



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 421**

51 Int. Cl.:  
**C07D 475/04** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD  
DE PATENTE EUROPEA

T1

- 86 Número de solicitud europea: **05706514 .6**  
86 Fecha de presentación de la solicitud: **18.02.2005**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1716149**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

30 Prioridad: **20.02.2004 CH 285/04**

43 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

46 Fecha de publicación de la traducción de las  
reivindicaciones: **16.03.2007**

71 Solicitante/s: **CERBIOS-PHARMA S.A.**  
**Via Pian Scairolo, 6**  
**CH-6917 Barbengo, CH**

72 Inventor/es: **Giancarlo, Francese y**  
**Morosoli, Moreno**

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino.**

ES 2 267 421 T1

# ES 2 267 421 T1

## REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la preparación de ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino o de ácido (6S)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico amorfo, **caracterizado** porque al agua agitada, que tiene una temperatura de 2°C a 12°C, se añaden simultáneamente

- una solución acuosa de (6RS)- o (6S)-folinato de calcio, que tiene una temperatura de 40°C a 50°C y

10 - una solución acuosa de ácido clorhídrico o ácido acético,

de forma que en la mezcla obtenida se mantiene durante la adición de ambas soluciones nombradas por un lado la temperatura en un valor de 2°C a 12°C y por otro, el valor de pH en 2,5 a 3,5,

15 mediante filtración o centrifugación se aísla la sustancia sólida formada,

se lava esta sustancia sólida primero con agua fría y después con un disolvente orgánico acuoso, y

20 se obtiene la sustancia sólida lavada, concretamente el ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino o el ácido (6S)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico amorfo, secando a presión reducida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agua agitada al que se añaden simultáneamente las dos soluciones nombradas tiene una temperatura de 6°C a 10°C.

25 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque la solución acuosa de (6RS)-folinato de calcio tiene una concentración de 7,5% en peso a 8,5% en peso.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque la solución acuosa de (6S)-folinato de calcio tiene una concentración de 3,0% en peso a 3,7% en peso, preferentemente, de 3,5% en peso.

30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la solución acuosa de (6RS)- o (6S)-folinato de calcio tiene una temperatura de 46°C.

35 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la solución acuosa de ácido clorhídrico está a temperatura ambiente y tiene una concentración de 10% en peso a 20% en peso, preferentemente de 18% en peso.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque en la mezcla obtenida durante la adición simultánea de las dos soluciones nombradas se mantiene la temperatura en un valor de 6°C a 10°C.

40 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque en la mezcla obtenida durante la adición simultánea de las dos soluciones nombradas se mantiene el valor del pH en 2,8 a 3,2.

45 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque después de llevar a cabo la adición simultánea de las dos soluciones nombradas la mezcla obtenida se agita todavía durante 1 hora a una temperatura de 6°C a 10°C.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque

50 - en el caso del uso de (6RS)-folinato de calcio como material de partida después de lavar con agua fría la sustancia sólida cristalina formada se lava con una mezcla 9:1 (v/v) de acetona y agua y porque

- en el caso del uso de (6S)-folinato de calcio como material de partida después de lavar con agua fría la sustancia sólida amorfa formada se lava con una mezcla 94:6 (v/v) de etanol y agua.

55 11. Ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino y ácido (6S)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico amorfo.

60 12. Ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino y ácido (6S)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico amorfo según la reivindicación 11, **caracterizados** porque estos dos compuestos se preparan según el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10.

65 13. Uso del ácido (6RS)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico cristalino o (6S)-N(5)-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico amorfo para la preparación de una solución acuosa de la sal de sodio o de potasio del ácido (6RS)- o (6S)-folínico.

14. Procedimiento para la preparación de una solución concentrada, estable en particular una solución inyectable o para infusión, a partir de la sal de sodio o de potasio del ácido (6RS)- o (6S)-folínico **caracterizado** porque se

## ES 2 267 421 T1

suspende el ácido (6RS)-folínico cristalino o el ácido (6S)-folínico amorfo en agua desgasificada y aceptable para la preparación de soluciones inyectables o para infusión, a temperatura ambiente y en atmósfera de gas inerte, después se añade en porciones una solución acuosa de hidróxido, bicarbonato o carbonato de sodio o de potasio hasta que se haya formado una solución transparente que respectivamente presenta el valor de pH deseado; se somete la solución obtenida a una esterilización por filtración, y se envasa la solución estéril obtenida en viales o en ampollas en una atmósfera de gas inerte.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el ácido (6RS)-folínico cristalino o el ácido (6S)-folínico amorfo se preparan según el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 15, **caracterizado** porque la solución transparente nombrada contiene de 2% en peso a 15% en peso, en particular, de 2% en peso a 6% en peso, preferentemente, 5% en peso, de (6RS)-folinato de sodio o (6S)-folinato de sodio, o de (6RS)-folinato de potasio o (6S)-folinato de potasio.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 16, **caracterizado** porque la solución transparente nombrada presenta un valor de pH en el intervalo de 7,5 a 8,5, en particular, de 7,9 a 8,1, preferentemente, de 8,0.

18. Solución concentrada, estable, en particular una solución inyectable o para infusión, **caracterizada** porque, además de agua, respectivamente o bien, contiene (6S)-folinato de sodio o (6S)-folinato de potasio.

19. Solución según la reivindicación 18, **caracterizada** porque se prepara según el procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 17.

20. Solución según una de las reivindicaciones 18 a 19, **caracterizada** porque contiene de 2% en peso a 15% en peso, en particular, de 2% en peso a 6% en peso, preferentemente, 5% en peso, de (6S)-folinato de sodio o (6S)-folinato de potasio.

21. Solución según una de las reivindicaciones 18 a 20, **caracterizada** porque presenta un valor de pH en el intervalo de 7,5 a 8,5, en particular de 7,9 a 8,1, preferentemente de 8,0.

22. Solución según una de las reivindicaciones 18 a 21, **caracterizada** porque no contiene ni un agente estabilizante ni un agente formador de complejos.

23. Solución según una de las reivindicaciones 18 a 22, **caracterizada** porque se envasa en viales o en ampollas, que en su espacio interno tienen una atmósfera de gas inerte, en particular una atmósfera de nitrógeno.

24. Viales o ampollas, **caracterizados** porque en ellos se envasa una solución concentrada, estable según una de las reivindicaciones 18 a 23.

25. Uso de la solución según una de las reivindicaciones 18 a 23 para la preparación de un medicamento para la asistencia -agente de socorro- después del tratamiento con altas dosis de metotrexato.

26. Uso de la solución según una de las reivindicaciones 18 a 23 para la preparación de un medicamento que se combina con 5-fluorouracilo.

27. Uso de la solución según una de las reivindicaciones 18 a 23 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de anemias megaloblásticas y de la deficiencia de dihidropteridinreductasa.