



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 197**

51 Int. Cl.:  
**C07D 475/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 39/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09178426 .4**  
96 Fecha de presentación : **08.04.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2189459**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Sal cristalina estable del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.**

30 Prioridad: **15.04.1999 CH 695/99**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.04.2011**

73 Titular/es: **MERCK EPROVA AG.**  
**Im Laternenacker 5**  
**8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es: **Müller, Hans Rudolf;**  
**Egger, Thomas y**  
**Moser, Rudolf**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 357 197 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 cristalina estable del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico**Memoria descriptiva**

5 El invento se refiere a la sal de calcio cristalina del ácido N-[4-[[[2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-5-metil-(6S)-pteridinil]metil]amino]benzoil]-L-glutámico (que se denomina en lo sucesivo ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del tipo II), a su utilización, así como a un procedimiento para su preparación.

10 Los tetrahidrofolatos se utilizan predominantemente en forma del ácido 5-formil-tetrahidrofólico y sus sales (leucovorina) o del ácido 5-metil-tetrahidrofólico y sus sales, para el tratamiento de la anemia megaloblástica del ácido fólico, como antídoto para el refuerzo de la compatibilidad de agentes antagonistas del ácido fólico, especialmente de aminopterina y metotrexato, en la terapia del cáncer (en inglés "antifolate rescue" = rescate antifolato), para el refuerzo del efecto terapéutico de pirimidinas fluoradas y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis y artritis reumática, para el refuerzo de la compatibilidad de determinados agentes antiparasitarios, por ejemplo el trimetoprima-sulfametozol, así como para la disminución de la toxicidad de los didesaza-tetrahidrofolatos en la quimioterapia. El ácido 5-metil-tetrahidrofólico se emplea especialmente como medicamento y como sustancia de complemento nutritivo, como preparado vitamínico, para la prevención de defectos del tubo neural, para el tratamiento de enfermedades depresivas y para la influencia sobre el nivel de homocisteína.

20 El ácido 5-metil-tetrahidrofólico y sus sales son extremadamente inestables, llamando la atención en particular la alta sensibilidad frente a la oxidación [véase acerca de ello también la cita de A.L. Fitzhugh, Pteridines (pteridinas) 4(4), 187-191 (1993)] y por lo tanto son difíciles de preparar en una pureza aceptable para una sustancia activa farmacéutica o para una sustancia de complemento nutritivo.

25 Para superar la inestabilidad del ácido 5-metil-tetrahidrofólico se usaron diferentes métodos, tales como una exclusión lo más completa que sea posible del oxígeno o la adición de agentes protectores contra la oxidación, tales como ácido ascórbico o L-glutación reducido. Sin embargo, una exclusión completa del oxígeno, en el caso de la utilización, es apenas realizable, y cuando lo es, sólo con un gran gasto, y la adición de agentes protectores contra la oxidación tampoco es siempre posible. Por consiguiente, hasta ahora todavía no se pudo encontrar ningún procedimiento técnicamente realizable, que sea apropiado para la preparación de sales de calcio suficientemente estables del ácido 5-metil-tetrahidrofólico con una alta pureza.

30 En el documento de solicitud de patente europea EP-A-0 455 013 se describe la preparación de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Un repaso de la preparación, descrita en el Ejemplo 3, de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico a partir de la sal de ciclohexilamonio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico ha conducido a un producto amorfo.

35 En el documento EP-A-0 539 987 se menciona la cristalización de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6R,S)-tetrahidrofólico. El repaso del ejemplo indicado para la preparación de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6R,S)-tetrahidrofólico a partir de la sal de sodio del ácido 5-metil-(6R,S)-tetrahidrofólico ha proporcionado un producto cristalino. Por el contrario, una sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, preparada en un Ejemplo comparativo a partir de la sal de sodio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico en las mismas condiciones, ha conducido a un producto amorfo.

40 A partir del Ejemplo 6 del documento EP-A-0 773 221, es conocido que la sal de calcio del ácido (6S)-tetrahidrofólico se separa por cristalización desde una solución después de agitar durante dos horas a 85°C.

En el documento de publicación de solicitud de patente alemana DE OS 28 07 393 se describe la preparación del ácido 5-metil-(6R,S)-tetrahidrofólico y sus sales. Un repaso de la preparación de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6R,S)-tetrahidrofólico, descrita en los Ejemplos 1 y 7, ha conducido a unos productos amorfos.

45 El documento EP-A-0 682 026 describe la cristalización fraccionada del ácido (6R,S)-tetrahidrofólico a unos valores preferidos del pH situados entre 3,5 y 6,5 para el aislamiento del ácido (6S)-tetrahidrofólico, o respectivamente situados entre 2 y 5,5 para el aislamiento del ácido (6R)-tetrahidrofólico.

En el documento EP-A-0 535 710 se divulga la preparación de la sal de calcio del ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico.

50 En el documento EP-A-0 348 641 se describe la preparación de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Un repaso de la preparación, que se describe en el Ejemplo 2.4, de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico ha conducido a un producto amorfo.

El documento EP-A-0 495 204 reivindica un procedimiento para la preparación de sales por adición con ácidos sulfónicos y con ácido sulfúrico del ácido tetrahidrofólico.

55 El documento EP-A-0 537 492 se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de ácidos sulfónicos y de ácido sulfúrico del ácido 5,10-metilen-tetrahidrofólico.

Finalmente, se encontró, de modo sorprendente, que la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se puede obtener con una alta pureza química y una excelente estabilidad, haciendo cristalizar la sal a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico de la solución a una temperatura de por encima de 60°C. La sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, obtenida de este modo, es estable de una manera prácticamente ilimitada a la temperatura ambiente. Es apropiada como parte componente o como material de partida para la preparación de formas medicamentosas o de sustancias de complemento nutritivo.

Es objeto del invento, por consiguiente, una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. La sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico presenta una pureza > 98%, hasta ahora jamás alcanzada, en común con una estabilidad de > 98 %, hasta ahora jamás alcanzada, en relación con el valor de partida después de un almacenamiento durante 6 meses bajo aire a 25°C y con una humedad relativa del aire de 60 %. La sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se presenta en la modificación cristalina del tipo II y muestra, en el caso de mediciones de la difracción de rayos X en polvo, unas nítidas bandas (véanse acerca de esto la Figura 2 y la Figura 7). Unos valores de 2 Theta seleccionados para la modificación cristalina están situados en 5,3, 6,9, 18,7 y 21,1 (del tipo II). La sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico puede presentarse todavía en otras modificaciones cristalinas (del tipo I, del tipo III y del tipo IV) (véanse acerca de esto las Figuras 1, 3, 4, 6, 8 y 9). Unos valores de 2 Theta seleccionados para estas modificaciones cristalinas están situados en 6,5, 13,3, 16,8 y 20,1 (del tipo I); o respectivamente en 6,8, 10,2, 15,4 y 22,5 (del tipo III), o respectivamente en 6,6, 15,9, 20,2 y 22,5 (del tipo IV). La sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico tiene un contenido de agua de cristalización de por lo menos 1 equivalente de agua por 1 equivalente de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Así, la modificación del tipo I contiene típicamente  $\geq 3$  equivalentes de agua, la modificación del tipo II contiene típicamente  $\leq 2$  equivalentes de agua y las modificaciones del tipo III y del tipo IV contienen típicamente  $\leq 3$  equivalentes de agua.

Otro objeto del invento es el procedimiento para la preparación de la sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del tipo II, que está caracterizado porque la sal se cristaliza a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura por encima de 60°C, especialmente por encima de 85°C.

Como medio polar se adecuan, sobre todo, agua o una mezcla de agua y de un disolvente orgánico miscible con agua, tal como alcoholes solubles en agua, p.ej. metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, etilenglicol, un ácido carboxílico alifático inferior soluble en agua, p.ej. ácido fórmico, ácido acético o ácido láctico, o amidas solubles en agua, p.ej. formamida, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, 1-metil-pirrolidona, 2-metil-pirrolidona o 2-piperidona. No existe ninguna restricción especial en lo que se refiere a la índole del disolvente empleado y de la relación de mezclado, la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico tiene una solubilidad más baja que la correspondiente forma amorfa.

La cristalización se lleva a cabo de manera preferida a partir de soluciones. La cristalización a partir de una suspensión es, sin embargo, asimismo posible.

Mediante otros tratamientos térmicos adicionales a unas temperaturas de por encima de 60°C bajo una humedad controlada del aire, se pueden transformar unas en otras las diferentes modificaciones cristalinas. Así, la del tipo I, preparada mediante una cristalización a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura por encima de 60°C, se puede transformar mediante una desecación en vacío a 70°C en el tipo II, mediante un tratamiento térmico a una temperatura de por encima de 90°C en el tipo III, y mediante un tratamiento térmico a una temperatura por encima de 95°C en el tipo IV. El tipo II se puede convertir de retorno en el tipo I mediante tratamiento con agua en una cámara húmeda a 90°C.

La cristalización de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se efectúa espontáneamente o mediante inoculación con la sal cristalina.

Como material de partida de la cristalización, es apropiado preferiblemente el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico puro, amorfo o cristalino.

Mediante el empleo del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico ópticamente puro, amorfo o parcialmente cristalino, o de su sal de calcio como material de partida para la cristalización, se obtiene mediante el procedimiento descrito en lo esencial la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, con una pureza hasta ahora jamás alcanzada, juntamente con una estabilidad hasta ahora jamás alcanzada.

El invento se refiere también a la utilización de la sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del tipo II como parte componente para la preparación de medicamentos o sustancias de complemento nutritivo o para la preparación de otros derivados de ácidos tetrahidrofólicos, puesto que la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, a causa de su excelente estabilidad en forma sólida, mantiene de manera prácticamente ilimitada en el tiempo una calidad constante muy buena. Asimismo el invento se refiere también a unas formulaciones que contienen una sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del tipo II. La preparación de las formulaciones se efectúa de acuerdo con procedimientos conocidos. El uso se efectúa análogamente al uso de sustancias conocidas, procedentes del sector de los tetrahidrofolatos, tales como p.ej. el ácido 5-formil-tetrahidrofólico (leucovorina).

La presente memoria descriptiva hace posible a un experto en la especialidad usar de manera amplia el invento. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos han de entenderse solamente para la explicación de posibles variantes y por consiguiente de ninguna manera en un sentido restrictivo.

5 Todas las temperaturas mencionadas en los siguientes Ejemplos están indicadas en grados Celsius. Donde no se señale otra cosa distinta, los datos de contenido se exponen como % en peso.

#### Ejemplos para la ilustración del invento

El contenido de la sal del ácido 5-metil-tetrahidrofólico, que se indica en los Ejemplos, se determinó en cada caso con una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) y se indicó en % de área de superficie, el contenido de agua se determinó a través de un método de Karl Fischer.

#### 10 Ejemplo 1 [Estabilidades]

Para la determinación de las estabilidades de las sales cristalinas del ácido 5-metil-tetrahidrofólico, las sustancias se almacenaron bajo aire juntamente con muestras comparativas a 25°C y con una humedad relativa de 60 %. A intervalos periódicos se midió el contenido remanente de la sal del ácido 5-metil-tetrahidrofólico y se indicó en comparación con el valor de partida.

	Tiempo de carga en 0 3 6 12 18 88 meses					
	0	3	6	12	18	88
Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico	100 %	98,6 %	98,7 %	99,1 %	99,0 %	97,8 %
Sal de calcio amorfa del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico	100 %			84,2 %		

15 Las sales cristalinas del ácido 5-metil-tetrahidrofólico son, incluso después de un prolongado período de tiempo de carga, todavía de color muy claro. Al contrario de esto, las muestras amorfas se descoloran rápidamente de una manera muy intensa.

#### Ejemplo 2 [Diagramas de rayos X en polvo]

20 Para la caracterización de las propiedades estructurales (modificaciones cristalinas) del ácido 5-metil-tetrahidrofólico se registraron de estas sustancias unos diagramas de rayos X en polvo (espectros de difracción).

Las sales cristalinas del ácido 5-metil-tetrahidrofólico proporcionan unos espectros bien resueltos con unas bandas nítidas y un fondo bajo. Los espectros apuntan a la existencia de altas proporciones cristalinas.

25 Ejemplos de espectros se pueden ver en la Figura 1 (tipo I), la Figura 2 (tipo II), la Figura 3 (tipo III) y la Figura 4 (tipo IV), o respectivamente en la Figura 6 (tipo I), la Figura 7 (tipo II), la Figura 8 (tipo III) y la Figura 9 (tipo IV). Como comparación, se registró asimismo un espectro de una muestra amorfa en condiciones análogas y se expuso en la Figura 5 (amorfa).

A continuación, se enumeran valores seleccionados de 2 Theta para las diferentes modificaciones cristalinas de la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico:

30

Tipo	Valores de 2 Theta seleccionados
Tipo I	6,5, 13,3, 16,8 y 20,1
Tipo II	5,3, 6,9, 18,7 y 21,1
Tipo III	6,8, 10,2, 15,4 y 22,5
Tipo IV	6,6, 15,9, 20,2 y 22,5

#### Ejemplo 3 [Solubilidades]

La solubilidad de la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico está registrada en la siguiente Tabla:

35

Tipo	Solubilidad a 20°C en	
	NaCl al 0,9 %	agua
Tipo I	1,6 %	1,1 %
Tipo II	5,8 %	3,8 %
Tipo III	1,5 %	1,0 %

#### Ejemplo 4 [Sal de calcio amorfa del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico] (de referencia)

5 7,5 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se incorporan, mediando introducción de N<sub>2</sub> a la temperatura ambiente, en 75 ml de agua y se ajustan a un pH de 12 con una solución al 30 % de hidróxido de sodio. La solución transparente, obtenida de esta manera, se ajusta a un pH de 7,5 con ácido clorhídrico al 37 % y se mezcla con una solución de 7,15 g de cloruro de calcio·6H<sub>2</sub>O en 11,7 ml de agua. La suspensión de color blanco resultante se filtra con succión a la temperatura ambiente, después de haber extraído por agitación durante 5 horas, se sobrelava con agua y se seca en vacío a 45°C.

10 Se obtienen 5,8 g de la sal de calcio amorfa de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico con un contenido de 98,0 % y una proporción de 6S de 99,6 %.

Tampoco después del tratamiento de esta sustancia a 60°C en la cámara húmeda, se pueden determinar porciones cristalinas ni en el microscopio de polarización ni en una medición de la difracción de rayos X.

#### Ejemplo 5 [Tipo I] (de referencia)

15 130 kg de agua se disponen previamente y se introducen 12,8 kg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. El valor del pH se ajusta, con aproximadamente 9,1 kg de NaOH al 30 %, a 11,6, y luego, con aproximadamente 1,9 kg de ácido clorhídrico al 37 %, a 7,6. A la solución transparente se le añade una suspensión que contiene 0,3 kg de carbón y 0,3 kg de Cellflock, se filtra y se sobrelava con 13 l de agua. El material filtrado se mezcla con una solución que contiene 8,3 kg de cloruro de calcio·2H<sub>2</sub>O, se calienta a 90°C y se agita durante 30 minutos. El producto se separa por filtración en caliente y se sobrelava con 2 x 20 kg de agua. El producto bruto húmedo, obtenido de esta manera, se suspende en 115 l de agua, se calienta a 90°C, inmediatamente se separa por filtración en caliente, se sobrelava con 2 x 20 kg de agua y se seca en vacío a 40°C.

20 Se obtienen 11,6 kg de una sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo I) con una pureza de 99,0 % y con un contenido de agua de 14,5 %.

#### Ejemplo 6 [Tipo I] (de referencia)

25 Se disponen previamente 1.600 ml de agua y se introducen 194 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. El valor del pH se ajusta, con aproximadamente 80 ml de una solución al 30 % de NaOH, a 7,0. A la solución transparente se le añade una suspensión que contiene 20 g de carbón y 20 g de Cellflock en 190 ml de agua, se filtra y se sobrelava con agua. El material filtrado se mezcla con una solución 5,5 M de cloruro de calcio, se calienta a 90°C y se agita durante 60 minutos. El producto se separa por filtración en caliente y se sobrelava con agua y se seca en vacío a 45°C.

30 Se obtienen 156,2 g de la sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo I) con una pureza de 99,7 % y una proporción de 6S de 99,9 %.

#### Ejemplo 7 [Tipo I y transformación en el tipo II]

35 Se disponen previamente 554 g de agua y se introducen 53,1 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. El valor del pH se ajusta, con una solución al 30 % de NaOH, a 7,5. A la solución transparente se le añaden 1,3 g de carbón, 1,3 g de Cellflock y 19,5 g de agua. La suspensión se filtra y se sobrelava con 55 ml de agua. El material filtrado se mezcla con una solución de 52,0 g de cloruro de calcio·6H<sub>2</sub>O en 84,6 g de agua, se calienta a 90°C y se inocula con 100 mg de la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Después de haberse efectuado la cristalización, el producto se separa por filtración en caliente a 90°C y se sobrelava con 2 x 103 g de agua. El producto bruto húmedo, obtenido de esta manera, se suspende en 480 ml de agua, se calienta a 90°C, inmediatamente se separa por filtración en caliente, se sobrelava de una manera análoga a como antes se ha descrito y se seca a 45°C en vacío.

40 Se obtienen 47,5 g de la sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo I) con una pureza de 98,8 % y un contenido de agua de 12,2 %.

45 Mediante una desecación a 70°C en vacío durante 30 minutos, esta modificación del tipo I se puede transformar en la modificación del tipo II con un contenido de agua de 5,0 %.

**Ejemplo 8 [Tipo III] (de referencia)**

15,8 g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se calientan a 95°C en 140 ml de agua mediando introducción de N<sub>2</sub>, después de 30 minutos a 95°C la suspensión de color blanco se filtra con succión en caliente, se sobrelava con agua y se seca en vacío a 35°C.

5 Se obtienen 14,0 g de la sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo III) con un contenido de 98,9 % y una proporción de 6S de 99,9 %.

**Ejemplo 9 [Tipo IV] (de referencia)**

10 20,0 g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se calientan a 100°C en 180 ml de agua mediando introducción de N<sub>2</sub>, después de 30 minutos a 100°C la suspensión de color blanco se filtra con succión en caliente, se sobrelava con agua y se seca en vacío a 25°C.

Se obtienen 16,9 g de la sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo IV) con un contenido de 98,3 % y un contenido de agua de 9,9 %.

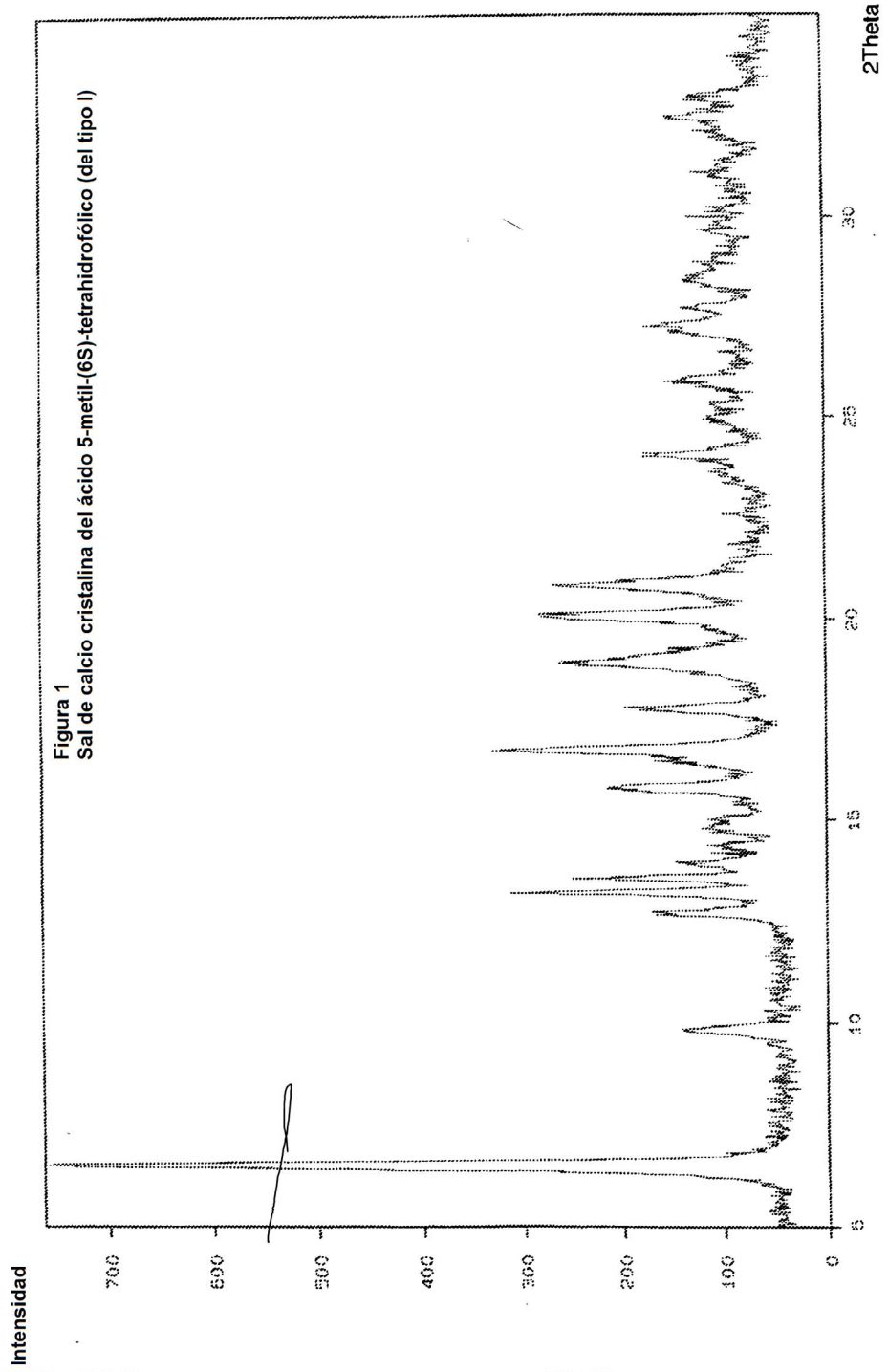
Por desecación a 65°C en vacío, el contenido de agua de este producto se puede reducir a 5,5 %, sin que en tal caso se obtenga otra modificación cristalina distinta.

**REIVINDICACIONES**

1. Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico con unos valores de 2 Theta de 5,3, 6,9, 18,7 y 21,1.
- 5 2. Procedimiento para la preparación de la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** una sal cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se cristaliza a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura de por encima de 60°C y, mediante un tratamiento térmico adicional a una temperatura de por encima de 60°C bajo una humedad controlada del aire, se transforma en la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 3. Procedimiento para la preparación de la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** una sal cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se cristaliza a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura por encima de 85°C y, mediante un tratamiento térmico adicional a una temperatura por encima de 60°C bajo una humedad controlada del aire, se transforma en la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de una solución.
- 5 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de una suspensión.
- 20 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de agua o de una mezcla de agua y de un disolvente orgánico miscible con agua.
7. Utilización de las sales cristalinas de acuerdo la reivindicación 1 como componente para la preparación de medicamentos o como sustancia de complemento nutritivo.
8. Formulaciones que contienen sales cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1.

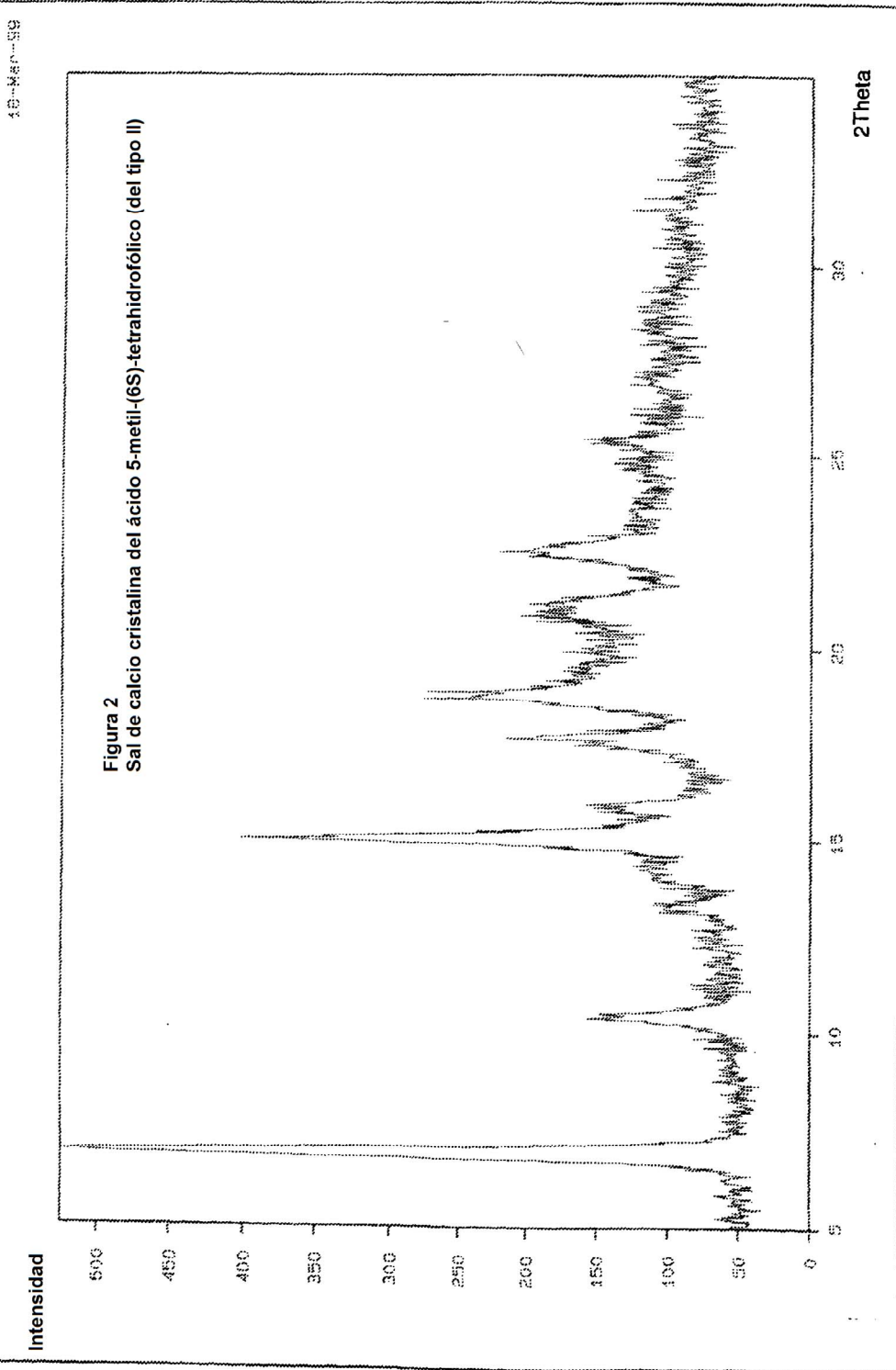
Sistema de difracción de rayos X en polvo STOE

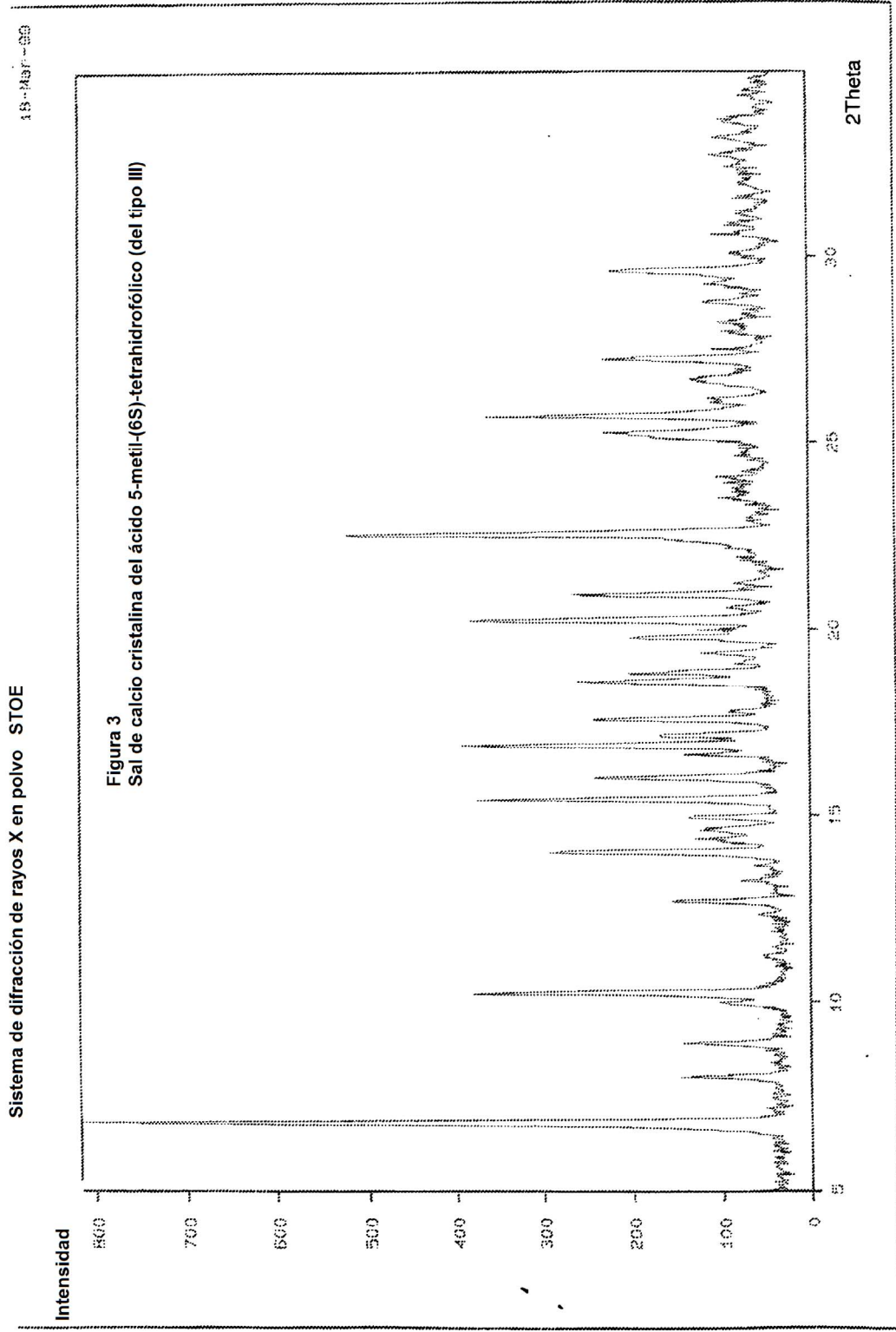
18-Mar-2005





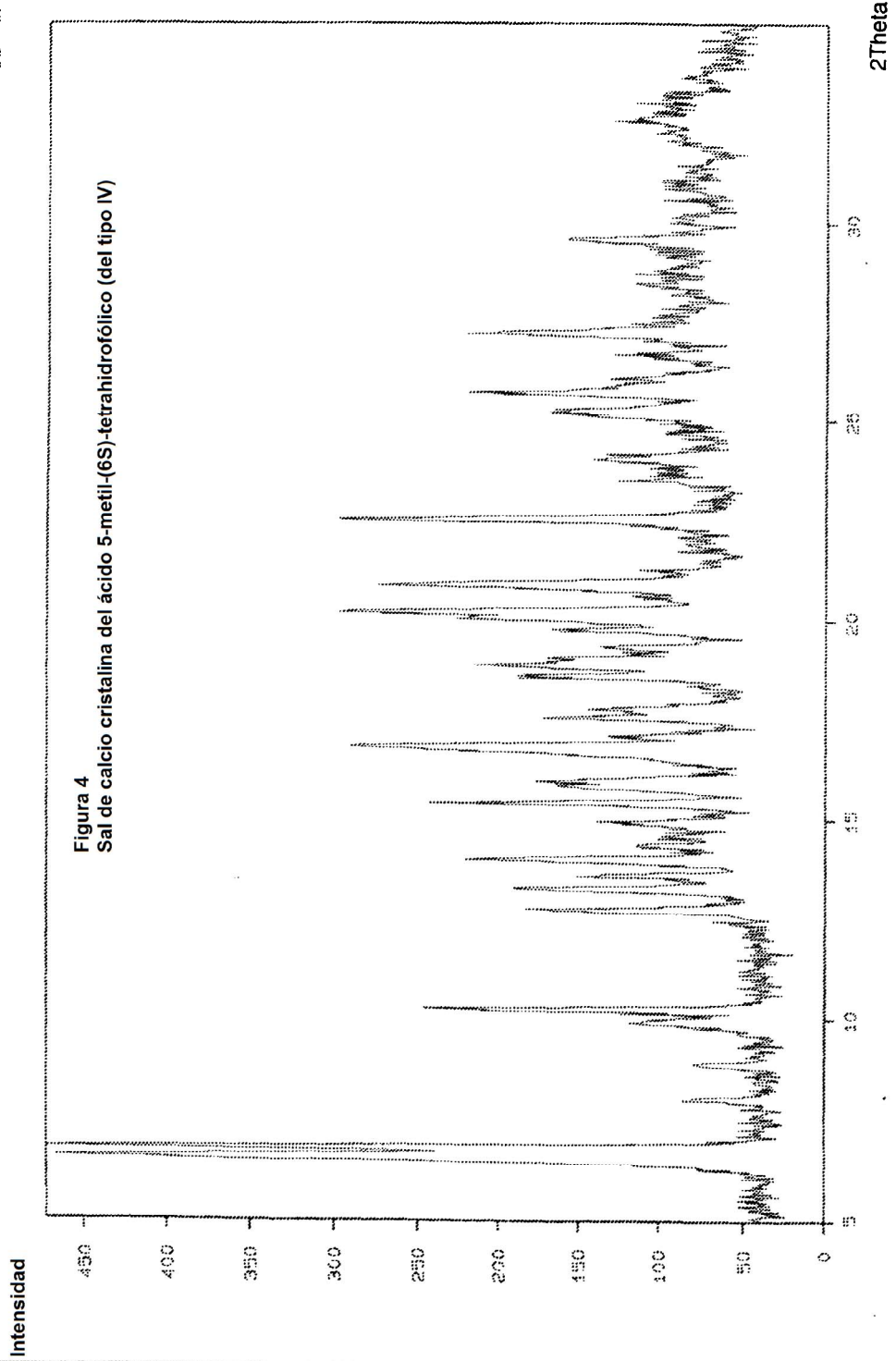
Sistema de difracción de rayos X en polvo STOE





Sistema de difracción de rayos X en polvo STOE

18-1881-93



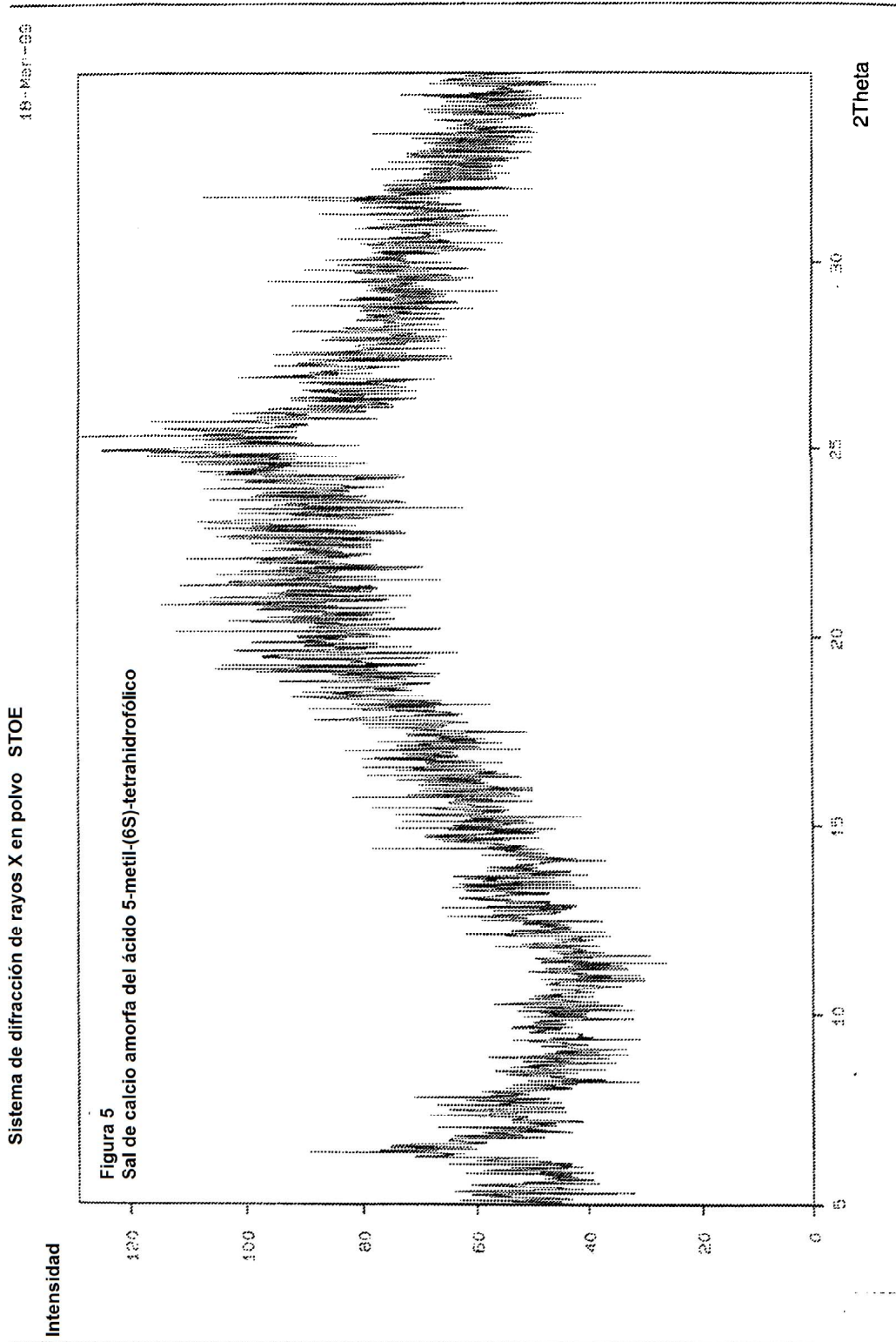


Figura 6

Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo I)

Difractómetro: De transmisión

5 Monocromador: Ge doblado (111)

Longitud de onda: 1.540598 Cu

Detector: Detector lineal sensible al sitio

Modalidad de

Exploración Debye-Scherrer / Detector sensible al sitio movido / Omega fijado

10 2 Theta exploración

Parámetro de búsqueda de picos: Semianchura esperada 150

Umbral de significancia: 2.5

Umbral de alturas de picos 10

15 Lista de picos [Zona 1 :2 Theta = 5.000 34.980 020 I<sub>max</sub> = 765]

2θ	d	hkl	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
13.474600	6.59344	100.0	765	.2000				
13.976750	6.24200	10.0	140	.1600				
14.436000	6.09200	20.0	160	.1600				
14.852407	5.95200	30.0	200	.0800				
15.227000	5.81600	40.0	200	.1000				
15.563000	5.68000	50.0	140	.0800				
15.860000	5.54000	60.0	100	.0400				
16.120000	5.40000	70.0	117	.1200				
16.350000	5.26000	80.0	200	.0200				
16.550000	5.12000	90.0	10.0	.1127				
16.720000	4.98000	100.0	201	.1000				
16.870000	4.84000	110.0	175	.1800				
17.000000	4.70000	120.0	247	.0800				
17.110000	4.56000	130.0	260	.0800				
17.200000	4.42000	140.0	200	.0400				
17.280000	4.28000	150.0	100	.0400				
17.350000	4.14000	160.0	100	.1400				
17.410000	4.00000	170.0	110	.1000				
17.460000	3.86000	180.0	100	.1400				
17.500000	3.72000	190.0	167	.0800				
17.530000	3.58000	200.0	100	.1400				
17.560000	3.44000	210.0	100	.0800				
17.590000	3.30000	220.0	100	.0800				
17.620000	3.16000	230.0	100	.0800				
17.650000	3.02000	240.0	100	.0800				
17.680000	2.88000	250.0	100	.0800				
17.710000	2.74000	260.0	100	.0800				
17.740000	2.60000	270.0	100	.0800				
17.770000	2.46000	280.0	100	.0800				
17.800000	2.32000	290.0	100	.0800				
17.830000	2.18000	300.0	100	.0800				
17.860000	2.04000	310.0	100	.0800				
17.890000	1.90000	320.0	100	.0800				
17.920000	1.76000	330.0	100	.0800				
17.950000	1.62000	340.0	100	.0800				
17.980000	1.48000	350.0	100	.0800				
18.010000	1.34000	360.0	100	.0800				
18.040000	1.20000	370.0	100	.0800				
18.070000	1.06000	380.0	100	.0800				
18.100000	0.92000	390.0	100	.0800				
18.130000	0.78000	400.0	100	.0800				
18.160000	0.64000	410.0	100	.0800				
18.190000	0.50000	420.0	100	.0800				
18.220000	0.36000	430.0	100	.0800				
18.250000	0.22000	440.0	100	.0800				
18.280000	0.08000	450.0	100	.0800				

Figura 7

Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo II)

Difractómetro: De transmisión

Monocromador: Ge doblado (111)

Longitud de onda: 1.540598 Cu

5 Detector: Detector lineal sensible al sitio

Modalidad de

Exploración Debye-Scherrer / Detector sensible al sitio movido / Omega fijado

2 Theta exploración

Parámetro de búsqueda de picos: Semianchura esperada 150

10 Umbral de significancia: 2.5

Umbral de alturas de picos 10

Lista de picos [Zona 1 :2 Theta = 5.000 34.980 020 lmax = 526]

h	k	l	d	2Theta	I (rel)	I (abs)	FWHM
			12.710530	6.9434	100.0	517	.2600
			8.509058	10.3991	29.4	150	.1400
			6.631466	13.3409	19.6	101	.1200
			5.683504	16.0461	71.2	365	.2200
			5.580029	16.8696	27.8	144	.0800
			5.010998	17.6854	42.6	220	.1400
			4.730443	18.7434	53.6	277	.1400
			4.215807	21.0561	35.6	184	.0400
			3.943879	22.5263	36.8	201	.3600
			3.681969	24.8048	24.8	128	.0200
			3.493985	25.4726	29.6	153	.0400
			3.309171	26.9212	22.7	117	.0200

Figura 8

Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo III)

Difractómetro: De transmisión

Monocromador: Ge doblado (111)

Longitud de onda: 1.540598 Cu

5 Detector: Detector lineal sensible al sitio

Modalidad de

Exploración Debye-Scherrer / Detector sensible al sitio movido / Omega fijado

2 Theta exploración

Parámetro de búsqueda de picos: Semianchura esperada 150

10 Umbral de significancia: 2.5

Umbral de alturas de picos 10

Lista de picos [Zona 1: 2 Theta = 5.000 34980 020 lmax = 765]

d	D	2Theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	B	K	L
12.930490	6.82009	100.0	786	.1200				
12.036740	8.0043	18.9	149	.0400				
9.948525	8.8842	18.4	145	.1000				
8.877709	9.8694	12.4	98	.0796				
8.848580	10.2293	43.6	300	.1000				
7.873336	11.3292	6.4	50	.1000				
7.144004	13.3799	7.6	59	.0800				
6.948557	13.7896	20.3	159	.1000				
6.859956	13.8835	10.1	80	.0400				
6.466239	15.6834	7.6	60	.0200				
6.305000	14.0349	37.6	296	.1000				
6.134124	14.8802	16.4	129	.0400				
6.057193	14.6123	15.3	121	.0800				
5.920438	14.9517	17.6	139	.1000				
5.738533	15.4035	48.9	385	.1000				
5.550167	16.0136	30.9	238	.1000				
5.322477	16.6408	18.1	168	.0600				
5.245302	16.8894	47.4	372	.0800				
5.184634	17.1888	20.9	164	.0796				
5.036273	17.8888	30.8	242	.1000				
4.930502	17.7845	10.7	84	.0796				
4.789336	18.6286	31.6	248	.1000				
4.702946	18.9844	24.3	191	.0796				
4.575521	19.3927	16.6	122	.0800				
4.478961	19.8061	26.9	204	.1000				
4.377158	20.2316	48.1	378	.1000				
4.309006	20.5857	11.9	93	.0796				
4.242777	20.9207	31.3	246	.0800				
4.051441	21.9207	10.3	81	.0200				
3.940386	22.5467	67.8	533	.1200				
3.782452	23.5010	12.4	98	.0400				
3.609231	24.6459	9.5	75	.0200				
3.523157	25.2482	27.0	212	.2000				
3.460974	25.7205	43.4	341	.0800				
3.409545	26.1323	13.4	98	.0796				
3.341048	26.6596	16.1	127	.2000				
3.273575	27.2196	28.4	223	.1400				
3.188038	27.9645	12.6	99	.0200				
3.150110	28.2168	12.6	98	.0400				
3.103472	28.7427	15.0	118	.0800				
3.052658	29.2317	13.9	109	.0600				
3.017419	29.5808	27.7	218	.1400				
2.970185	30.0631	10.6	83	.1200				
2.921067	30.5800	13.9	109	.0200				
2.899222	30.8161	9.6	76	.0796				
2.870572	31.1314	9.6	75	.0400				
2.830461	31.5817	11.0	86	.0200				
2.758126	32.4349	11.2	89	.0400				
2.733265	32.7382	13.2	104	.0600				
2.695836	33.2058	13.7	108	.0800				
2.660180	33.6643	11.7	92	.1000				
2.609572	34.2369	9.2	72	.0200				

Figura 9

Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del tipo IV)

Difractómetro: De transmisión

Monocromador: Ge doblado (111)

5 Longitud de onda: 1.540598 Cu

Detector: Detector lineal sensible al sitio

Modalidad de

Exploración Debye-Scherrer / Detector sensible al sitio movido / Omega fijado

2 Theta exploración

10 Parámetro de búsqueda de picos: Semianchura esperada 150

Umbral de significancia: 2.5

Umbral de alturas de picos 10

Lista de picos [Zona 1: 2 Theta = 5.000 34980 020 lmax = 473]

d	2Theta	I(rel)	I(abs)	FWHM	n	k	l
13.399610	6.5916	97.7	446	.1600			
12.930100	6.8307	100.0	457	.0915			
11.000226	8.0069	19.2	88	.0800			
9.952926	8.8776	16.7	76	.1200			
9.912272	9.9167	25.3	116	.1800			
9.628979	10.2455	48.9	223	.0900			
6.931997	12.7600	37.4	171	.1600			
6.651761	13.3800	39.7	181	.1200			
6.499623	13.6127	32.0	150	.0800			
6.309299	14.0214	47.0	215	.1800			
6.161306	14.3841	25.1	115	.1200			
5.917463	14.9833	27.0	124	.1000			
5.736234	15.4347	49.8	227	.0800			
5.544314	15.9724	36.7	168	.1400			
5.255834	16.8583	62.1	284	.1400			
5.172070	17.1303	29.5	135	.0915			
5.035719	17.5978	37.0	169	.1200			
4.978313	17.8006	31.3	143	.0900			
4.756441	18.6321	40.7	186	.1000			
4.686813	18.9112	46.0	210	.0915			
4.577463	19.3737	29.5	135	.0915			
4.479276	19.8043	35.5	162	.1000			
4.383704	20.2410	62.6	289	.1200			
4.246196	20.9037	59.5	272	.1400			
4.088125	21.7216	19.7	90	.0200			
3.941748	22.5396	62.3	288	.1400			
3.778991	23.8229	27.3	126	.0400			
3.696576	24.0551	30.5	139	.1000			
3.523769	25.2537	35.6	163	.2400			
3.459683	25.7295	44.7	204	.0800			
3.338511	26.6803	28.7	131	.0200			
3.273450	27.2206	45.5	208	.1000			
3.135320	28.4446	23.6	109	.0600			
3.108154	28.6985	25.9	119	.0200			
3.019697	29.5681	34.6	157	.1400			
2.923031	30.5589	21.9	100	.0200			
2.844431	31.4243	18.4	84	.0300			
2.749393	32.5408	26.5	130	.1200			
2.713739	32.9804	25.6	117	.0200			
2.663207	33.6246	19.5	90	.0600			
2.613490	34.2833	17.4	80	.0200			