

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 369**

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: **09178427 .2**
96 Fecha de presentación: **08.04.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **2194057**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2010**

54 Título: **SAL DE CALCIO CRISTALINA ESTABLE DEL ÁCIDO 5-METIL-(6S)-TETRAHIDROFÓLICO.**

30 Prioridad:
15.04.1999 CH 6951999

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

73 Titular/es:
Merck & Cie
Im Laternenacker 5
8200 Schaffhausen, CH

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

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 374 369 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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 en lo sucesivo se denomina ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del tipo III, a su utilización así como a un procedimiento para su preparación.

10 Los tetrahidrofolatos, predominantemente en forma de ácido 5-formil-tetrahidrofólico y de sus sales (leucovorina) o del ácido 5-metil-tetrahidrofólico y sus sales se utilizan para el tratamiento de la anemia megaloblástica del ácido fólico, como antídoto para el refuerzo de la compatibilidad de agentes antagonistas de ácido fólico, en especial de aminopterin y metotrexato en la terapia del cáncer ("Antifolate rescue" = rescate antifolato), para el refuerzo del efecto terapéutico de pirimidinas fluoradas y del tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como la psoriasis y la artritis reumática, para el refuerzo de la compatibilidad de determinados agentes antiparasitarios, por ejemplo trimetoprima - sulfametoxazol así como para disminución de la toxicidad de los didesazatetrahidrofolatos 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.

15 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.

20 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, es realizable 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 ciclohexil-amonio 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.

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.

40 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 de 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.

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.

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

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.

50 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.

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.

- 5 Por fin, se descubrió con sorpresa que la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se puede obtener con una alta pureza y con una excelente estabilidad, haciendo cristalizar la sal a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico de la solución a una temperatura situada por encima de 60°C. La sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, que se ha obtenido de esta manera, es estable de modo prácticamente ilimitado a la temperatura ambiente. Ella es apropiada como un componente o como un material de partida para la preparación de formas medicamentosas o de sustancias de complemento nutritivo.
- 10 Es objeto del invento, por consiguiente, una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. La sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico tiene una pureza, jamás alcanzada hasta ahora, de > 98%, junto con una estabilidad, jamás alcanzada hasta ahora, de > 98 % 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 III y muestra, en el
- 15 caso de mediciones de la difracción por rayos X en polvo, unas nítidas bandas (véanse acerca de esto la Figura 3 y la Figura 8). Unos valores de 2-Theta seleccionados para la modificación cristalina están situados en 6,8, 10,2, 15,4 y 22,5 (para el Tipo III). La sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico puede presentarse todavía en otras modificaciones cristalinas (el Tipo I, el Tipo II y el Tipo IV) (véanse acerca de esto las Figuras 1, 2, 4, 6, 7 y 9). Unos valores de 2 Theta seleccionados para estas modificaciones cristalinas están situados en 6,5, 13,3, 16,8 y 20,1
- 20 (para el Tipo I); o respectivamente en 5,3, 6,9, 18,7 y 21,1 (para el Tipo II), o respectivamente en 6,6, 15,9, 20,2 y 22,5 (para el 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 del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Así, la modificación del Tipo I contiene típicamente ≥ 3 equivalentes de agua, la modificación del Tipo II contiene típicamente ≤ 2 equivalentes de agua y las modificaciones del Tipo III y del Tipo IV contienen típicamente ≤ 3
- 25 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 III, que está caracterizado porque la sal se cristaliza a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura situada por encima de 60°C, especialmente por encima de 85°C.

- 30 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, p.ej. metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, etilenglicol, un ácido carboxílico alifático inferior soluble en agua, p.ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido láctico, o amidas solubles en agua, p.ej. formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1-metil-pirrolidona, 2-metil-pirrolidona o 2-piperidinona. No existen restricciones especiales de ninguna clase en lo que se refiere al tipo de disolvente empleado y a la relación de
- 35 mezcladura, la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico tiene unas solubilidades más bajas que la correspondiente forma amorfa.

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

- 40 Mediante otros tratamientos térmicos a unas temperaturas situadas por encima de 60°C bajo una humedad controlada del aire, las diferentes modificaciones cristalinas se pueden transformar unas en otras. Así, el Tipo I, preparado por una cristalización a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura situada por encima de 60°C, se puede transformar por una desecación en vacío a 70°C en el Tipo II, por un
- 45 tratamiento térmico a una temperatura situada por encima de 90°C en el Tipo III y por un tratamiento térmico a una temperatura situada por encima de 95°C en el Tipo IV. El Tipo II se puede transformar de retorno en el Tipo I por 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 por inoculación con la sal cristalina.

Como material de partida para la cristalización se adecua de manera preferida un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico puro, amorfo o cristalino.

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

- 5 El invento se refiere también a la utilización de la sal de calcio altamente cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico del Tipo III como un componente para la preparación de medicamentos o sustancias de complemento nutritivo o para la preparación de otros derivados de ácido tetrahidrofólico, puesto que la sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, a causa de su excelente estabilidad, mantiene en forma sólida una calidad muy buena que permanece inalterada de un modo prácticamente ilimitado en el tiempo. 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 III. La preparación de las formulaciones se efectúa de acuerdo con procedimientos conocidos. El uso se efectúa de una manera análoga a la del uso de sustancias conocidas a partir del sector de los tetrahidrofolatos tales como p.ej. el ácido 5-formil-tetrahidrofólico (leucovorina).
- 10 La presente descripción hace posible a un experto en la especialidad usar el invento de un modo amplio. Los siguientes Ejemplos se han de entender por lo tanto solamente para la explicación de unas posibles variantes y por lo tanto no restringiendo de ninguna manera.

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

15 Ejemplos para la ilustración del invento

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

Ejemplo 1 [Estabilidades]

- 20 Para la determinación de las estabilidades de las sales cristalinas del ácido 5-metil-tetrahidrofólico, las sustancias se almacenaron, en común con muestras comparativas, bajo aire 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 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 %		

- 25 Las sales cristalinas del ácido 5-metil-tetrahidrofólico, también después de un prolongado período de tiempo de carga, son todavía muy claras. Al contrario que esto, las muestras amorfas se descolorean rápidamente de modo muy intenso.

Ejemplo 2 [Diagramas de rayos X en polvo]

- 30 Para la caracterización de las propiedades estructurales (modificaciones cristalinas) de las sales cristalinas del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, de estas sustancias se registraron 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 con un fondo bajo. Los espectros apuntan a unas altas proporciones cristalinas.

- 35 Ejemplos de espectros pueden verse 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 como Figura 5 (amorfo).

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

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 una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se registra en la siguiente Tabla.

Tipo	Solubilidad a 20°C en	
	0,9 % de NaCl	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]

5 7,5 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se incorporan en 75 ml de agua mediando introducción de N₂ a la temperatura ambiente, y se ajustan con una lejía de sosa al 30 % a un pH de 12. La solución transparente obtenida de esta manera se ajusta con ácido clorhídrico al 37 % a un pH de 7,5 y se reúne con una solución de 7,15 g de cloruro de calcio 6 H₂O en 11,7 ml de agua. La resultante suspensión de color blanco se filtra con succión después de haber extraído por agitación durante 5 horas a la temperatura ambiente, se sobrelava con agua y se seca en vacío a 45°C.

Se obtienen 5,8 g de una 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 proporciones cristalinas ni en el microscopio de polarización ni en una medición por difracción de rayos X.

Ejemplo 5 [Tipo I]

130 kg de agua se disponen previamente y se incorporan 12,8 kg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Con aproximadamente 9,1 kg de NaOH al 30 % el valor del pH se ajusta a 11,6 y luego con aproximadamente 1,9 kg de ácido clorhídrico al 37 % se ajusta 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 reúne con una solución que contiene 8,3 kg de cloruro de calcio 2 H₂O, 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, es suspendido en 115 l de agua, calentado a 90°C, inmediatamente separado por filtración en caliente, sobrelavado con 2 x 20 kg de agua y secado a 40°C en vacío.

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 un contenido de agua de 14,5 %.

Ejemplo 6 [Tipo I]

1.600 ml de agua se disponen previamente y se incorporan 194 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Con aproximadamente 80 ml de NaOH al 30 % el valor del pH se ajusta 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 reúne con 950 ml de una solución 5,5 M de cloruro de calcio, se calienta a 90°C y se agita durante 60 minutos. El producto es separado por filtración en caliente y sobrelavado con agua y secado en vacío a 45°C.

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]

Se disponen previamente 554 g de agua y se incorporan 53,1 g del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Con NaOH al 30 % se ajusta el valor del pH 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 reúne con una solución de 52,0 g de cloruro de calcio 6 H₂O en 84,6 g de agua, se calienta a 90°C y se inocula con 100 mg de una sal de calcio cristalina del ácido 5 metil-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 así obtenido se suspende en 480 ml de agua, se calienta a 90°C, inmediatamente se separa por filtración en caliente, se sobrelava de manera análoga a como arriba se ha descrito y se seca en vacío a 45°C.

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

Por 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 %.

5 Ejemplo 8 [Tipo III]

15,8 g de una sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se calientan a 95°C en 140 ml de agua mediando introducción de N₂, 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.

10 Se obtienen 14,0 g de una 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]

20,0 g de una sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se calientan a 100°C en 180 ml de agua mediando introducción de N₂, 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.

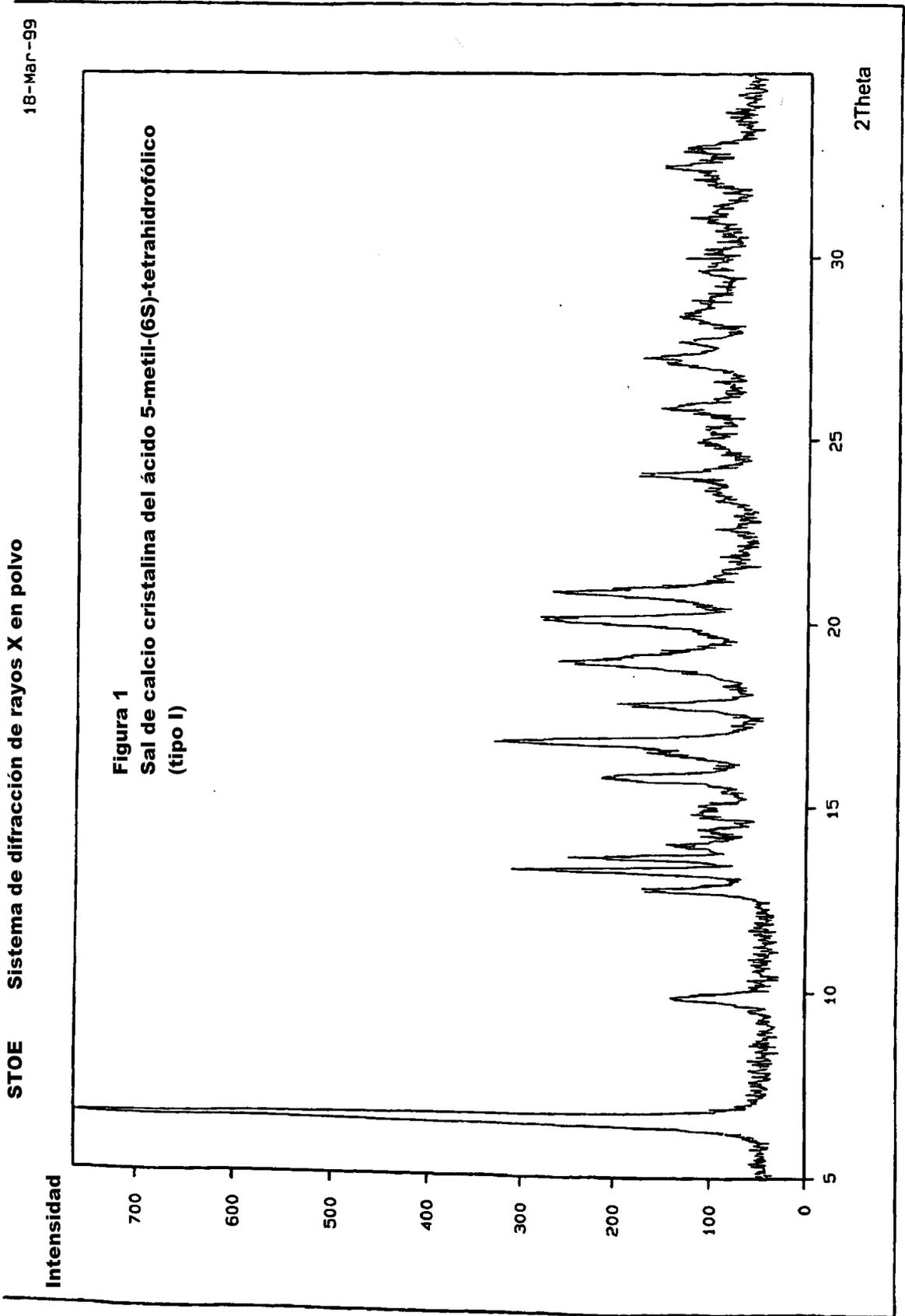
15 Se obtienen 16,9 g de una sal de calcio cristalina de color blanco del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (del Tipo IV) con un contenido de 98,3 % y con un contenido de agua de 9,9 %.

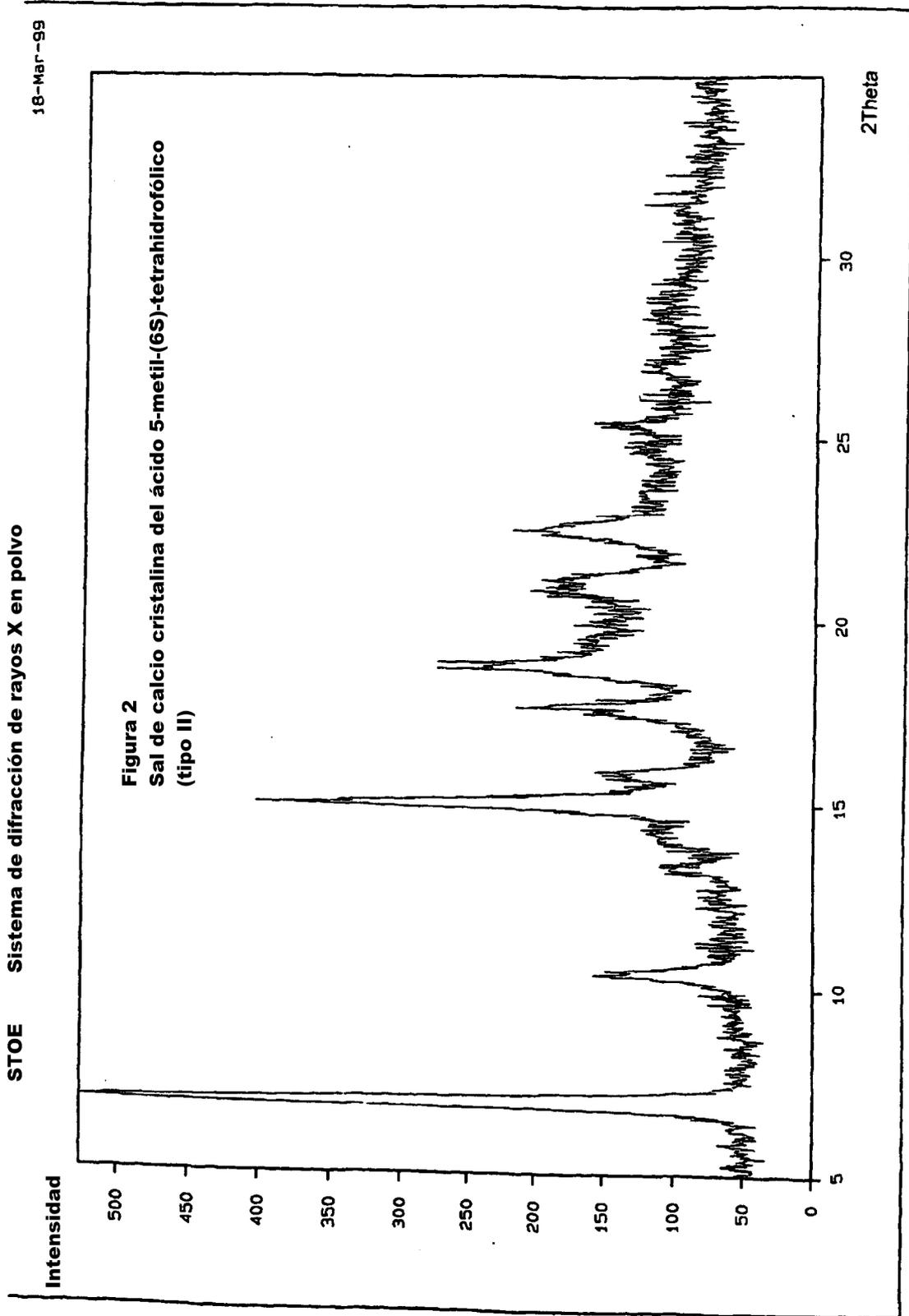
Por desecación a 65°C en vacío, el contenido de agua de este producto se puede reducir hasta un 5,5 % sin que en tal caso se obtenga una modificación cristalina distinta.

20

REIVINDICACIONES

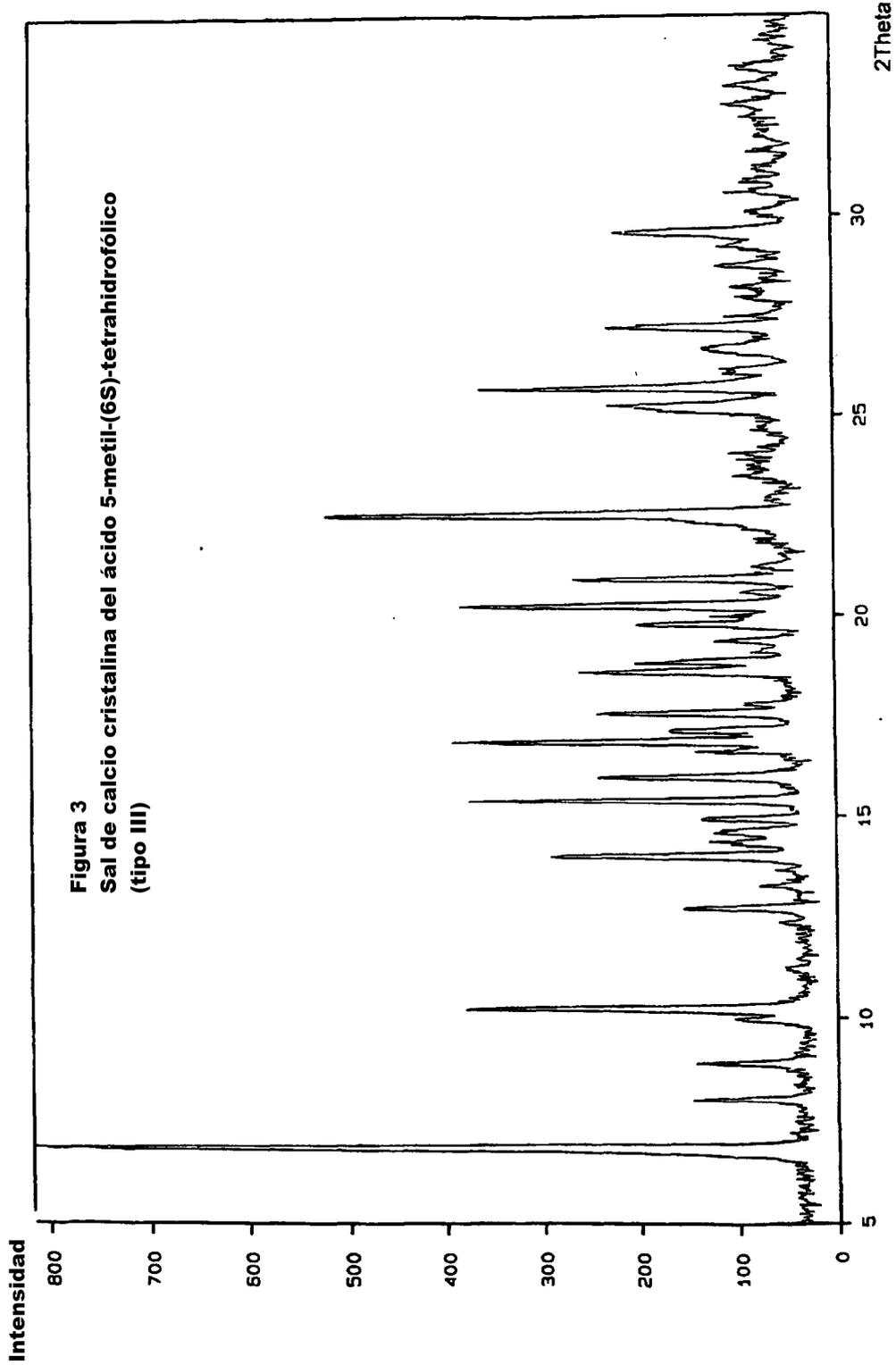
1. Sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico con unos valores de 2 Theta de 6,8, 10,2, 15,4 y 22,5.
- 5 2. Procedimiento para la preparación de la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** una sal cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se cristaliza a partir de un medio polar después de un tratamiento térmico a una temperatura situada por encima de 60°C y mediante un tratamiento térmico ulterior a una temperatura situada por encima de 60°C se transforma bajo una humedad controlada del aire 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 situada por encima de 85°C y mediante un tratamiento térmico ulterior a una temperatura situada por encima de 60°C se transforma bajo una humedad controlada del aire en la sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de una solución.
- 15 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado porque** la cristalización se lleva a cabo a partir de una suspensión.
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.
- 20 7. Utilización de sales cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1 como un componente para la preparación de medicamentos o como una sustancia de complemento nutritivo.
8. Formulaciones que contienen sales cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1.





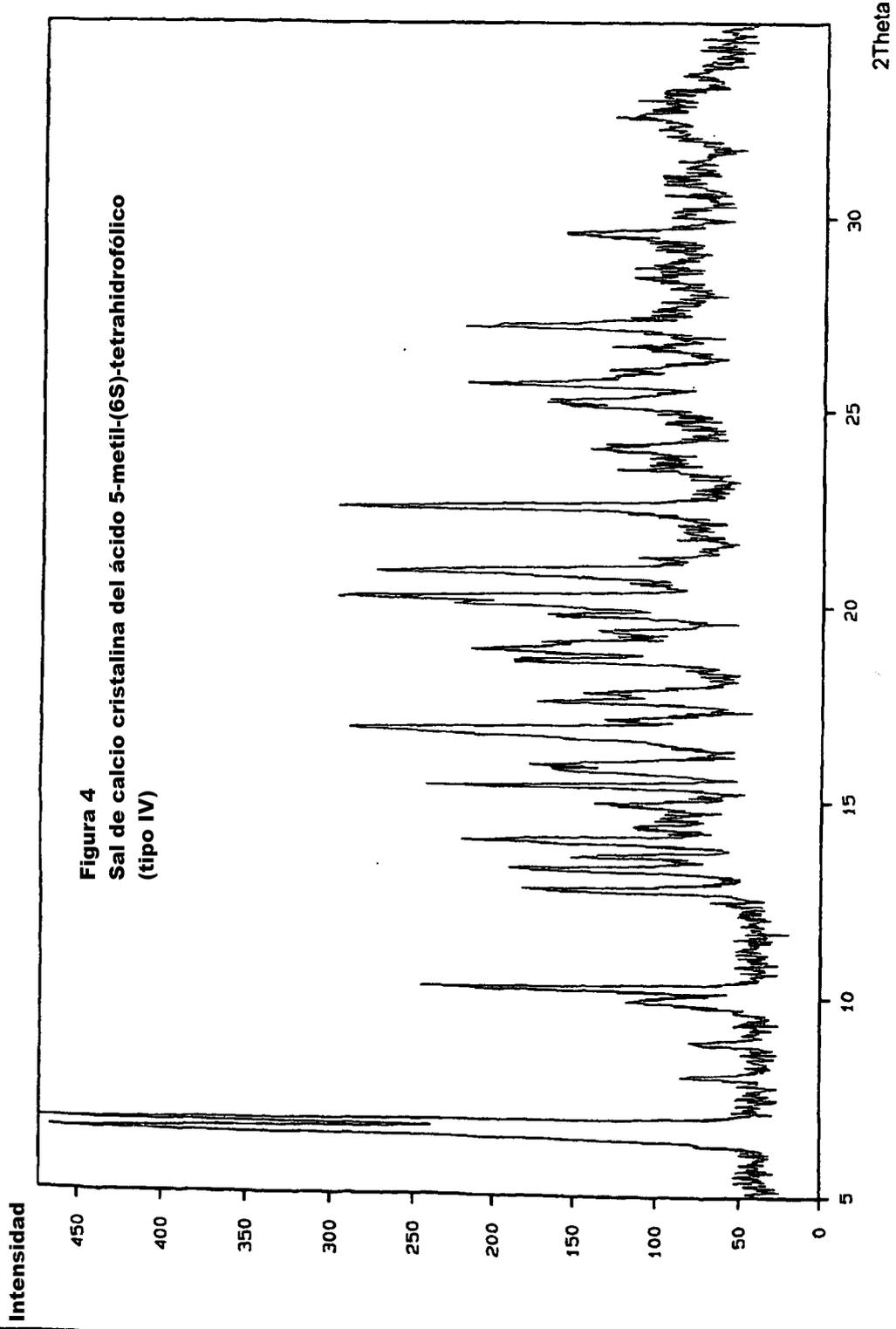
18-Mar-99

STOE Sistema de difracción de rayos X en polvo



STOE Sistema de difracción de rayos X en polvo

18-Mar-99



18-Mar-99

STOE Sistema de difracción de rayos X en polvo

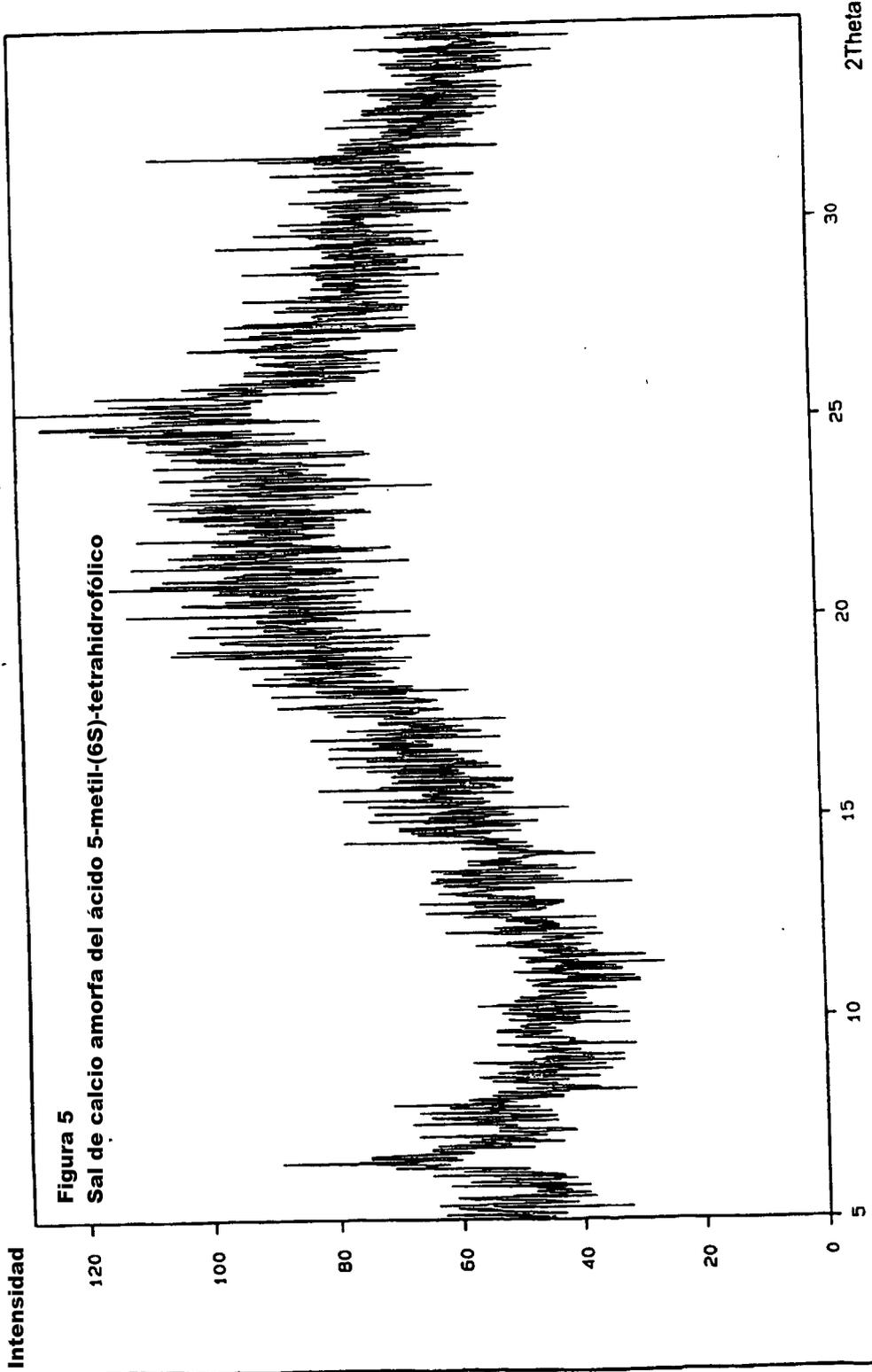


Figura 5
Sal de calcio amorfa del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

Figura 6

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

Difractómetro: Transmisión
 Monocromador: Ge curvado (111)
 Longitud de onda: 1,540598 Cu
 Detector: Detector lineal sensible al sitio
 Modo de exploración: Debye-Scherrer/ Detector sensible al sitio se mueve / Omega se fija
 Exploración 2 Theta

Parámetro de búsqueda de picos: Anchura mitad esperada: 150
 Umbral de significancia: 2,5
 Umbral de altura de pico: 10

Lista de picos [Zona 1: 2 Theta = 5.000 34.980, 020 lmax = 765]

d	2Theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
13.474630	6.5544	100.0	755	.2200			
8.979750	9.8420	18.5	140	.1600			
6.936035	12.7526	20.3	153	.1600			
6.662427	13.2786	38.3	289	.0800			
6.497896	13.6164	29.4	222	.1200			
6.323596	13.9935	18.9	142	.0200			
6.148863	14.3933	14.0	106	.0400			
5.966675	14.8352	15.5	117	.1200			
5.593548	15.8309	27.5	208	.2200			
5.368022	16.5006	19.7	149	.1127			
5.282104	16.7709	42.5	321	.2000			
4.977751	17.8044	23.6	178	.1800			
4.672452	18.9782	32.7	247	.2800			
4.411916	20.1102	34.8	263	.0800			
4.257688	20.8467	34.2	258	.2600			
3.761157	23.6360	13.3	100	.0400			
3.699455	24.0361	22.3	168	.1400			
3.558431	25.0037	14.8	112	.1000			
3.439070	25.8864	21.0	159	.1400			
3.272550	27.2283	22.1	167	.2800			
3.218939	27.6907	17.0	129	.1400			
3.140884	28.3931	17.2	130	.0800			
3.013536	29.6198	13.9	105	.1000			
2.873482	31.0991	15.1	114	.0200			
2.782802	32.1395	16.6	125	.0200			
2.754830	32.4748	20.2	152	.0600			
2.713309	32.9858	15.4	116	.1127			

Figura 7

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

Difractómetro: Transmisión
 Monocromador: Ge curvado (111)
 Longitud de onda: 1,540598 Cu
 Detector: Detector lineal sensible al sitio
 Modo de exploración: Debye-Scherrer/ Detector sensible al sitio se mueve / Omega se fija
 Exploración 2 Theta

Parámetro de búsqueda de picos: Anchura mitad esperada: 150
 Umbral de significancia: 2,5
 Umbral de altura de pico: 10

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

!	D	2Theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
12.720530	6.9434	6.9434	100.0	517	.2600			
8.508053	10.3891	10.3891	29.4	152	.2400			
6.631466	13.3409	13.3409	19.6	101	.1200			
5.883504	15.0461	15.0461	71.2	368	.2200			
5.580025	15.8696	15.8696	27.8	144	.0800			
5.010988	17.6854	17.6854	42.5	220	.1400			
4.730443	18.7434	18.7434	53.6	277	.1400			
4.215807	21.0561	21.0561	35.5	184	.0400			
3.943679	22.5263	22.5263	38.8	201	.3600			
3.561969	24.8369	24.8369	24.3	128	.0200			
3.493985	25.4726	25.4726	29.6	153	.0400			
3.309171	26.9212	26.9212	22.7	117	.0200			

Figura 8

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

Difractómetro: Transmisión
 Monocromador: Ge curvado (111)
 Longitud de onda: 1,540598 Cu
 Detector: Detector lineal sensible al sitio
 Modo de exploración: Debye-Scherrer/ Detector sensible al sitio se mueve / Omega se fija
 Exploración 2 Theta

Parámetro de búsqueda de picos: Anchura mitad esperada: 150
 Umbral de significancia: 2,5
 Umbral de altura de pico: 10

Lista de picos [Zona 1: 2 Theta = 5.000 34.980, 020 lmax = 817]

d	2Theta	I(rel)	I(abs)	FWHM	h	k	l
12.933490	6.8289	100.0	786	.1200			
11.036740	8.0043	18.9	149	.0400			
9.945525	8.8842	18.4	145	.1000			
8.977709	9.9554	12.4	98	.0796			
8.640580	10.2293	49.6	390	.1000			
7.873330	11.2292	6.4	50	.1000			
7.144004	12.3799	7.6	59	.0800			
6.948557	12.7295	20.3	159	.1000			
6.659956	13.2835	10.1	80	.0400			
6.466239	13.6834	7.6	60	.0200			
6.305060	14.0349	37.6	296	.1000			
6.154434	14.3802	16.4	129	.0400			
6.057193	14.6123	15.3	121	.0600			
5.920458	14.9517	17.6	139	.1000			
5.738533	15.4285	48.9	385	.1000			
5.530167	16.0136	30.3	238	.1000			
5.322477	16.6428	16.1	143	.0600			
5.245302	16.8894	47.4	372	.0800			
5.154604	17.1888	20.9	164	.0796			
5.038273	17.5888	30.8	242	.1000			
4.980502	17.7945	10.7	84	.0796			
4.759336	18.6286	31.6	248	.1200			
4.702846	18.8544	24.3	191	.0796			
4.575841	19.3827	15.6	122	.0800			
4.478961	19.8061	25.9	204	.1000			
4.377158	20.2716	48.1	378	.1000			
4.309006	20.5957	11.9	93	.0796			
4.242777	20.9207	31.3	246	.0800			
4.051441	21.9207	10.3	81	.0200			
3.940356	22.5467	67.8	533	.1200			
3.782452	23.5010	12.4	98	.0400			
3.609291	24.6458	9.5	75	.0200			
3.523157	25.2582	27.0	212	.2000			
3.460874	25.7205	43.4	341	.0800			
3.408545	26.1223	12.4	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			
3.160110	28.2168	12.5	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			
2.970195	30.0621	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			
2.830661	31.5817	11.0	86	.0200			
2.758126	32.4349	11.3	89	.0400			
2.733265	32.7382	13.2	104	.0600			
2.695836	33.2058	13.7	108	.0800			
2.660160	33.6643	11.7	92	.1000			
2.609572	34.3369	9.2	72	.0200			

Figura 9

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

Difractómetro: Transmisión
 Monocromador: Ge curvado (111)
 Longitud de onda: 1,540598 Cu
 Detector: Detector lineal sensible al sitio
 Modo de exploración: Debye-Scherrer/ Detector sensible al sitio se mueve / Omega se fija
 Exploración 2 Theta

Parámetro de búsqueda de picos: Anchura mitad esperada: 150
 Umbral de significancia: 2,5
 Umbral de altura de pico: 10

Lista de picos [Zona 1: 2 Theta = 5.000 34.980, 020 lmax = 473]

!	D	2Theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
	13.398610	6.5916	97.7	446	.1600			
	12.930100	6.8307	100.0	457	.0915			
	11.033220	8.0069	19.2	88	.0600			
	9.952926	8.8776	16.7	76	.1200			
	8.912272	9.9167	25.5	116	.1600			
	8.626970	10.2455	48.9	223	.0800			
	6.931997	12.7600	37.4	171	.1000			
	6.651761	13.3000	39.7	181	.1200			
	6.499623	13.6127	32.8	150	.0800			
	6.309299	14.0254	47.0	215	.1600			
	6.151306	14.3641	25.1	115	.1200			
	5.917463	14.9593	27.0	124	.1000			
	5.736254	15.4347	49.8	227	.0800			
	5.544314	15.9724	36.7	168	.1600			
	5.255854	16.8553	62.1	264	.2400			
	5.172075	17.1303	29.5	135	.0915			
	5.035719	17.5978	37.0	169	.1200			
	4.978813	17.8006	31.3	143	.0400			
	4.759441	18.6321	40.7	186	.1000			
	4.688853	18.9112	46.0	210	.0915			
	4.577465	19.3757	29.5	135	.0915			
	4.479376	19.8043	35.5	162	.1000			
	4.383704	20.2410	63.6	290	.1200			
	4.246196	20.9037	59.5	272	.1400			
	4.088125	21.7216	19.7	90	.0200			
	3.941748	22.5386	62.9	288	.1400			
	3.778991	23.5229	27.9	128	.0400			
	3.696576	24.0551	30.5	139	.1000			
	3.523769	25.2537	35.6	163	.2400			
	3.459683	25.7295	44.7	204	.0900			
	3.338511	26.6803	28.7	131	.0200			
	3.273450	27.2206	45.5	208	.1000			
	3.135320	28.4446	23.6	108	.0600			
	3.108154	28.6985	25.9	118	.0200			
	3.018687	29.5681	34.4	157	.1400			
	2.923031	30.5589	21.9	100	.0200			
	2.844431	31.4249	18.4	84	.0200			
	2.749393	32.5408	28.5	130	.1200			
	2.713739	32.9804	25.6	117	.0200			
	2.663207	33.6246	19.6	90	.0600			
	2.613490	34.2838	17.4	80	.0200			