinizado y carbonato sódico adicional. Todos los excipientes necesarios para la formación de comprimidos excepto el lubricante estuvieron presentes en la etapa de granulado. El granulado resultante se secó de una manera convencional y se pasó a través de una criba de tamaño adecuado. Los gránulos secos se mezclaron bien con estearil-fumarato sódico y la mezcla obtenida se comprimió a comprimidos. Los comprimidos se recubrieron con una película de Opadry 03B28796 Blanco. Los comprimidos contenían cantidades adecuadas del ingrediente activo.

Ejemplo 11

10 Descripción de la Fabricación

Se preparó una formulación farmacéutica según la presente invención, en forma de comprimidos, que tiene la siguiente composición:

Granulado 0,18%		
Excipientes sólidos	Manitol	32,0%
	Celulosa microcristalina	65,8%
Fluido de granulado	Compuesto A de sodio <sup>1</sup>	0,20%
	Carbonato sódico	0,20%
	Carbonato de hidrógeno y sodio	1,80%
	Agua (50,0% de excipientes sólidos)	na <sup>2</sup>
Comprimidos		
	Compuesto A de sodio Granulado 0,18%	99,0%
	Estearil-fumarato sódico	1,00%

<sup>1</sup> El compuesto dado arriba puede reemplazarse con otro compuesto de la presente invención.

<sup>2</sup> El agua se elimina durante el secado.

15 El compuesto A de sodio se disolvió en disolución acuosa de una mezcla de carbonato sódico/carbonato de hidrógeno y sodio y se granuló en húmedo junto con el manitol y celulosa microcristalina. Todos los excipientes necesarios para la formación de comprimidos excepto el lubricante estuvieron presentes en la etapa de granulado. El granulado resultante se secó de una manera convencional y se pasó a través de una criba de tamaño adecuado. Los gránulos secos se mezclaron bien con estearil-fumarato sódico y la mezcla obtenida se comprimió a comprimidos.  
20 Los comprimidos contenían cantidades adecuadas del ingrediente activo.

Ejemplo 12Descripción de la Fabricación

Se preparó una formulación farmacéutica según la presente invención, en forma de comprimidos, que tiene la siguiente composición:

Granulado 0,18%		
Excipientes sólidos	Manitol	48,5%
	Dihidrato de sulfato de calcio	48,3%
	Carbonato sódico	3,02%
Fluido de granulado	Compuesto A de sodio <sup>1</sup>	0,19%
	Carbonato sódico	0,01%
	Agua (6,7% de excipientes sólidos)	na <sup>2</sup>
Comprimidos		
	Compuesto A de sodio Granulado 0,18%	99,0%
	Estearil-fumarato sódico	1,00%

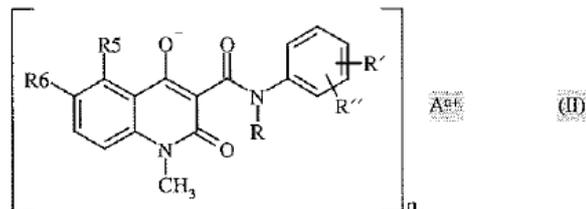
5 <sup>1</sup> El compuesto dado arriba puede reemplazarse con otro compuesto de la presente invención.

<sup>2</sup> El agua se elimina durante el secado.

10 El compuesto A de sodio se disolvió en disolución de carbonato sódico acuoso y se granuló en húmedo junto con manitol, dihidrato de sulfato de calcio y carbonato sódico adicional. Todos los excipientes necesarios para la formación de comprimidos excepto el lubricante estuvieron presentes en la etapa de granulado y el gránulo resultante se secó de una manera convencional. Los gránulos secos se mezclaron bien con estearil-fumarato sódico y la mezcla obtenida se comprimió a comprimidos. Los comprimidos contenían cantidades adecuadas del ingrediente activo.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida estable que consiste esencialmente en una cantidad eficaz de una sal de fórmula (II)



5 en donde

n es un número entero de 1, 2 o 3;

A<sup>n+</sup> es un catión metálico mono o multivalente seleccionado de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup> y Fe<sup>3+</sup>;

R es un alquilo o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico;

10 R<sub>5</sub> es un alquilo o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tio cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno; o

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tomados juntos son metilendioxi;

15 R' es hidrógeno, un alquilo o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, un alcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro;

un componente de reacción alcalina que mantiene el pH preferiblemente por encima de 8, o una sal con un catión metálico divalente; y

al menos un excipiente farmacéutico;

20 en donde dicha sal de fórmula (II) es esencialmente estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de al menos 3 años.

2. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en donde la sal de fórmula (II) es una sal de litio o calcio de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida o una sal de litio, calcio o zinc de N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolincarboxamida.

25 3. La composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal de fórmula (II) está presente en una cantidad de 0,01 a 10% en peso de la composición, preferiblemente 0,1 a 2% en peso de la composición.

4. La composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el componente de reacción alcalina se selecciona a partir de sales de sodio, potasio, calcio y aluminio de ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico y ácido fosfórico.

30 5. La composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el componente de reacción alcalina está presente en una cantidad de 0,1 a 99% en peso de la composición, preferiblemente de 1 a 20% en peso de la composición.

6. La composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la sal con un catión metálico divalente es acetato de calcio.

35 7. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en donde el acetato de calcio está presente en una cantidad de 1 a 10% en peso de la composición.

8. La composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el excipiente farmacéutico se selecciona a partir de vehículos sólidos en polvo, aglutinantes, disgregantes y agentes lubricantes.

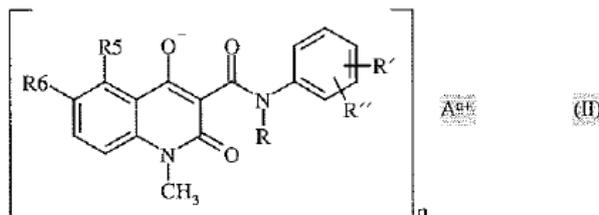
40 9. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 8, en donde los vehículos sólidos en polvo se seleccionan a partir de manitol, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno y calcio, sulfato de calcio y almidón.

10. La composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 8 o 9, en donde los aglutinantes se seleccionan a partir de polivinilpirrolidona, almidón e hidroxipropil-metilcelulosa.

11. La composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 8-10, en donde los disgregantes se seleccionan a partir de croscarmelosa sódica, glicolato de almidón y sodio y polivinilpirrolidona.

5 12. La composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde los agentes lubricantes se seleccionan a partir de estearato de magnesio, estearil-fumarato sódico, talco y aceite vegetal hidrogenado.

13. Un procedimiento para estabilizar una sal de fórmula (II)



10 en donde

n es 2;

$A^{n+}$  es  $Ca^{2+}$ ;

R es un alquilo o alquenoilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado o un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico,

15 R5 es un alquilo o alquenoilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  tio lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  tio cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  sulfínico lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  sulfínico cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R6 es hidrógeno; o

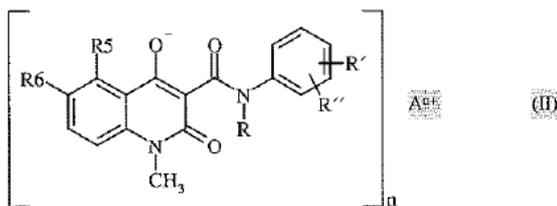
R5 y R6 tomados juntos son metilendioxi;

20 R' es hidrógeno, un alquilo o alquenoilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alcoxi  $C_1-C_4$  lineal o ramificado, un alcoxi  $C_3-C_4$  cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro;

25 pulverizando una disolución de acetato de calcio en una mezcla de una sal de calcio de fórmula (II) y al menos un excipiente farmacéutico, dando dicho procedimiento una sal de fórmula (II) que es esencialmente estable en una composición farmacéutica sólida durante el almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de al menos 3 años.

14. Un procedimiento para estabilizar una sal de fórmula (II)



en donde

n es un número entero de 2 o 3;

30  $A^{n+}$  es un catión metálico multivalente seleccionado de  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  y  $Fe^{3+}$ ;

R es un alquilo o alquenoilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado o un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico;

R5 es un alquilo o alquenido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tio cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R6 es hidrógeno, o

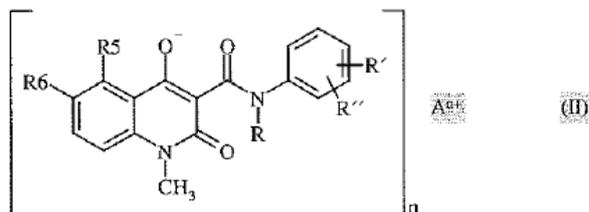
5 R5 y R6 tomados juntos son metilendioxi;

R' es hidrógeno, un alquilo o alquenido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alcoxí C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, un alcoxí C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro;

10 pulverizando una disolución de un componente de reacción alcalina en un excipiente farmacéutico o una mezcla de excipientes farmacéuticos, granulando a consistencia apropiada, secando el granulado así obtenido y mezclando el granulado seco con la sal de fórmula (II), dando dicho procedimiento una sal de fórmula (II) que es esencialmente estable en una composición farmacéutica sólida durante el almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de al menos 3 años.

15. Un procedimiento para estabilizar una sal de fórmula (II)



15

en donde

n es 1;

A<sup>n+</sup> es un catión metálico monovalente seleccionado de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>;

R es un alquilo o alquenido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado o un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico;

20 R5 es un alquilo o alquenido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tio lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tio cíclico, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico lineal o ramificado, un alquil C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sulfínico cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R6 es hidrógeno; o

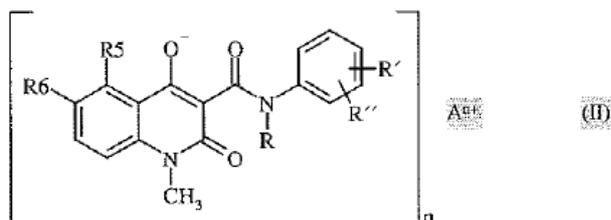
R5 o R6 tomados juntos son metilendioxi;

25 R' es hidrógeno, un alquilo o alquenido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, un alcoxí C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, un alcoxí C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro;

30 pulverizando una disolución de la sal de fórmula (II) y un componente de reacción alcalina en un excipiente farmacéutico o una mezcla de excipientes farmacéuticos, dando dicho procedimiento una sal de fórmula (II) que es esencialmente estable en una composición farmacéutica sólida durante el almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de al menos 3 años.

16. Un procedimiento para la preparación de una sal cristalina de fórmula (II)



en donde

n es un número entero de 2 o 3;

$A^{n+}$  es un catión metálico multivalente seleccionado de  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  y  $Fe^{3+}$ ;

R es un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado o un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico;

- 5 R5 es un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  tio lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  tio cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  sulfinilo lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  sulfinilo cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R6 es hidrógeno; o

R5 y R6 tomados juntos son metilendioxi;

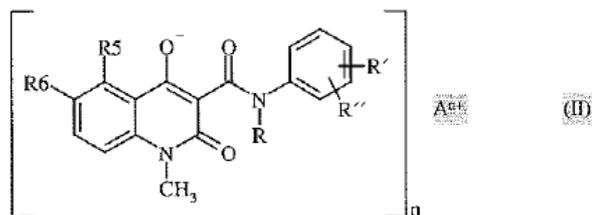
- 10 R' es hidrógeno, un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alcoxi  $C_1-C_4$  lineal o ramificado, un alcoxi  $C_3-C_4$  cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro;

15 haciendo reaccionar la forma neutra o la sal sódica de un derivado de 3-quinolincarboxamida con una sal que contiene el catión metálico multivalente en una fase líquida que consiste en agua y al menos un disolvente orgánico miscible en agua, en cuya fase líquida la sal de fórmula (II) es moderadamente soluble.

17. El procedimiento según la reivindicación 16, en donde la fase líquida es una mezcla de agua y etanol, que contiene de 10-95% de etanol.

18. Una sal cristalina de fórmula (II)



- 20 en donde

n es un número entero de 2 o 3;

$A^{n+}$  es un catión metálico multivalente seleccionado de  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  y  $Fe^{3+}$ ;

R es un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado o un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico;

- 25 R5 es un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  tio lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  tio cíclico, un alquil  $C_1-C_4$  sulfinilo lineal o ramificado, un alquil  $C_3-C_4$  sulfinilo cíclico, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R6 es hidrógeno; o

R5 y R6 tomados juntos son metilendioxi;

- 30 R' es hidrógeno, un alquilo o alquenilo  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, un alquilo  $C_3-C_4$  cíclico, un alcoxi  $C_1-C_4$  lineal o ramificado, un alcoxi  $C_3-C_4$  cíclico, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; y

R'' es hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R'' es flúor o cloro solo cuando R' sea flúor o cloro.