

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 334**

51 Int. Cl.:

**C07D 475/04** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2004 PCT/IB2004/004447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2005 WO05065018**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2004 E 04820966 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 1687308**

54 Título: **Proceso para la preparación de formas cristalinas B de clorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahydrobiopterina a partir de otras formas cristalinas**

30 Prioridad:

**17.11.2003 US 520377 P**

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

**22.04.2020**

73 Titular/es:

**MERCK & CIE (100.0%)  
Im Laternenacker 5  
8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**MOSER, RUDOLF;  
GROEHN, VIOLA;  
EGGER, THOMAS y  
BLATTER, FRITZ**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 755 334 T3**

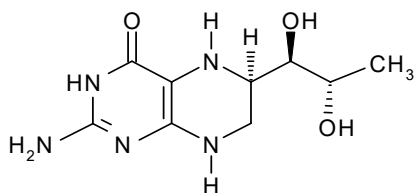
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de formas cristalinas B de clorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de otras formas cristalinas.

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de las formas cristalinas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina y sus hidratos y solvatos.

Es sabido que la biosíntesis de las catecolaminas neurotransmisoras a partir de fenilalanina requiere un cofactor tetrahidrobiopterina, (6R)-2-amino-4-oxo-6-[(1R,2S)-1,2-dihidroxiopropil]-5,6,7,8-tetrahidropteridina según la fórmula (I),



(I),

en la etapa de monooxigenación de fenilalanina y tirosina. Se supone que la biosíntesis de catecolamina está regulada en gran medida por el cofactor tetrahidrobiopterina, y que una disminución del cofactor en los sistemas nerviosos centrales causa varios trastornos neurológicos como parkinsonismo y fenilcetonuria atípica. Por tanto, el compuesto de fórmula I es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de dichos trastornos en mamíferos que lo necesitan.

El compuesto de fórmula I es difícil de manejar y, por tanto, se produce y ofrece como su sal diclorhidrato (Schircks Laboratories, CH-8645 Jona, Suiza) incluso en ampollas selladas con nitrógeno para evitar la degradación de la sustancia debido a su naturaleza higroscópica y su sensibilidad a la oxidación. En el documento US-A-4 649 197 se describe que la separación de los diclorhidrato (6R) y 6(S)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en sus diastereoisómeros es difícil debido a la mala cristalinidad del diclorhidrato de 6(R,S)-L-eritro-tetrahidrobiopterina. En el documento EP-A1-0 079 574 se describe la preparación de tetrahidrobiopterina, donde se obtiene un diclorhidrato de tetrahidrobiopterina sólido como compuesto intermedio. S. Matsuura y cols. describen en Chemistry Letters 1984, páginas 735-738 y Heterocycles, vol. 23, n.º 12, 1985 páginas 3115-3120 el diclorhidrato de 6(R)-tetrahidrobiopterina como sólido cristalino en forma de agujas incoloras que se caracterizaron mediante análisis por rayos X en J. Biochem 98, 1341-1348 (1985). Se encontró una rotación óptica de 6,81° en el producto cristalino, que es muy similar a la rotación óptica de 6,51° publicada para un sólido cristalino en forma de cristales blancos en el ejemplo 6 del documento EP-A2-0 191 335. En el documento EP 0 385 335 se describe un proceso para la preparación de (6R)-tetrahidro-L-biopterina donde dicho compuesto se obtiene como un sólido de color amarillo pálido. La rotación óptica no se corresponde con la de la forma polimorfa B. El documento US 7 727 987 es una solicitud que se corresponde con la presente. Ambas se basan en la solicitud prioritaria US 2003/0520377.

En la versión del 15 de agosto de 2003 del prospecto de los comprimidos de Schircks Laboratories se especifica que los comprimidos que contienen diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina deben conservarse congelados y tienen una semivida a temperatura ambiente de 2 meses. También Schircks Laboratories estableció en enero de 2010 a través de las noticias en su sitio web que «el principio activo (diclorhidrato de sapropterina) de los comprimidos Kuvan de Biomarin/Merck Serono es el mismo que el de los comprimidos de tetrahidrobiopterina de Schircks Laboratories» y, posteriormente, el 6 de octubre de 2011 que «aunque han comercializado comprimidos de tetrahidrobiopterina para uso compasivo durante 25 años, nunca contaron con autorización de comercialización».

Matsuura y cols. describen en Chemistry Letters, n.º 5, 1984, p. 735-738 en la etapa final de un proceso de preparación de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina el aislamiento de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de una mezcla de ácido clorhídrico, etanol y agua.

Elzaouk y cols. describen en J. Biol Chem, vol. 278, n.º 30, páginas 28303-28311 que el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) es esencial para la biosíntesis de catecolaminas y serotonina y para la óxido nítrico sintetasa (NOS).

Los resultados obtenidos durante la investigación y desarrollo de la elaboración del diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina mostró que los sólidos cristalinos conocidos pueden designarse como forma B, para la cual se encontró un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

8,7 (mf), 6,9 (d), 5,90 (md), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (d), 4,00 (f), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (d), 3,32 (m), 3,23 (f), 3,17 (d), 3,11 (mf), 3,06 (d), 2,99 (d), 2,96 (d), 2,94 (m), 2,87 (d), 2,84 (f), 2,82 (m), 2,69 (d), 2,59 (d), 2,44 (d). En la figura 2 se muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo.

Aquí y en los casos siguientes las abreviaturas entre paréntesis significan: (mf) = intensidad muy fuerte; (f) = intensidad fuerte; (m) = intensidad media; (d) = intensidad débil y (md) = intensidad muy débil.

El polimorfo B es un anhidrato ligeramente higroscópico con su mayor estabilidad termodinámica por encima de aproximadamente 20 °C. Adicionalmente, la forma B puede procesarse y manipularse fácilmente debido a su estabilidad térmica, la posibilidad de su preparación mediante condiciones dirigidas, su morfología adecuada y el tamaño de partícula. Su punto de fusión está próximo a 260 °C ( $\Delta H_f > 140$  J/g), aunque no puede detectarse un punto de fusión claro debido a la descomposición previa y durante la fusión. Estas propiedades excepcionales hacen que la forma polimorfa B sea especialmente adecuada para su aplicación farmacéutica, la cual se prepara a temperaturas elevadas. El polimorfo B puede obtenerse como un polvo fino con un tamaño de partícula que puede oscilar de 0,2  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ .

No obstante, existe una fuerte necesidad de procesos para producir el polimorfo B y otras formas cristalinas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a gran escala de forma controlada.

Los resultados obtenidos durante la producción de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina indicaban que el compuesto puede encontrarse en formas cristalinas diferentes, incluidas formas polimórficas y solvatos. El continuo interés en esta área requiere un método eficaz y fiable para la preparación de las formas cristalinas individuales de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina y condiciones de cristalización controladas para obtener formas cristalinas, que son preferiblemente estables y fáciles de manejar y procesar en la fabricación y preparación de formulaciones y proporcionan una alta estabilidad de conservación en forma de sustancia o como producto formulado, o que proporcionan formas menos estables adecuadas como compuestos intermedios para la cristalización controlada en la fabricación de formas estables.

#### 1. Formas polimórficas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

Las formas polimórficas A, B, F, J y K son anhidratos, que absorben hasta aproximadamente el 3 % en peso de agua cuando se exponen a la humedad ambiental a temperatura ambiente.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 15,5 (mf), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (f), 3,33 (f), 3,26 (f) y 3,18 (m); en adelante se designa en este documento como forma A.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 15,5 (mf), 12,0 (m), 6,7 (m), 6,5 (m), 6,3 (d), 6,1 (d), 5,96 (d), 5,49 (m), 4,89 (m), 3,79 (m), 3,70 (f), 3,48 (m), 3,45 (m), 3,33 (f), 3,26 (f), 3,22 (m), 3,18 (m), 3,08 (m), 3,02 (d), 2,95 (d), 2,87 (m), 2,79 (d), 2,70 (d); en adelante se designa en este documento como forma A.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra bandas Raman características, expresadas en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2934 (d), 2880 (d), 1692 (f), 1683 (m), 1577 (d), 1462 (m), 1360 (d), 1237 (d), 1108 (d), 1005 (md), 881 (md), 813 (md), 717 (m), 687 (m), 673 (m), 659 (m), 550 (d), 530 (d), 492 (m), 371 (m), 258 (d), 207 (d), 101 (f), 87 (f)  $\text{cm}^{-1}$ , en adelante se designa en este documento como forma A.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 1 en adelante se designa en este documento como forma A.

El polimorfo A es ligeramente higroscópico y absorbe agua hasta un contenido de aproximadamente el 3 por ciento en peso, que se libera de manera continua entre 50 °C y 200 °C, cuando se calienta a una velocidad de 10 °C/minuto. El polimorfo A es un anhidrato higroscópico que es una forma metaestable con respecto a la forma B; no obstante, es estable durante varios meses en condiciones ambientales si se mantiene en un recipiente herméticamente sellado. La forma A es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa A puede prepararse como polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 17,1 (mf), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (f), 3,46 (mf), 3,39 (f), 3,21 (m) y 3,19 (m), en adelante se designa en este documento como forma F.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 17,1 (mf), 12,1 (d), 8,6 (d), 7,0 (d), 6,5 (d), 6,4 (d), 5,92 (d), 5,72 (d), 5,11 (d), 4,92 (m), 4,86 (d), 4,68 (m), 4,41 (d), 4,12 (d), 3,88 (d), 3,83 (d), 3,70 (m), 3,64 (d), 3,55 (m), 3,49 (f), 3,46 (mf), 3,39 (f), 3,33 (m), 3,31 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,19 (m), 3,09 (m), 3,02 (m) y 2,96 (m), en adelante se designa en este documento como forma F.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 6 en adelante se designa en este documento como forma F.

5 El polimorfo F es ligeramente higroscópico y absorbe agua hasta un contenido de aproximadamente el 3 por ciento en peso, que se libera de manera continua entre 50 °C y 200 °C, cuando se calienta a una velocidad de 10 °C/minuto. El polimorfo F es una forma metaestable y un anhidrato higroscópico, que es más estable que la forma A a temperaturas ambiente más bajas y menos estable que la forma B a temperaturas más altas y la forma F es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa F  
10 puede prepararse como polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1 µm y aproximadamente 500 µm.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
15 14,6 (m), 3,29 (mf) y 3,21 (mf),  
en adelante se designa en este documento como forma J.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
20 14,6 (m), 6,6 (d), 6,4 (d), 5,47 (d), 4,84 (d), 3,29 (mf) y 3,21 (mf),  
en adelante se designa en este documento como forma J.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 10 en adelante se designa en este documento como  
25 forma J.

El polimorfo J es ligeramente higroscópico y absorbe agua cuando se manipula a humedad ambiental. El polimorfo J es una forma metaestable y un anhidrato higroscópico, y puede transformarse de nuevo en la forma E a partir de la cual se obtiene tras la exposición a condiciones de humedad relativa elevada como una humedad relativa superior al  
30 75 %. La forma J es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa J puede prepararse como polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1 µm y aproximadamente 500 µm.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
35 14,0 (f), 6,6 (d), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (mf), 3,39 (m), 3,33 (mf), 3,13 (f), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m) y 2,90 (m),  
en adelante se designa en este documento como forma K.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
40 14,0 (f), 9,4 (d), 6,6 (d), 6,4 (d), 6,3 (d), 6,1 (d), 6,0 (d), 5,66 (d), 5,33 (d), 5,13 (md), 4,73 (m), 4,64 (m), 4,48 (d), 4,32 (md), 4,22 (d), 4,08 (d), 3,88 (d), 3,79 (d), 3,54 (m), 3,49 (mf), 3,39 (m), 3,33 (mf), 3,13 (f), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m),  
45 2,99 (m) y 2,90 (m),  
en adelante se designa en este documento como forma K.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 11 en adelante se designa en este documento como  
50 forma K.

El polimorfo K es ligeramente higroscópico y absorbe agua hasta un contenido de aproximadamente el 2,0 por ciento en peso, que se libera de manera continua entre 50 °C y 100 °C, cuando se calienta a una velocidad de 10 °C/minuto. El polimorfo K es una forma metaestable y un anhidrato higroscópico, que es menos estable que la forma B a temperaturas más altas y la forma K es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida  
55 para producir formas polimorfas estables, en particular la forma B. La forma polimorfa K puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula que típicamente oscila entre 1 µm y aproximadamente 500 µm.

## 2. Formas hidrato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

60 El diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina da lugar a las formas hidrato cristalinas C, D, E, H y O, dependiendo del método de preparación.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
65 13,9 (mf), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (f), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,26 (f), 3,19 (mf), 3,17 (f), 3,11 (m), 2,97 (m) y 2,93 (mf),

en adelante se designa en este documento como forma C.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

18,2 (m), 15,4 (d), 13,9 (mf), 10,4 (d), 9,6 (d), 9,1 (d), 8,8 (m), 8,2 (d), 8,0 (d), 6,8 (m), 6,5 (d), 6,05 (m), 5,77 (d), 5,64 (d), 5,44 (d), 5,19 (d), 4,89 (d), 4,76 (d), 4,70 (d), 4,41 (d), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (f), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,37 (m), 3,26 (f), 3,19 (mf), 3,17 (f), 3,11 (m), 3,06 (m), 3,02 (m), 2,97 (mf), 2,93 (m), 2,89 (m), 2,83 (m) y 2,43 (m),

en adelante se designa en este documento como forma C.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 3 en adelante se designa en este documento como forma C.

La forma hidrato C es ligeramente higroscópica y tiene un contenido en agua de aproximadamente el 5,5 por ciento en peso, lo que indica que la forma C es un monohidrato. El hidrato C tiene un punto de fusión próximo a 94 °C ( $\Delta H_f$  es de aproximadamente 31 J/g) y la forma hidrato C es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa C puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

8,6 (f), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (f), 4,32 (m), 3,93 (mf), 3,17 (m), 3,05 (f), 2,88 (m) y 2,79 (m),

en adelante se designa en este documento como forma D.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

8,6 (f), 6,8 (d), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (f), 4,32 (m), 3,93 (mf), 3,88 (d), 3,64 (d), 3,41 (d), 3,25 (d), 3,17 (m), 3,05 (f), 2,94 (d), 2,92 (d), 2,88 (m), 2,85 (d), 2,80 (d), 2,79 (m), 2,68 (d), 2,65 (d), 2,52 (md), 2,35 (d), 2,34 (d), 2,30 (d) y 2,29 (d),

en adelante se designa en este documento como forma D.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 4 en adelante se designa en este documento como forma D.

La forma hidrato D es ligeramente higroscópica y puede tener un contenido en agua de aproximadamente el 5,0 al 7,0 por ciento en peso, lo que sugiere que la forma D es un monohidrato. El hidrato D tiene un punto de fusión próximo a 153 °C ( $\Delta H_f$  es de aproximadamente 111 J/g) y tiene una estabilidad mucho mayor que la forma C y es incluso más estable cuando se expone a la humedad ambiental a temperatura ambiente. Por tanto, la forma hidrato D puede utilizarse para preparar formulaciones o como compuestos intermedios y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa D puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

15,4 (f), 4,87 (d), 3,69 (m), 3,33 (f), 3,26 (mf), 3,08 (m), 2,95 (m) y 2,87 (m),

en adelante se designa en este documento como forma E.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

15,4 (f), 6,6 (d), 6,5 (d), 5,95 (md), 5,61 (md), 5,48 (d), 5,24 (d), 4,87 (d), 4,50 (md), 4,27 (d), 3,94 (d), 3,78 (d), 3,69 (m), 3,60 (d), 3,33 (f), 3,26 (mf), 3,16 (d), 3,08 (m), 2,98 (d), 2,95 (m), 2,91 (d), 2,87 (m), 2,79 (d), 2,74 (d), 2,69 (d) y 2,62 (d),

en adelante se designa en este documento como forma E.

Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 5 en adelante se designa en este documento como forma E.

La forma hidrato E tiene un contenido en agua de aproximadamente el 10 al 14 por ciento en peso, lo que sugiere que esta forma E es un dihidrato. El hidrato E se forma a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. La forma hidrato E es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. Es especialmente adecuado producir la forma J sin agua tras el secado bajo atmósfera de nitrógeno u opcionalmente al vacío. La forma E es no higroscópica y estable en condiciones de humedades

relativamente altas, es decir, a humedades relativas por encima de aproximadamente el 60 % a hasta aproximadamente el 85 %. La forma polimorfa E puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

5 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 15,8 (mf), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m) y 2,67 (m), en adelante se designa en este documento como forma H.

10 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 15,8 (mf), 10,3 (d), 8,0 (d), 6,6 (d), 6,07 (d), 4,81 (d), 4,30 (d), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,13 (d), 3,05 (d), 2,96 (m), 2,89 (m), 2,82 (d) y 2,67 (m), en adelante se designa en este documento como forma H.

15 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 8 en adelante se designa en este documento como forma H.

20 La forma hidrato H tiene un contenido en agua de aproximadamente el 5,0 al 7,0 por ciento en peso, lo que sugiere que esta forma H es un monohidrato higroscópico. La forma hidrato H se forma a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. La forma hidrato H es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa H puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

25 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (f), 3,64 (f), 3,52 (mf), 3,49 (f), 3,46 (f), 3,42 (f), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (f), 3,18 (f), 3,15 (mf), 3,12 (m) y 3,04 (mf), en adelante se designa en este documento como forma O.

30 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 15,9 (d), 14,0 (d), 12,0 (d), 8,8 (m), 7,0 (d), 6,5 (d), 6,3 (m), 6,00 (d), 5,75 (d), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,98 (m), 4,92 (m), 4,84 (d), 4,77 (d), 4,42 (d), 4,33 (d), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,78 (d), 3,69 (f), 3,64 (f), 3,52 (mf), 3,49 (f), 3,46 (f), 3,42 (f), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (f), 3,18 (f), 3,15 (mf), 3,12 (m), 3,04 (mf), 2,95 (m), 2,81 (f), 2,72 (m), 2,67 (m) y 2,61 (m), en adelante se designa en este documento como forma O.

35 Un hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 15 en adelante se designa en este documento como forma O.

40 La forma hidrato O se forma a temperaturas próximas a temperatura ambiente. La forma hidrato O es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables.

45 La forma polimorfa O puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

## 2. Formas solvato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

50 El diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina da lugar a las formas solvato cristalinas G, I, L, M y N, dependiendo del solvente utilizado en el método de preparación.

55 Un solvato de etanol cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,5 (mf), 7,0 (d), 4,41 (d), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (d), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (d) y 2,61 (d), en adelante se designa en este documento como forma G.

60 Un solvato de etanol cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,5 (mf), 10,9 (d), 9,8 (d), 7,0 (d), 6,3 (d), 5,74 (d), 5,24 (md), 5,04 (md), 4,79 (d), 4,41 (d), 4,02 (d), 3,86 (d), 3,77 (d), 3,69 (d), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (m), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (d) y 2,61 (d), en adelante se designa en este documento como forma G.

Un solvato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 7 en adelante se designa en este documento como forma G.

5 La forma solvato de etanol G tiene un contenido en etanol de aproximadamente el 8,0 al 12,5 por ciento en peso, lo que sugiere que esta forma G es un monosolvato de etanol higroscópico. La forma solvato G se forma a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. La forma G es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa G puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

10 Un solvato de ácido acético cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,5 (m), 3,67 (mf), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (f) y 3,00 (m), en adelante se designa en este documento como forma I.

15 Un solvato de ácido acético cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,5 (m), 14,0 (d), 11,0 (d), 7,0 (md), 6,9 (md), 6,2 (md), 5,30 (d), 4,79 (d), 4,44 (d), 4,29 (d), 4,20 (md), 4,02 (d), 3,84 (d), 3,80 (d), 3,67 (mf), 3,61 (m), 3,56 (d), 3,44 (m), 3,27 (d), 3,19 (d), 3,11 (f), 3,00 (m), 2,94 (d), 2,87 (d) y 2,80 (d), en adelante se designa en este documento como forma I.

20 Un solvato de ácido acético cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 9 en adelante se designa en este documento como forma I.

25 La forma solvato de ácido acético I tiene un contenido en ácido acético de aproximadamente el 12,7 por ciento en peso, lo que sugiere que esta forma I es un monosolvato de ácido acético higroscópico. La forma solvato I se forma a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. La forma solvato I es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa I puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

30 Una mezcla de solvato de etanol/hidrato cristalino de clorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,1 (mf), 10,4 (d), 6,9 (d), 6,5 (d), 6,1 (d), 4,71 (d), 3,46 (m), 3,36 (m) y 2,82 (d), en adelante se designa en este documento como forma L.

35 Una mezcla de solvato de etanol/hidrato cristalino de clorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 14,1 (mf), 10,4 (d), 9,5 (d), 9,0 (md), 6,9 (d), 6,5 (d), 6,1 (d), 5,75 (d), 5,61 (d), 5,08 (d), 4,71 (d), 3,86 (d), 3,78 (d), 3,46 (m), 3,36 (m), 3,06 (d), 2,90 (d) y 2,82 (d), en adelante se designa en este documento como forma L.

40 Una mezcla de solvato de etanol/hidrato cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 12 en adelante se designa en este documento como forma L.

45 La forma L puede contener un 4 %, pero no más del 13 %, de etanol y del 0 % a aproximadamente el 6 % de agua. La forma L puede transformarse en la forma G cuando se trata con etanol a temperaturas de aproximadamente 0 °C a 20 °C. Además, la forma L puede transformarse en la forma B cuando se trata en un solvente orgánico a temperaturas ambiente (10 °C a 60 °C). La forma polimorfa L puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

50 Un solvato de etanol cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 18,9 (f), 6,4 (m) y 3,22 (mf), en adelante se designa en este documento como forma M.

55 Un solvato de etanol cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å): 18,9 (f), 6,4 (m), 6,06 (d), 5,66 (d), 5,28 (d), 4,50 (d), 4,23 (d) y 3,22 (mf), en adelante se designa en este documento como forma M.

60 Un solvato de etanol cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 13 en adelante se designa en este documento como forma M.

La forma M puede contener un 4 %, pero no más del 13 % de etanol y del 0 % a aproximadamente el 6 % de agua, lo que sugiere que la forma M es un solvato de etanol ligeramente higroscópico. La forma solvato M se forma a temperatura ambiente. La forma M es especialmente adecuada como compuesto intermedio y material de partida para producir formas polimorfas estables, ya que la forma M puede transformarse en la forma G cuando se trata con etanol a temperaturas entre aproximadamente -10 y 15 °C y en la forma B cuando se trata con solventes orgánicos como etanol y alcoholes C3 y C4, o éteres cíclicos como THF y dioxano. La forma polimorfa M puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1 µm y aproximadamente 500 µm.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

19,5 (m), 6,7 (d), 3,56 (m) y 3,33 (mf), 3,15 (d),

en adelante se designa en este documento como forma N.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

19,5 (m), 9,9 (d), 6,7 (d), 5,15 (d), 4,83 (d), 3,91 (d), 3,56 (m), 3,33 (mf), 3,15 (d), 2,89 (d), 2,81 (d), 2,56 (d) y 2,36 (d), en adelante se designa en este documento como forma N.

Un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo según se muestra en la figura 14 en adelante se designa en este documento como forma N.

La forma N puede contener en total hasta el 10 % de isopropanol y agua, lo que sugiere que la forma N es un solvato de isopropanol ligeramente higroscópico. La forma N puede obtenerse mediante lavado de la forma D con isopropanol y el posterior secado al vacío a aproximadamente 30 °C. La forma N es especialmente adecuada como producto intermedio y materia de partida para producir formas polimorfas estables. La forma polimorfa N puede prepararse como un polvo sólido con un rango medio de tamaño de partícula deseado que típicamente oscila entre 1 µm y aproximadamente 500 µm.

Para la preparación de las formas polimorfas, pueden utilizarse técnicas de cristalización bien conocidas en la técnica, como agitación de una suspensión (equilibrado de fase en), precipitación, recristalización, evaporación, métodos de absorción de agua como solvente o descomposición de solvatos. Pueden utilizarse soluciones diluidas, saturadas o supersaturadas para la cristalización, con o sin sembrado con agentes de nucleación adecuados. Pueden aplicarse temperaturas de hasta 100 °C para formar las soluciones. Puede aplicarse también enfriamiento para iniciar la cristalización y la precipitación por debajo de -100 °C y, preferiblemente, por debajo de -30 °C. Pueden utilizarse polimorfos o formas pseudopolimórficas metaestables para preparar soluciones o suspensiones para la preparación de formas más estables y alcanzar concentraciones más altas en las soluciones.

#### 4. Preparación de formas polimorfas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

##### Forma polimorfa A

La forma polimorfa A puede obtenerse mediante liofilización o eliminación de agua de soluciones de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en agua. Un objeto adicional de la invención es un proceso para la preparación de la forma polimorfa A de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende disolver diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a temperaturas ambiente en agua, (1) enfriar la solución a temperaturas bajas para solidificar la solución y eliminar el agua a presión reducida, o (2) eliminar el agua a partir de dicha solución acuosa.

La forma cristalina A puede aislarse mediante filtración y, a continuación, secarse para evaporar el agua absorbida del producto. Se conocen las condiciones y los métodos de secado y el secado del producto o la eliminación de agua de acuerdo con la variante (2) según la invención puede llevarse a cabo aplicando temperaturas elevadas, por ejemplo, hasta 80 °C, preferiblemente en el intervalo de 30 °C a 80 °C, al vacío o a temperaturas elevadas y vacío. Antes del aislamiento de un precipitado obtenido en la variante (2), la suspensión puede agitarse durante un tiempo determinado para el equilibrado de fase. La concentración de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en la solución acuosa puede estar entre el 5 y el 40 por ciento en peso, en referencia a la solución.

Las temperaturas ambiente pueden significar un intervalo de 30 a 120 °C. Las temperaturas bajas pueden significar temperaturas por debajo de -40 °C y preferiblemente por debajo de -60 °C y hasta -180 °C. Se prefiere un enfriamiento rápido para obtener soluciones sólidas como material de partida. Se aplica una presión reducida hasta que el solvente se elimina por completo. La liofilización es una tecnología bien conocida en la técnica. El tiempo hasta la completa eliminación del solvente depende del vacío aplicado, que puede ser de 0,01 a 1 mbar, el solvente utilizado y la temperatura de congelación.

La forma polimorfa A es estable a temperatura ambiente o por debajo de la temperatura ambiente en condiciones sustancialmente libres de agua, lo que se demuestra con pruebas de equilibrado de fase de suspensiones en



tetrahidrofurano o éter metil terc-butilo en agitación durante cinco días y 18 horas respectivamente bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La filtración y el secado al aire a temperatura ambiente producen la forma polimorfa A inalterada.

## 5 Polimorfo B

Todas las formas cristalinas (polimorfos, hidratos y solvatos), incluida la forma cristalina B, pueden usarse para la preparación del polimorfo B más estable.

10 El polimorfo B puede obtenerse mediante equilibrado de fase de suspensiones de formas amorfas o de otro tipo distintas a la forma polimorfa B, como el polimorfo A, en solventes polares y no acuosos adecuados. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende la dispersión de partículas de una forma sólida, preferiblemente distinta a la forma B, de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en un solvente a temperatura ambiente, agitando la suspensión a temperaturas ambiente durante el tiempo suficiente para producir la forma polimorfa B, aislando posteriormente la forma cristalina B y eliminando el solvente a partir de la forma B aislada.

15 Las temperaturas ambiente pueden significar temperaturas en un intervalo de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C. La temperatura aplicada puede cambiarse durante el tratamiento y puede agitarse disminuyendo la temperatura de forma gradual o continua. Los solventes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, otros alcoholes C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>, ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter metil t-butilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, otros acetatos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, metil etil cetona y otras metil-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alquil-cetonas. El tiempo hasta completar el equilibrado de fase puede ser de hasta 30 horas y, preferiblemente, hasta 20 horas o menos de 20 horas.

25 El polimorfo B también puede obtenerse mediante cristalización a partir de mezclas de solventes que contienen hasta aproximadamente el 5 % de agua, especialmente a partir de mezclas de etanol, ácido acético y agua. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende la disolución, opcionalmente a temperaturas elevadas, preferiblemente de una forma sólida de menor energía que la forma B o de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en una mezcla de solventes que comprende etanol, ácido acético y agua, adición de semillas a la solución, enfriamiento de la suspensión obtenida y aislamiento de los cristales formados.

30 La disolución puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o hasta un máximo de 70 °C, preferiblemente hasta un máximo de 50 °C. Puede usarse la mezcla final de solventes para la disolución o el material de partida puede disolverse primero en agua y los demás solventes pueden añadirse después a la vez o uno después del otro. La composición de la mezcla de solventes puede comprender una relación de volúmenes de agua:ácido acético:tetrahidrofurano de 1:3:2 a 1:9:4 y, preferiblemente 1:5:4. Preferiblemente la solución se agita. El enfriamiento puede significar temperaturas de hasta -40 °C a 0 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C. Las semillas adecuadas son la forma polimorfa B de otro lote o cristales con una morfología similar o idéntica. Tras el aislamiento, la forma cristalina B puede lavarse con un no solvente, como acetona o tetrahidrofurano, y secarse de la forma habitual.

35 El polimorfo B puede también obtenerse mediante cristalización a partir de soluciones acuosas mediante la adición de no solventes como metanol, etanol y ácido acético. El procedimiento de cristalización y aislamiento puede llevarse a cabo de forma ventajosa a temperatura ambiente sin enfriar la solución. Por tanto, este proceso es muy adecuado para llevarse a cabo a escala industrial.

40 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende la disolución de una forma sólida distinta a la forma B o de la forma B del diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en agua a temperaturas ambiente, añadiendo un no solvente en una cantidad suficiente para formar una suspensión, agitando opcionalmente la suspensión durante un tiempo determinado y aislando, a continuación, los cristales formados.

45 Un experimento de cristalización de una solución puede ir seguido del posterior equilibrado de la suspensión en condiciones ambientales.

50 Las temperaturas ambiente pueden significar una temperatura en el intervalo de 10 a 40 °C y, más preferiblemente, temperatura ambiente. La concentración de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en la solución acuosa puede estar entre el 10 y el 80 por ciento en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 60 por ciento en peso, en referencia a la solución. Los no solventes preferidos son metanol, etanol y ácido acético. El no solvente puede añadirse a la solución acuosa. Más preferiblemente, la solución acuosa se añade al no solvente. El tiempo de agitación tras la formación de la suspensión puede ser de hasta 30 horas y, preferiblemente, hasta 20 horas o menos de 20 horas. El aislamiento mediante filtración y secado se lleva a cabo de forma conocida según se describe a continuación.

55 La forma polimorfa B es una forma cristalina muy estable, que puede obtenerse mediante filtración, secado y molido a los tamaños de partícula deseados para formulaciones farmacéuticas. Estas propiedades excepcionales hacen que la forma polimorfa B sea especialmente adecuada para su aplicación farmacéutica.

Polimorfo F

El polimorfo F puede obtenerse mediante equilibrado de fase de suspensiones de la forma polimorfa A en solventes polares y no acuosos adecuados, que apenas disuelven dichas formas de energía más baja, especialmente alcoholes como metanol, etanol, propanol e isopropanol. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa F del diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende la dispersión de partículas de la forma sólida A del diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en un solvente no acuoso que apenas disuelve dicho diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina por debajo de la temperatura ambiente, agitando la suspensión a dichas temperaturas durante tiempo suficiente para producir la forma polimorfa F, aislando posteriormente la forma cristalina F y eliminando el solvente de la forma F aislada. La eliminación del solvente y el secado pueden llevarse a cabo al aire, con aire seco o con un gas de protección de secado como nitrógeno o gases nobles y a temperatura ambiente o inferior, por ejemplo, a 0 °C. La temperatura durante el equilibrado de fase preferiblemente es de 5 a 15 °C y, más preferiblemente, de aproximadamente 10 °C.

Polimorfo J

El polimorfo J puede obtenerse mediante deshidratación de la forma E a temperaturas moderadas y al vacío. La presente invención también ofrece un proceso para la preparación de la forma polimorfa J de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende la preparación de la forma E y la eliminación del agua de la forma E mediante el tratamiento de dicha forma E en un secador al vacío para obtener la forma J a temperaturas moderadas, lo que puede significar una temperatura en el intervalo de 25 a 70 °C y, más preferiblemente, de 30 a 50 °C.

Polimorfo K

El polimorfo K puede obtenerse mediante cristalización a partir de mezclas de solventes polares que contienen cantidades pequeñas de agua y en presencia de cantidades pequeñas de ácido ascórbico. Los solventes de la mezcla de solventes pueden seleccionarse entre ácido acético y un alcohol como metanol, etanol y n- o isopropanol. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma polimorfa K de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende disolver el diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en una mezcla de ácido acético y un alcohol o tetrahidrofurano que contiene cantidades pequeñas de agua y una pequeña cantidad de ácido ascórbico a temperaturas elevadas, reducir la temperatura por debajo de la temperatura ambiente para cristalizar dicho diclorhidrato, aislar el precipitado y secar el precipitado aislado a temperatura elevada, opcionalmente al vacío. Son ejemplos de alcoholes adecuados metanol, etanol, propanol e isopropanol, siendo por tanto el etanol el preferido. La relación entre ácido acético y alcohol o tetrahidrofurano puede ser de 2:1 a 1:2 y, preferiblemente de aproximadamente 1:1. La disolución de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina puede llevarse a cabo en presencia de un mayor contenido en agua y puede añadirse más mezcla de antisolventes para obtener una precipitación completa. La cantidad de agua en la composición final puede ser del 0,5 al 5 por ciento en peso y la cantidad de ácido ascórbico puede ser del 0,01 al 0,5 por ciento, ambos en referencia a la mezcla de solventes. La temperatura para la disolución puede estar en el intervalo de 30 a 100 y preferiblemente de 35 a 70 °C y la temperatura de secado puede estar en el intervalo de 30 a 50 °C. El precipitado puede lavarse con un alcohol como etanol tras su aislamiento, por ejemplo, mediante filtración. El polimorfo K puede convertirse fácilmente en la forma B más estable mediante equilibrado de fase en, por ejemplo, isopropanol y opcionalmente sembrando con cristales de la forma B por encima de la temperatura ambiente, como por ejemplo a temperaturas de 30 a 40 °C.

5. Preparación de formas hidrato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterinaForma C

La forma hidrato C puede obtenerse mediante equilibrado de fase a temperaturas ambiente de una forma polimorfa como una suspensión de polimorfo B en un no solvente que contiene agua en una cantidad de preferiblemente aproximadamente el 5 por ciento en peso, en referencia al solvente. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma hidrato C de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende suspender diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en un no solvente como heptano, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metanol, etanol, 1- o 2-propanol, acetatos, como acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético o ésteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter metil terc-butilo, o mezclas binarias o ternarias de estos no solventes, a la que se añade agua suficiente para formar un monohidrato, y agitar la suspensión a temperaturas ambiente o por debajo (p. ej., de 0 a 30 °C) durante el tiempo suficiente para formar un monohidrato. Agua suficiente puede significar del 1 al 10 y preferiblemente del 3 a 8 por ciento en peso de agua, en referencia a la cantidad de solvente. Los sólidos pueden obtenerse mediante filtración y secarse al aire aproximadamente a temperatura ambiente. El sólido puede absorber cierta cantidad de agua y, por tanto, poseer un mayor contenido en agua que el valor teórico del 5,5 por ciento en peso. La forma hidrato C es inestable con respecto a las formas D y B, y se convierte fácilmente en la forma polimorfa B a temperaturas de aproximadamente 40 °C al aire y a humedad relativa más baja. La forma C puede transformarse en la forma hidrato D más estable mediante equilibrado de la suspensión a temperatura ambiente.

Forma D

La forma hidrato D puede obtenerse mediante la adición de soluciones acuosas concentradas aproximadamente a temperatura ambiente de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a un exceso de un no solvente como hexano, heptano, diclorometano, 1- o 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético o ésteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter metil terc-butilo o mezclas de estos no solventes y agitando la suspensión a

temperaturas ambiente. El sólido cristalino puede obtenerse mediante filtración y, a continuación, secarse con nitrógeno seco a temperaturas ambiente. Un no solvente preferido es isopropanol. La adición de la solución acuosa puede llevarse a cabo gota a gota para evitar una precipitación súbita. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende añadir aproximadamente a temperatura ambiente una solución acuosa concentrada de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a un exceso de un no solvente y agitar la suspensión a temperaturas ambiente. El exceso de no solvente puede significar una relación entre acuoso y no solvente de 1:10 a 1:1000. La forma D contiene un pequeño exceso de agua, en relación con el monohidrato, y se considera que absorbe agua debido a la naturaleza ligeramente higroscópica de este hidrato cristalino. La forma hidrato D se considera la más estable entre los hidratos conocidos a temperaturas ambiente y una humedad relativa inferior al 70 %. La forma hidrato D puede utilizarse para formulaciones preparadas en condiciones en las que este hidrato es estable. Temperatura ambiente puede significar de 20 a 30 °C.

#### Forma hidrato E

La forma hidrato E puede obtenerse mediante adición de soluciones acuosas concentradas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a un exceso de no solvente enfriado a temperaturas de aproximadamente 10 a -10 °C y, preferiblemente, entre 0 y 10 °C y agitando la suspensión a dichas temperaturas. El sólido cristalino puede obtenerse mediante filtración y, a continuación, secarse con nitrógeno seco a temperaturas ambiente. Son ejemplos de no solventes hexano, heptano, diclorometano, 1- o 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético o éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter metil terc-butilo o mezclas de estos no solventes. Un no solvente preferido es isopropanol. La adición de la solución acuosa puede llevarse a cabo gota a gota para evitar una precipitación súbita. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende añadir una solución acuosa concentrada de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a un exceso de un no solvente que se enfría a temperaturas de aproximadamente 10 a -10 °C, y agitar la suspensión a temperaturas ambiente. El exceso de no solvente puede significar una relación entre acuoso y no solvente de 1:10 a 1:1000. Un no solvente preferido es tetrahidrofurano. Otro proceso de preparación comprende exponer la forma polimorfa B a una atmósfera de aire con una humedad relativa del 70 al 90 %, preferiblemente a aproximadamente el 80 %. La forma hidrato E se considera un dihidrato, por lo que puede absorber cierta cantidad adicional de agua. La forma polimorfa E puede transformarse en el polimorfo J tras secar al vacío a temperaturas moderadas, lo que puede significar entre 20 °C y 50 °C a presiones de entre 0 y 100 mbares. La forma E es especialmente adecuada para formulaciones en formas semisólidas debido a su estabilidad a humedades relativas altas.

#### Forma H

La forma hidrato H puede obtenerse disolviendo diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a temperaturas ambiente en una mezcla de ácido acético y agua, añadiendo a continuación un no solvente para precipitar un sólido cristalino, enfriando la suspensión obtenida y agitando la suspensión enfriada durante un tiempo determinado. El sólido cristalino se obtiene mediante filtración y, a continuación, se seca al vacío a temperaturas ambiente. Son ejemplos de no solventes hexano, heptano, diclorometano, 1- o 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético o éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter metil terc-butilo o mezclas de estos no solventes. Un no solvente preferido es tetrahidrofurano. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma hidrato H de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende disolver a temperaturas ambiente diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en una mezcla de ácido acético y una cantidad menor de agua que la de ácido acético, añadir un no solvente y enfriar la suspensión obtenida a temperaturas en el intervalo de -10 a 10 °C y, preferiblemente, de -5 a 5 °C, y agitar la suspensión a dicha temperatura durante un tiempo determinado. Un tiempo determinado puede significar de 1 a 20 horas. La relación en peso entre ácido acético y agua puede ser de 2:1 a 25:1 y, preferiblemente, de 5:1 a 15:1. La relación en peso entre ácido acético/agua y no solvente puede ser de 1:2 a 1:5. La forma hidrato H parece ser un monohidrato con un ligero exceso de agua absorbida debido a la naturaleza higroscópica.

#### Forma O

La forma hidrato O puede prepararse mediante la exposición de la forma polimorfa F a una atmósfera de nitrógeno que contiene vapor de agua con una humedad relativa resultante de aproximadamente el 52 % durante aproximadamente 24 horas. El hecho de que la forma F, que es un anhidrato ligeramente higroscópico, pueda usarse para preparar la forma O en condiciones de humedad relativa del 52 % sugiere que la forma O es un hidrato, que es más estable que la forma F en condiciones de temperatura ambiente y humedad.

### 6. Preparación de formas solvato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

#### Forma G

La forma solvato de etanol G puede obtenerse mediante cristalización de diclorhidrato de L-eritro-tetrahidrobiopterina disuelto en agua y adición de un gran exceso de etanol, agitando la suspensión obtenida a temperaturas ambiente o inferiores y secando la solución aislada al aire o bajo atmósfera de nitrógeno aproximadamente a temperatura ambiente. Aquí, un gran exceso de etanol significa una mezcla resultante de etanol y agua con menos del 10 % de agua, preferiblemente aproximadamente del 3 a 6 %. La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma etanolato G de clorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, que comprende disolver a aproximadamente de temperatura ambiente a temperaturas de 75 °C diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

en agua o en una mezcla de agua y etanol, enfriar la solución calentada a temperatura ambiente y bajar a de 5 a 10 °C, añadir opcionalmente etanol para completar la precipitación, agitar la suspensión obtenida a temperaturas de 20 a 5 °C, obtener mediante filtración el sólido cristalino de color blanco y secar el sólido al aire o con un gas de protección como nitrógeno a temperaturas por encima de la temperatura ambiente. El proceso puede llevarse a cabo en una primera variante disolviendo diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina aproximadamente a temperatura ambiente en una cantidad menor de agua y añadiendo a continuación un exceso de etanol y agitando la suspensión obtenida durante el tiempo suficiente para el equilibrio de fase. En una segunda variante, puede suspenderse diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en etanol, añadir opcionalmente una cantidad menor de agua y calentar la suspensión y el disoluto diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina, enfriar la solución a temperaturas de aproximadamente 5 a 15 °C, añadir etanol adicional a la suspensión y agitar a continuación la suspensión obtenida durante el tiempo suficiente para el equilibrio de fase.

#### Forma I

La forma solvato de ácido acético I puede obtenerse mediante disolución de diclorhidrato de L-eritro-tetrahidrobiopterina en una mezcla de ácido acético y agua a temperatura elevada, añadiendo más ácido acético a la solución, enfriando a temperatura de aproximadamente 10 °C, calentando a continuación la suspensión formada a aproximadamente 15 °C y agitando la suspensión obtenida durante el tiempo suficiente para el equilibrio de fase, lo que puede durar hasta 3 días. A continuación, el sólido cristalino se obtiene mediante filtración y se seca al aire o con un gas de protección como nitrógeno a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente.

#### Forma L

La forma L puede obtenerse suspendiendo la forma hidrato E a temperatura ambiente en etanol y agitando la suspensión a temperaturas de entre 0 y 10 °C, preferiblemente a aproximadamente 5 °C, durante el tiempo suficiente para el equilibrio de fase que puede ser de 10 a 20 horas. A continuación, el sólido cristalino se obtiene mediante filtración y se seca preferiblemente a presión reducida a 30 °C o bajo atmósfera de nitrógeno. El análisis mediante TG-FTIR sugiere que la forma L puede contener cantidades variables de etanol y agua, es decir, puede existir como un polimorfo (anhidrato), como una mezcla de solvato de etanol/hidrato o incluso como hidrato.

#### Forma M

La forma solvato de etanol M puede obtenerse mediante disolución de diclorhidrato de L-eritro-tetrahidrobiopterina en etanol y evaporación de la solución bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, es decir, entre 10 °C y 40 °C. La forma M también puede obtenerse secando la forma G con un flujo ligero de nitrógeno seco a un caudal de aproximadamente 20 a 100 ml/min. Dependiendo del grado de secado bajo atmósfera de nitrógeno, la cantidad restante de etanol puede ser variable, es decir, de aproximadamente el 3 % al 13 %.

#### Forma N

La forma isopropanol N puede obtenerse mediante disolución de diclorhidrato de L-eritro-tetrahidrobiopterina en 4,0 ml de una mezcla de isopropanol y agua (relación de volumen de mezcla por ejemplo de 4:1). A esta solución se añade lentamente isopropanol (IPA, por ejemplo, aproximadamente 4,0 ml) y la suspensión resultante se enfría a 0 °C y se agita durante varias horas (p. ej., aproximadamente de 10 a 18 horas) a esta temperatura. La suspensión se filtra y el residuo sólido se lava con isopropanol a temperatura ambiente. A continuación, el material cristalino obtenido se seca a temperatura ambiente (p. ej., aproximadamente de 20 a 30 °C) y presión reducida (aproximadamente de 2 a 10 mbares) durante varias horas (p. ej., aproximadamente de 5 a 20 horas). El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 9,0 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye tanto al isopropanol como al agua. Este resultado sugiere que la forma N puede existir en forma de un solvato de isopropanol, o en forma de mezcla de solvato de isopropanol/hidrato, o como forma no solvatada que contiene una pequeña cantidad de agua.

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado que la forma cristalina B es la forma más estable de todas las formas cristalinas. La forma cristalina B es especialmente adecuada para diversos tipos y una amplia gama de formulaciones, incluso en presencia de componentes húmedos sin formación de hidratos.

En principio, también las formas A, D, E, F, J, K, L y O son adecuadas para su uso en formulaciones farmacéuticas. Para las formas A, F, J, K y L se utilizan preferiblemente componentes de formulación seca y los productos pueden mantenerse en recipientes sellados, principalmente para evitar la formación de hidratos. Las formas hidrato D, E y O pueden utilizarse directamente en presencia de componentes húmedos para la formulación y no debe excluirse la humedad ambiental.

Se ha encontrado sorprendentemente que la forma hidrato D es la forma más estable de los hidratos y las formas B y D son especialmente adecuadas para su uso en formulaciones farmacéuticas. Las formas B y D presentan algunas ventajas como una fabricación dirigida, un buen manejo debido a su tamaño y morfología del cristal convenientes, muy buena estabilidad en condiciones de producción de varios tipos de formulaciones, estabilidad de conservación, mayor solubilidad y alta biodisponibilidad.

A continuación, forma cristalina significa A, B, D, E, F, J, K, L y O.

La cantidad de formas cristalinas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina depende sustancialmente del tipo de formulación y dosis deseadas durante los periodos de administración. La cantidad en una formulación oral puede ser de 0,1 a 50 mg, preferiblemente de 0,5 a 30 mg y, más preferiblemente, de 1 a 15 mg.

5 Las formas cristalinas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina pueden utilizarse con folatos como ácido fólico o tetrahidrofolatos. Son ejemplos de tetrahidrofolatos el ácido tetrahidrofólico, ácido 5,10-metilentetrahidrofólico, ácido 10-formiltetrahidrofólico, ácido 5-formiltetrahidrofólico o, preferiblemente, ácido 5-metiltetrahidrofólico, sus poliglutamatos, sus diastereoisómeros ópticamente puros, aunque también mezclas de diastereoisómeros, especialmente la mezcla racémica, sales farmacéuticamente aceptables como sales de sodio, potasio, calcio o amonio, cada una sola, en combinación con otro folato o, adicionalmente, con arginina. La relación en peso de formas cristalinas:ácidos fólicos o sus sales:arginina puede estar entre 1:10:10 y 10:1:1.

15 Las formulaciones orales pueden ser formulaciones sólidas como cápsulas, comprimidos, pastillas y pastillas para chupar, o formulaciones líquidas como suspensiones acuosas, elixires o jarabes. Las formulaciones sólidas y líquidas abarcan también la incorporación de formas cristalinas de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina según la invención a alimentos líquidos o sólidos. Los líquidos también abarcan soluciones de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina para aplicaciones parenterales como infusión o inyección.

20 La forma cristalina puede utilizarse directamente como polvo (partículas micronizadas), gránulos, suspensiones o soluciones, o puede combinarse con otros componentes farmacéuticamente aceptables mezclando dichos componentes y, opcionalmente, dividiéndose en trozos pequeños y, a continuación, colocándose en cápsulas, compuestas por ejemplo de gelatina dura o blanda, incluirse en comprimidos, pastillas o pastillas para chupar o disolverse en vehículos para suspensiones, elixires y jarabes. Pueden aplicarse recubrimientos tras la compresión para formar pastillas.

25 Los componentes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los diversos tipos de formulación y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes como polímeros naturales o sintéticos, excipientes, lubricantes, tensioactivos, edulcorantes y aromatizantes, materiales de recubrimiento, conservantes, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y vehículos para los diversos tipos de formulaciones.

30 Son ejemplos de aglutinantes la goma de tragacanto, de acacia, almidón, gelatina y polímeros biodegradables como homo o copoliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles y/o ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, homo o copoliamidas de ácidos dicarboxílicos, alquilendiaminas y/o ácidos carboxílicos aminoalifáticos, que se corresponden con copolímeros de poliéster y poliamida, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfofaceno y policarbonatos. Los polímeros biodegradables pueden ser lineales, ramificados o entrecruzados. Son ejemplos específicos el ácido poliglicólico, ácido poliláctico y poli-D,L-lactida/glicolida. Otros ejemplos de polímeros son polímeros hidrosolubles como polioxaalquilenos (polioxaetileno, polioxaopileno y mezclas de sus polímeros), poliacrilamidas y poliacrilamidas hidroxialquiladas, ácido polimaleico y sus ésteres o amidas, ácido poliacrílico y sus ésteres o amidas, polivinilalcohol y sus ésteres o éteres, polivinilimidazol, polivinilpirrolidona y sus polímeros naturales como quitosano.

Son ejemplos de excipientes los fosfatos como el fosfato dicálcico.

45 Son ejemplos de lubricantes los aceites naturales o sintéticos, grasas, ceras o sales de ácido graso como estearato de magnesio.

Los tensioactivos pueden ser aniónicos, anfotéricos o neutros. Son ejemplos de tensioactivos la lecitina, fosfolípidos, octilsulfato, decilsulfato, dodecilsulfato, tetradecilsulfato, hexadecilsulfato y octadecilsulfato, oleato Na o caprato Na, ácidos 1-acilaminoetano-2-sulfónico, como ácido 1-octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-tetradecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido taurocólico y ácido taurodesoxicólico, ácidos biliares y sus sales, como ácido cólico, ácido desoxicólico y glicocolatos de sodio, caprato de sodio o laurato de sodio, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, sulfato de cetilo sódico, aceite de ricino sulfatado y dioctilsulfosuccinato de sodio, cocamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterolos, mono o diestearato de glicerol, mono o dioleato de glicerol y mono o dipalmitato de glicerol y estearato de polioxi-etileno.

Son ejemplos de agentes edulcorantes la sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo.

60 Son ejemplos de agentes aromatizantes la menta, aceite de gaulteria o los sabores frutales como sabor a cereza o naranja.

Son ejemplos de materiales de recubrimiento la gelatina, cera, laca shellac o polímeros biodegradables.

65 Son ejemplos de conservantes el metil o propilparabenos, ácido sórbico, clorobutanol, fenol y timerosal.

Son ejemplos de adyuvantes las fragancias.

Son ejemplos de espesantes los polímeros sintéticos, ácidos grasos y sales de ácido grasos y ésteres y alcoholes grasos.

5 Son ejemplos de antioxidantes las vitaminas, como vitamina A, vitamina C, vitamina D o vitamina E, extractos vegetales o aceites de pescado.

10 Son ejemplos de vehículos líquidos el agua, alcoholes como etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, triacina y aceites. Son ejemplos de vehículos sólidos el talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares.

La formulación según la invención también puede contener agentes isotónicos como azúcares, tampones o cloruro sódico.

15 La forma hidrato D según la invención puede también formularse como comprimido o polvo efervescente, que se desintegra en un entorno acuoso para proporcionar una solución bebible.

Un jarabe o elixir puede contener el polimorfo de la invención, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, un conservante como metilparabeno, un colorante y un agente aromatizante.

20 Las formulaciones de liberación lenta pueden también prepararse a partir del polimorfo según la invención para lograr una liberación controlada del principio activo en contacto con los líquidos corporales en el tubo digestivo, y proporcionar un nivel sustancialmente constante y eficaz del principio activo en el plasma sanguíneo. La forma cristalina puede embeberse con este fin en una matriz polimérica de un polímero biodegradable, un polímero hidrosoluble o una mezcla  
25 de ambos y, opcionalmente, tensioactivos adecuados. Embeber puede significar en este contexto la incorporación de micropartículas a una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada también se obtienen mediante encapsulado de micropartículas dispersas o microgotas emulsionadas mediante tecnologías de recubrimiento por dispersión o emulsión conocidas.

30 La forma cristalina también es útil para la administración de una combinación de agentes terapéuticos eficaces a un animal. Esta terapia de combinación puede llevarse a cabo usando al menos otro agente terapéutico que puede dispersarse o disolverse adicionalmente en una formulación.

35 Respectivamente, la forma cristalina y sus formulaciones pueden también administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar una determinada afección para proporcionar una terapia de combinación.

La forma cristalina y la composición farmacéutica son muy adecuadas para el tratamiento eficaz de trastornos neurológicos.

40 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

#### A) Preparación de formas polimorfas

45 En los ejemplos A1, A5, A6 y A7 se utilizó diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina de Schircks Laboratories, CH-8645 Jona, Suiza como material de partida.

#### **Ejemplo de referencia A1:** Preparación de la forma polimorfa A de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

50 Se disuelven 1,05 gramos de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en 4,0 ml de agua bidestilada a  $23 \pm 2$  °C. La solución se filtra a través de una unidad de filtración de Millipore de  $0,22 \mu\text{m}$  y el filtrado se transfiere a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución de este matraz se congela colocando el matraz en un lecho con dióxido de carbono sólido a  $-78$  °C. El matraz con el contenido congelado se conecta a continuación a un liofilizador del laboratorio que funciona a una presión inicial de aproximadamente 0,05 mbares. El liofilizado se completa  
55 aproximadamente después de 20 horas y se desconecta el matraz al vacío del liofilizador y se obtiene aproximadamente 1,0 g de material sólido cristalino de color blanco. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela que es la forma A, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 1 y en la figura 1. Estudios adicionales del sólido obtenido mediante termogravimetría acoplada a espectroscopia de infrarrojos con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto muestra un contenido en agua de  
60 aproximadamente el 3 %, con una liberación prácticamente continua de agua entre 50 °C y 200 °C. La muestra empieza a descomponerse por encima de 200 °C.

Tabla 1: Distancias interplanares de la forma A

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,7	15,5	mf
7,4	12,0	m
13,3	6,7	m
13,6	6,5	m
14,0	6,3	d
14,4	6,1	d
14,9	5,96	d
16,1	5,49	m
18,1	4,89	m
23,5	3,79	m
24,0	3,70	f
25,6	3,48	m
25,8	3,45	m
26,8	3,33	f
27,3	3,26	f
27,7	3,22	m
28,1	3,18	m
28,9	3,08	m
29,6	3,02	d
30,3	2,95	d
31,1	2,87	m
32,1	2,79	d
33,2	2,70	d

**Ejemplo de referencia A2:** Estabilidad de la forma polimorfa A

5 Se resuspenden 105 mg del polimorfo A según el ejemplo A1 en 1,0 ml de éter metil terc-butilo (TBME). La suspensión se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente, se filtra y, a continuación, el residuo sólido de color blanco se seca al vacío. Rendimiento: 103 mg de sólido cristalino de color blanco, que se sigue correspondiendo esencialmente con la forma A según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo de referencia A3:** Estabilidad de la forma polimorfa A

10 Se resuspenden 90 mg de polimorfo A según el ejemplo A1 en 2,0 ml de tetrahidrofurano (THF) y la suspensión resultante se agita al aire durante cinco días a temperatura ambiente, se filtra y, a continuación, el residuo sólido de color blanco se seca al aire. Rendimiento: 85 mg de sólido cristalino de color blanco, que se sigue correspondiendo con la forma A según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A4:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A

15 Se resuspenden 94 mg de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina como forma polimorfa A según el ejemplo A1 en 1,0 ml de etanol en un vial de vidrio de 4,0 ml bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión obtenida se agita a una temperatura de 23 °C durante aproximadamente 18 horas. Después de este tiempo, la suspensión de color blanco se filtra y el sólido cristalino obtenido se seca a 23 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1 hora. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina B, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 2 y en la figura 2.

Tabla 2: Distancias interplanares de la forma B

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
10,1	8,7	mf
12,9	6,9	d
15,0	5,90	md
15,7	5,63	m

17,5	5,07	m
18,6	4,76	m
20,1	4,40	m
21,4	4,15	d
22,2	4,00	f
22,5	3,95	m
25,3	3,52	m
25,8	3,44	d
26,8	3,32	m
27,6	3,23	f
28,1	3,17	d
28,7	3,11	mf
29,2	3,06	d
29,9	2,99	d
30,1	2,96	d
30,4	2,94	m
31,2	2,87	d
31,5	2,84	f
31,7	2,82	m
33,3	2,69	d
34,7	2,59	d
36,9	2,44	d

**Ejemplo A5:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

Se disuelven 337 mg de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en 0,5 ml de agua bidestilada. Se añaden gota a gota 300 µl de esta solución acuosa en un vial de vidrio de 22 ml que contiene 10,0 ml de etanol. Tras la adición de la solución acuosa al etanol, se forma una suspensión de color blanco que se agita adicionalmente a 23 °C durante aproximadamente 15 horas. A continuación, se obtiene un material cristalino de color blanco mediante filtración que se seca bajo atmósfera de nitrógeno a 23 °C durante aproximadamente 1 hora. El rendimiento es de 74 mg. El estudio del sólido obtenido revela un patrón de difracción de rayos X en polvo y un espectro Raman que son idénticos a los descritos en el ejemplo A4.

**Ejemplo A6:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

Se disuelven 337 mg de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en 0,5 ml de agua bidestilada. Se añaden gota a gota 300 µl de esta solución acuosa en un vial de vidrio de 22 ml que contiene 10,0 ml de ácido acético. Tras la adición de la solución acuosa al ácido acético, se forma una suspensión de color blanco que se agita adicionalmente a 23 °C durante aproximadamente 15 horas. A continuación, se obtiene un material cristalino de color blanco mediante filtración y secado bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 2 horas y a 23 °C. El rendimiento es de 118 mg. El estudio del sólido obtenido mediante espectroscopía Raman muestra un espectro idéntico al descrito en el ejemplo A4.

**Ejemplo A7:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

Se añade 1,0 g de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a 4 ml de agua bidestilada en un tubo de ensayo. Esta solución acuosa se añade a 20 ml de ácido acético al 100 % en un vial de vidrio a temperatura ambiente. Se forma un precipitado gelatinoso que se disuelve en algunos minutos. A continuación, se añaden 16 ml de tetrahidrofurano y la solución se siembra con cristales del polimorfo B. Se forma una suspensión al agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta suspensión se enfría a 0 °C y se agita a continuación durante 1 h a esta temperatura. El precipitado se obtiene mediante filtración, se lava con tetrahidrofurano y, a continuación, se seca al vacío durante 17 horas a 20 °C y 10 mbares. Se obtienen 0,74 g de cristales de color beis en la forma polimorfa B, que revelan un patrón de difracción de rayos X en polvo y un espectro Raman idénticos a los descritos en el ejemplo A4.

**Ejemplo A8:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de una mezcla de la forma hidrato C y la forma solvato de etanol G

Se resuspenden 60,5 mg de forma C hidrato según el ejemplo B1 y 60,6 mg de forma solvato de etanol G según el ejemplo C1 en 1,0 ml de etanol (EtOH) bajo atmósfera de nitrógeno. La pasta se agita durante toda la noche a



temperatura ambiente, se filtra y se seca al aire. Rendimiento: 96,4 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A9:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de una mezcla de la forma polimorfa B y la forma solvato de etanol G

Se resuspenden 60,4 mg de la forma solvato de etanol G según el ejemplo C1 y 60,3 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 bajo atmósfera de nitrógeno en 1,0 ml de etanol, se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra y, a continuación, se seca al aire. Rendimiento: 86,4 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A10:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de una mezcla de la forma hidrato C y la forma polimorfa B

Se resuspenden 60,7 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 y 60,5 mg de la forma hidrato C según el ejemplo B1 bajo atmósfera de nitrógeno en 1,0 ml de EtOH. La suspensión resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra y se seca al aire. Rendimiento: 86,6 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A11:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A según el ejemplo A1

Se resuspenden 105 mg de la forma polimorfa A según el ejemplo A1 en 2,0 ml de THF que contiene el 2,5 % en peso de agua. La suspensión se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 48 horas, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas a temperatura ambiente. Rendimiento: 91 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A12:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma hidrato E según el ejemplo B8

Se resuspenden 115 mg de la forma hidrato E según el ejemplo B8 en 1,5 ml de EtOH. La suspensión se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 22 horas, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno. Rendimiento: 75 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A13:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se resuspenden 205 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 2,0 ml de isopropanol (IPA) que contiene el 5 % en peso de agua. La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se filtra y se seca con una humedad relativa del 53 % al aire. Rendimiento: 116 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A14:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se resuspenden 205 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 2,0 ml de IPA que contiene el 5 % en peso de agua. La suspensión se agita durante 24 horas a 3 °C, a continuación, se filtra y se seca con una humedad relativa del 53 % al aire. Rendimiento: 145 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A15:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A según el ejemplo A1

Se resuspenden 203 mg de forma polimorfa A según el ejemplo A1 en 2,0 ml de IPA y la suspensión se agita a 40 °C durante 18 horas, se filtra y, a continuación, se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 192 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A16:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 200 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 800 µl de agua. Se añadieron 4,0 ml de ácido acético y, a continuación, 3,0 ml de THF y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 133 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A17:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 256 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 4,0 ml de ácido acético/H<sub>2</sub>O (4:1) y, a continuación, se añaden 4,0 ml de ácido acético. La suspensión formada se agita a 20 °C durante aproximadamente 20 horas, se

filtra y, a continuación, se seca al aire durante 4 horas. Rendimiento: 173 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A18:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma solvato de ácido acético I según el ejemplo C7

Se resuspenden 51 mg de forma solvato de ácido acético I según el ejemplo C7 en 1,0 ml de EtOH y se siembra con 7 mg de forma B. La suspensión se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, se filtra y se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 52 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A19:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 304 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 10,0 ml de ácido acético y se añaden 100 µl de agua. La suspensión se enfría a 13 °C, se siembra con 5 mg de forma B, se agita a 13 °C durante 16 horas, se filtra y, a continuación, se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 276 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A20:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 304 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 5,0 ml de IPA y se añaden 100 µl de agua. La suspensión se enfría a 3 °C, se agita a 3 °C durante 16 horas, se filtra y se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 272 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A21:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 296 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 15 ml de metanol a 50 °C. La solución se enfría a 5 °C y se evaporan aproximadamente 9 ml de solvente. A continuación, se sigue agitando la suspensión obtenida a 10 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtra y el residuo sólido se lava a continuación bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 122 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A22:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa K según el ejemplo A28

Se resuspenden 116 mg de forma polimorfa K según el ejemplo A28 y 7 mg de forma polimorfa B en 2,0 ml de IPA. La suspensión se agita a 35 °C durante aproximadamente 20 horas, se filtra y, a continuación, se seca al aire a 40 °C durante aproximadamente 1 hora. Rendimiento: 98 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo A23:** Preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma hidrato E según el ejemplo B8

Se resuspenden 120 mg de forma hidrato E según el ejemplo B8 en 10 ml de EtOH. La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtra y, a continuación, se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 98 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma B según el espectro FT Raman y el patrón de difracción de rayos X.

**Ejemplo de referencia A24:** Prueba de estabilidad de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

a) Estabilidad de conservación

La forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina se almacena durante 8 meses en una bolsa minigrip a 40 °C y humedad relativa del 75 %. La pureza del producto se determina a intervalos diferentes mediante HPLC. El resultado se muestra en la tabla 3.

Tabla 3:

	Material de partida	Después de 1 semana	Después de 1 mes	Después de 3 meses	Después de 8 meses
HPLC (5 áreas)	98,4	99,4	98,3	99,1	98,1

El resultado demuestra la alta estabilidad de conservación inusual e inesperada de la forma polimorfa B, que la hace especialmente adecuada para la preparación de un principio activo estable y el procesamiento para la fabricación de formulaciones y conservación de medicamentos estables.

b) El tratamiento de la forma polimorfa B en las diversas condiciones siguientes no afecta a la forma polimorfa B, la cual se recupera tras la prueba:

Se resuspenden 128,2 mg de la forma polimorfa B bajo atmósfera de nitrógeno en 1,0 ml de metanol (MeOH). La suspensión de color blanco se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 123,4 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color blanco.

5 Se resuspenden 123,2 mg de la forma polimorfa B bajo atmósfera de nitrógeno en 2,0 ml de EtOH. La suspensión de color blanco se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra y, a continuación, se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 118,6 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color blanco.

10 Se resuspenden 117,5 mg de forma polimorfa B bajo atmósfera de nitrógeno en 2,0 ml de acetona. La suspensión de color blanco se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 100,3 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color blanco.

15 Se resuspenden 124,4 mg de forma polimorfa B bajo atmósfera de nitrógeno en 2,0 ml de 2-propanol. La suspensión de color blanco se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 116,1 mg de la forma polimorfa B como sólido cristalino de color blanco.

20 Se resuspenden 100,2 mg de forma polimorfa B en 2,0 ml de EtOH al aire. La suspensión de color blanco se agita durante una semana a temperatura ambiente, se filtra y, a continuación, se seca a temperatura ambiente. Rendimiento: 94,2 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino ligeramente amarillo. Se resuspenden 119,1 mg de esta forma polimorfa B sólida cristalina ligeramente amarilla bajo atmósfera de nitrógeno en 1,0 ml de THF. La suspensión de color blanco se agita durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente, se filtra y se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 114,5 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color ligeramente amarillo.

25 Se resuspenden 126 mg de la forma polimorfa B en 2,0 ml de acetonitrilo que contiene el 2 % en peso de agua. La suspensión se agita durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se filtra y, a continuación, se seca bajo atmósfera de nitrógeno. Rendimiento: 116 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color blanco.

30 Se resuspenden 122 mg de la forma polimorfa B en 2,0 ml de acetato de etilo que contiene el 2 % en peso de agua. La suspensión se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 23 horas, se filtra y se seca al aire. Rendimiento: 92 mg de la forma polimorfa B como un sólido cristalino de color blanco.

35 Se almacenan 366 mg de forma polimorfa B en un recipiente abierto al aire con una humedad relativa del 75 % a 40 °C durante 5 días. Tras este tiempo de almacenamiento a temperatura elevada el sólido sigue siendo la forma polimorfa B.

40 **Ejemplo de referencia A25:** Preparación de la forma polimorfa F de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A según el ejemplo A1

Se resuspenden 102 mg de forma hidrato A según el ejemplo A1 en 1,0 ml de IPA. La suspensión se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 19 horas, se filtra y se seca al aire. Rendimiento: 102 mg de un sólido cristalino de color blanco. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo y espectroscopia Raman muestra una forma cristalina F. TG-FTIR: la pérdida de peso entre 25-45 200 °C del 1,3 % se atribuye al agua.

**Ejemplo de referencia A26:** Preparación de la forma polimorfa F de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A según el ejemplo A1

50 Se resuspenden 97 mg de la forma polimorfa A según el ejemplo A1 en 2,0 ml de IPA. La suspensión obtenida se agita a 10 °C durante 22 horas, se filtra y, a continuación, se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 58 mg. El sólido cristalino de color blanco es la forma polimorfa F, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 4 y en la figura 6.

55 **Tabla 4:** Distancias interplanares de la forma F

Ángulo [°2θ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,2	17,1	mf
7,3	12,1	d
10,3	8,6	d
12,7	7,0	d
13,6	6,5	d
13,9	6,4	d

15,0	5,92	d
15,5	5,72	d
17,4	5,11	d
18,0	4,92	m
18,3	4,86	d
19,0	4,68	m
20,1	4,41	d
21,6	4,12	d
22,9	3,88	d
23,2	3,83	d
24,1	3,70	m
24,5	3,64	d
25,1	3,55	m
25,5	3,49	f
25,8	3,46	f
26,3	3,39	f
26,8	3,33	m
27,0	3,31	m
27,3	3,27	m
27,8	3,21	f
28,0	3,19	m
28,9	3,09	m
29,6	3,02	m
30,2	2,96	m
30,9	2,89	d
31,3	2,86	d
32,0	2,80	m
33,6	2,69	m

**Ejemplo de referencia A27:** Preparación de la forma polimorfa J de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa E según el ejemplo B8

- 5 Se disuelven 250 mg de la forma E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en 5,0 ml de ácido acético y 1,0 ml de agua. A esta solución se añaden 4,0 ml de THF y la suspensión resultante se enfría lentamente hasta 5 °C. La agitación se continúa durante aproximadamente 16 horas antes de que la suspensión se filtre y el sólido cristalino obtenido se seca al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento: 179 mg de un sólido cristalino de color blanco. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina J, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 5 y en la figura 10. TG-FTIR: la pérdida de peso entre 25-200 °C del 0,6 % se atribuye al agua.
- 10

**Tabla 5:** Distancias interplanares de la forma J

Ángulo [°2 $\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,0	14,6	m
13,4	6,6	d
13,9	6,4	d
16,2	5,47	d
18,3	4,84	d
20,5	4,34	md
21,2	4,20	md
21,7	4,10	md
24,3	3,67	d

25,2	3,54	d
27,1	3,29	mf
27,8	3,21	mf
30,3	2,95	d
31,5	2,84	md
32,8	2,73	md

**Ejemplo de referencia A28:** Preparación de la forma polimorfa K de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

5 Se disuelven 2,00 g de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina y 0,2 g de ácido ascórbico in 8,0 ml de agua. Posteriormente, se añaden 40 ml de ácido acético a esta solución y a continuación se añaden lentamente 30 ml de THF para inducir la cristalización. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y se continua la agitación a 0 °C durante aproximadamente una hora antes de separar el sólido mediante filtración y se lava con aproximadamente 5 ml de etanol a 0 °C. El sólido cristalino obtenido se resuspende a continuación de nuevo en 30 ml de etanol a 0 °C; la suspensión resultante se agita a 0 °C durante aproximadamente 2 horas antes de que se filtre la suspensión y los cristales obtenidos se lavan con 5 ml de etanol de 0 °C. Los cristales obtenidos se secan a 30 °C a presión reducida (8 mbares) durante 16 horas. Rendimiento: 1,36 g de un sólido cristalino de color blanco. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo y espectroscopia Raman revela una forma cristalina K, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 6 y en la figura 11. TG-FTIR: pérdida de peso entre 25-200 °C del 0,6 % QUE se atribuye al agua.

10

15

Tabla 6: Distancias interplanares de la forma K

Ángulo [°2θ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,3	14,0	f
9,4	9,4	d
13,3	6,6	d
13,8	6,4	d
14,0	6,3	d
14,6	6,1	d
14,8	6,0	d
15,7	5,66	d
16,6	5,33	d
17,3	5,13	md
18,8	4,73	m
19,1	4,64	m
19,8	4,48	d
20,5	4,32	md
21,1	4,22	d
21,8	4,08	d
22,9	3,88	d
23,5	3,79	d
25,2	3,54	m
25,5	3,49	mf
26,3	3,39	m
26,8	3,33	mf
28,5	3,13	f
28,8	3,10	m
29,3	3,05	m
29,7	3,01	m
29,9	2,99	m
30,8	2,90	m

B) Preparación de formas hidrato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

**Ejemplo de referencia B1:** Preparación de la forma hidrato C de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

- 5 Se resuspenden 116 mg de la forma polimorfa B en 1,0 ml de acetonitrilo que contiene 50  $\mu$ l de agua. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 22 horas, se filtra y, a continuación, se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 140 mg de un sólido cristalino de color blanco determinado como forma C.

- 10 El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 5,3 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye al agua e indica un monohidrato. DSC: punto de fusión próximo a 94 °C,  $\Delta H \sim 31$  J/g. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina C, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 7 y en la figura 3.

Tabla 7: Distancias interplanares de la forma C

Ángulo [ $2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,9	18,2	m
5,7	15,4	d
6,3	13,9	mf
8,5	10,4	d
9,2	9,6	d
9,4	9,4	md
9,7	9,1	d
10,1	8,8	m
10,8	8,2	d
11,0	8,0	d
12,9	6,8	m
13,5	6,5	d
14,6	6,05	m
15,4	5,77	d
15,7	5,64	d
16,3	5,44	d
17,1	5,19	d
18,2	4,89	d
18,6	4,76	d
18,9	4,70	d
20,1	4,41	d
20,9	4,25	m
22,2	4,00	m
22,9	3,88	m
23,4	3,80	m
24,8	3,59	f
25,5	3,50	m
25,9	3,44	m
26,4	3,37	m
27,3	3,26	f
28,0	3,19	mf
28,1	3,17	f
28,7	3,11	m
29,2	3,06	m
29,6	3,02	m
30,1	2,97	mf

30,6	2,93	m
30,9	2,89	m
31,6	2,83	m
32,6	2,75	d
33,6	2,67	d
34,3	2,62	d
35,0	2,56	d
36,9	2,43	m

**Ejemplo de referencia B2:** Estabilidad de la forma hidrato C de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina  
Se almacenan durante 17 días 71 mg de forma hidrato C según el ejemplo B1 a una humedad relativa del 52 % y temperatura ambiente. La forma hidrato C se conserva.

5 **Ejemplo de referencia B3:** Preparación de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

10 Se prepara una solución de 330 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 1,0 ml de agua. Se añaden 600 µl de esta solución gota a gota a 10,0 ml de 2-propanol a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 horas. El sólido precipitado se obtiene mediante filtración y se seca a temperatura ambiente al aire. Rendimiento: 180 mg de un sólido cristalino de color blanco denominado forma D. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 4,8 % entre 25 y 200 °C, atribuida al agua. La titulación de Karl Fischer da lugar a un contenido en agua del 6 %. DSC: punto de fusión próximo a 153 °C,  $\Delta H \sim 111$  J/g. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo y espectroscopia Raman revela una forma cristalina D, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 8 y en la figura 4.

15 **Tabla 8:** Distancias interplanares de la forma D

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
9,1	9,8	md
10,3	8,6	f
13,0	6,8	d
15,2	5,84	md
16,0	5,56	m
17,8	4,99	m
18,1	4,90	md
19,0	4,67	f
20,6	4,32	m
21,8	4,08	md
22,6	3,93	mf
22,9	3,88	d
24,5	3,64	d
26,1	3,41	d
26,6	3,36	md
27,4	3,25	d
28,2	3,17	m
29,3	3,05	f
30,4	2,94	d
30,6	2,92	d
31,0	2,88	m
31,4	2,85	d
31,9	2,80	m
32,1	2,79	m
33,1	2,71	md
33,4	2,68	d

33,8	2,65	d
34,9	2,57	md
35,6	2,52	md
36,13	2,49	md
37,58	2,39	md
38,24	2,35	d
38,48	2,34	d
39,12	2,30	d
39,33	2,29	d

**Ejemplo de referencia B4:** Preparación de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

5 Se disuelven 246 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 4,0 ml de IPA/H<sub>2</sub>O (4:1) a 40 °C. A continuación, se añaden 4,0 ml de IPA y la solución se enfría a 20 °C. La suspensión formada se agita durante aproximadamente 20 horas a 20 °C. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca al aire a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La comparación con el sólido cristalino del ejemplo B3 muestra la formación de la forma hidrato D.

10 **Ejemplo de referencia B5:** Preparación de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

15 Se disuelven 252 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 4,0 ml de IPA/H<sub>2</sub>O (4:1) a 40 °C. Se añaden 4,0 ml de IPA y la solución se enfría lentamente a 5 °C. Se añaden 5 mg de cristales semilla de la forma D a 25 °C. La temperatura se cambia a temperatura ambiente. La suspensión se agita durante 40 horas, se filtra y, a continuación, se seca al aire durante 5 horas a temperatura ambiente. La comparación con el sólido cristalino del ejemplo B3 muestra la formación de la forma hidrato D.

**Ejemplo de referencia B6:** Preparación de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma hidrato C según el ejemplo B1

20 Se resuspenden 700 mg de la forma hidrato C según el ejemplo B1 en IPA/H<sub>2</sub>O (9:1). La suspensión se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se filtra y el sólido se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 470 mg de sólido cristalino de color blanco, que se corresponde con la forma hidrato D.

**Ejemplo de referencia B7:** Tratamiento de la forma hidrato D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en isopropanol

25 Se resuspenden 105 mg de forma hidrato D según el ejemplo B3 en 2,0 ml de IPA. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, se filtra y, a continuación, el sólido se seca al aire a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. El sólido obtenido es la forma hidrato D inalterada.

**Ejemplo de referencia B8:** Preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

30 Se disuelven 489 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 1,0 ml de agua. La solución acuosa se añade a 5 °C a 20 ml de THF. La suspensión formada se agita durante aproximadamente 20 horas a 5 °C, se filtra y se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 486 mg de un sólido cristalino de color amarillo pálido determinado como la forma E. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 10,8 % entre 25 y 200 °C, atribuida al agua. La titulación de Karl Fischer da lugar a un contenido en agua del 11,0 %, lo que sugiere un dihidrato. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina E, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 9 y en la figura 5.

40 **Tabla 9:** Distancias interplanares de la forma E

Ángulo [°2θ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,7	15,4	f
13,3	6,6	d
13,7	6,5	d
14,9	5,95	md
15,8	5,61	md
16,2	5,48	d
16,9	5,24	d
18,2	4,87	d



19,7	4,50	md
20,8	4,27	d
22,6	3,94	d
23,6	3,78	d
24,1	3,69	m
24,8	3,60	d
26,0	3,43	d
26,8	3,33	f
27,4	3,26	mf
28,3	3,16	d
29,0	3,08	m
29,6	3,02	d
29,9	2,98	d
30,3	2,95	m
30,7	2,91	d
31,1	2,87	m
32,0	2,79	d
32,7	2,74	d
33,2	2,69	d
34,2	2,62	d

**Ejemplo de referencia B9:** Preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

5 Se enfrían 10 ml de THF a 5 °C y, a continuación, se añaden 400 µl de una solución acuosa concentrada que contiene aproximadamente 160 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 gota a gota con agitación. La suspensión resultante se agita a 5 °C durante aproximadamente 2 horas a 5 °C, a continuación, el sólido precipitado se obtiene mediante filtración al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 123,2 mg de sólido cristalino de color amarillo pálido que se corresponde con la forma hidrato E.

10 **Ejemplo de referencia B10:** Preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 306 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 1,5 ml de agua. El agua se evapora de la solución acuosa bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta sequedad. El residuo cristalino de color amarillo pálido se corresponde con la forma hidrato E.

15 **Ejemplo de referencia B11:** Preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa A según el ejemplo A1

20 Se almacenan durante 17 días 71 mg de la forma polimorfa A según el ejemplo A1 al aire a una humedad relativa del 52 % y temperatura ambiente. El sólido cristalino de color amarillo pálido obtenido se corresponde con la forma hidrato E. La forma hidrato E se conserva, cuando este sólido se almacena al aire con una humedad relativa del 52 % y a temperatura ambiente durante 17 días.

**Ejemplo de referencia B12:** Preparación de la forma hidrato E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

25 Se disuelven 200 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 800 µl de agua. Se añaden a la solución 4,0 ml de ácido acético y, a continuación, 3,0 ml de THF. La suspensión se agita a 0 °C durante 19 horas, el sólido se obtiene mediante filtración y se seca al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 159 mg de sólido cristalino de color amarillo pálido que se corresponde con la forma hidrato E.

30 **Ejemplo de referencia B13:** Preparación de la forma hidrato H de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

35 Se disuelven 250 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 en una mezcla de ácido acético 5,0 ml y 1,0 ml de agua. A esta solución se añaden 10 ml de THF como no solvente. La suspensión obtenida se enfría a 0 °C y, a continuación, se agita durante 18 horas a 0 °C. Tras la adición de THF, se purga el volumen vacío del vial de vidrio con nitrógeno y se cierra el tapón. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca durante 24 horas a temperatura ambiente al vacío. Rendimiento: 231 mg de un sólido cristalino de color amarillo pálido determinado como la forma H. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 6,5 % entre 25 y 200 °C, atribuida al agua. La titulación de Karl Fischer da lugar a un contenido en agua del 6,34 %. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo

revela una forma cristalina H, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 10 y en la figura 8.

**Tabla 10:** Distancias interplanares de la forma H

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,6	15,8	mf
8,6	10,3	md
11,0	8,0	md
13,4	6,6	md
14,6	6,07	md
18,5	4,81	md
20,6	4,30	md
23,0	3,87	d
24,7	3,60	d
27,3	3,27	d
27,8	3,21	m
28,5	3,13	md
29,3	3,05	md
30,2	2,96	d
31,0	2,89	d
31,8	2,82	md
33,5	2,67	m

5

**Ejemplo de referencia B14:** Preparación de la forma hidrato O de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa F según el ejemplo A26.

Se colocan aproximadamente 50 mg de la forma polimorfa F según el ejemplo A26 en un soporte para muestras de difracción de rayos X en polvo de 0,8 mm de espesor (tipo TTK, obtenido de Anton Paar GmbH, Graz, Austria). El soporte para muestras preparado se coloca en la cámara de muestra cerrada del difractómetro de rayos X en polvo Philips X'Pert y la cámara de muestra se purga con nitrógeno y se satura parcialmente con vapor de agua a una humedad relativa resultante de aproximadamente el 52 %. Tras un tiempo de exposición de aproximadamente 24 h se registra un patrón de difracción de rayos X en polvo. El estudio de la muestra sólida obtenida mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina O, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 11 y en la figura 15.

10

15

**Tabla 11:** Distancias interplanares de la forma O

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,5	15,9	d
6,3	14,0	d
7,4	12,0	d
10,0	8,8	m
12,6	7,0	d
13,6	6,5	d
14,1	6,3	m
14,8	6,00	d
15,4	5,75	d
15,7	5,65	m
17,5	5,06	m
17,8	4,98	m
18,0	4,92	m
18,3	4,84	d
18,6	4,77	d

20,1	4,42	d
20,5	4,33	d
22,2	4,00	m
22,9	3,88	m
23,5	3,78	d
24,1	3,69	f
24,5	3,64	f
25,3	3,52	mf
25,5	3,49	f
25,8	3,46	f
26,1	3,42	f
26,8	3,32	m
27,3	3,27	m
27,6	3,23	f
28,0	3,18	f
28,3	3,15	mf
28,6	3,12	m
29,4	3,04	mf
30,3	2,95	m
31,8	2,81	f
32,9	2,72	m
33,6	2,67	m
34,3	2,61	m

## C) Preparación de formas solvato de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

**Ejemplo de referencia C1:** Preparación de la forma G de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

- 5 Se disuelven 245 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 4,0 ml de etanol. Se añaden 0,5 ml de agua y la mezcla se calienta a 70 °C para disolver la forma B. La solución se enfría a 10 °C. Se añaden 2 ml de etanol y la suspensión formada se agita durante aproximadamente 4 horas a 10 °C. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca durante aproximadamente 30 minutos con un flujo de nitrógeno ligero a temperatura ambiente. Rendimiento:
- 10 190 mg de un sólido cristalino de color blanco denominado forma G. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 11,5 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye a la pérdida de etanol y sugiere un solvato de etanol. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina G, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 12 y en la figura 7.

15 Tabla 12: Distancias interplanares de la forma G

Ángulo [°2 $\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,1	14,5	mf
8,1	10,9	d
9,0	9,8	d
12,7	7,0	d
14,1	6,3	d
15,4	5,74	d
16,9	5,24	md
17,6	5,04	md
18,5	4,79	d
20,1	4,41	d
22,1	4,02	d
23,0	3,86	d

23,6	3,77	d
24,1	3,69	d
24,6	3,63	m
25,0	3,57	m
25,5	3,49	m
26,2	3,41	m
27,3	3,26	m
28,1	3,17	m
29,0	3,07	m
30,1	2,97	m
30,3	2,95	m
31,2	2,87	d
34,3	2,61	d

**Ejemplo de referencia C2:** Preparación de la forma G de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

5 Se disuelven 200 mg de forma polimorfa B según el ejemplo A4 en 400  $\mu$ l de agua, a continuación se precipita con la adición de 10 ml de etanol. Se forma un precipitado y la suspensión se agita durante 17 horas a 0 °C. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca al aire a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Rendimiento: 161 mg de sólido cristalino de color blanco que se corresponde con el solvato de etanol G según el ejemplo C1.

10 **Ejemplo de referencia C3:** Preparación de la forma L de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma hidrato E según el ejemplo B8

15 Se resuspenden 104 mg de la forma hidrato E según el ejemplo B8 in etanol y la suspensión se agita a 4 °C durante aproximadamente 16 horas. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Rendimiento: 100 mg de un sólido cristalino de color blanco denominado forma L. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 9,1 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye al etanol y al agua. Esta pérdida de peso sugiere una mezcla de agua/solvato de etanol. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina L, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 13 y en la figura 12.

**Tabla 13:** Distancias interplanares de la forma L

Ángulo [ $2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,3	14,1	mf
8,5	10,4	d
9,3	9,5	d
9,8	9,0	md
12,9	6,9	d
13,6	6,5	d
14,4	6,1	d
15,4	5,75	d
15,8	5,61	d
17,5	5,08	d
18,9	4,71	d
23,1	3,86	d
23,5	3,78	d
25,7	3,46	m
26,5	3,36	m
29,2	3,06	d
30,8	2,90	d
31,8	2,82	d

**Ejemplo de referencia C4:** Preparación de la forma L de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma B según el ejemplo A4

Se disuelven 2,0 g de forma B según el ejemplo A4 en 3,0 ml de agua. Esta solución se añade lentamente a 70 ml de etanol absoluto (no desnaturalizado) a temperatura ambiente. Se añaden aproximadamente 300 mg de ácido ascórbico a la solución acuosa y el volumen vacío de la suspensión se purga con nitrógeno para evitar la oxidación. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y se agita a esta temperatura durante aproximadamente tres horas. A continuación, la suspensión se filtra y el residuo sólido se lava con 6,0 g de etanol y se seca durante 18 horas a 35 °C a presión reducida (8 mbares). Rendimiento: 1,41 g. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 3,0 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye al agua. Este resultado sugiere que la forma L puede existir en forma de un solvato de etanol, o en forma de mezcla de solvato de etanol/hidrato, o como forma no solvatada que contiene una pequeña cantidad de agua. El residuo sólido comprende la forma L según se muestra mediante comparación del patrón de difracción de rayos X en polvo con el del ejemplo.

**Ejemplo de referencia C5:** Preparación de la forma M de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

Se disuelven 120 mg de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina según el ejemplo A4 en 100 ml de etanol absoluto a 40 °C. Esta solución se evapora hasta sequedad con un flujo de nitrógeno ligero. El sólido cristalino de color blanco obtenido se determina como la forma M. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 9,1 % entre 25 y 200 °C, atribuido a etanol y agua, lo que sugiere una mezcla de agua/solvato de etanol. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina M, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 14 y en la figura 13.

Tabla 14: Distancias interplanares de la forma M

Ángulo [ $2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,7	18,9	f
13,9	6,4	m
14,6	6,06	d
15,7	5,66	d
16,8	5,28	d
19,7	4,50	d
21,0	4,23	d
27,7	3,22	mf

**Ejemplo de referencia C6:** Preparación de la forma N de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a partir de la forma solvato de etanol B según el ejemplo A4

Se disuelven 250 mg de forma B según el ejemplo A4 en 4,0 ml de una mezcla de isopropanol y agua (4:1). A esta solución se añaden 4,0 ml de IPA y la suspensión resultante se enfría a 0 °C y se agita durante aproximadamente 18 horas a esta temperatura. La suspensión se filtra y el residuo sólido se lava con 4 ml de isopropanol a temperatura ambiente. El material cristalino obtenido se seca a continuación a 30 °C y presión reducida (8 mbares) durante aproximadamente 18 horas. Rendimiento: 150 mg. El TG-FTIR muestra una pérdida de peso del 9,0 % entre 25 y 200 °C, que se atribuye tanto al isopropanol como al agua. Este resultado sugiere que la forma N puede existir en forma de un solvato de isopropanol, o en forma de mezcla de solvato de isopropanol/hidrato, o como forma no solvatada que contiene una pequeña cantidad de agua. El estudio mediante difracción de rayos X en polvo muestra que el residuo sólido comprende la forma N, que muestra el patrón de difracción de rayos X que aparece en la tabla 15 y en la figura 14.

Tabla 15: Distancias interplanares de la forma N

Ángulo [ $2\theta$ ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,5	19,5	m
8,9	9,9	d
13,3	6,7	d
17,2	5,15	d
18,4	4,83	d
22,7	3,91	d
25,0	3,56	m
26,8	3,33	mf
28,3	3,15	d

30,9	2,89	d
31,9	2,81	d
35,1	2,56	d
38,2	2,36	d

**Ejemplo de referencia C7:** Preparación de la forma solvato de ácido acético I de diclorhidrato de (6R)-L-eritrotetrahidrobiopterina a partir de la forma polimorfa B según el ejemplo A4

- 5 Se disuelven 252 mg de la forma polimorfa B según el ejemplo A4 a 40 °C en 4,0 ml de ácido acético/agua (4:1). A continuación, se añaden 4,0 ml de ácido acético y la solución se enfría a 5 °C. La suspensión resultante se agita durante 66 horas. El sólido se obtiene mediante filtración y se seca al aire durante 5 horas a temperatura ambiente. Rendimiento: 190 mg de sólido cristalino de color blanco determinado como la forma I. El TG-FTIR revela que la forma I contiene aproximadamente el 12,7 % en peso de ácido acético, lo que sugiere un solvato de ácido acético. El estudio del sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo revela una forma cristalina I, que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo que aparece en la tabla 16 y en la figura 9.
- 10

**Tabla 16:** Distancias interplanares de la forma I

Ángulo [°2θ]	Distancias interplanares [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,1	14,5	m
6,3	14,0	d
8,1	11,0	d
12,7	7,0	md
12,9	6,9	md
14,3	6,2	md
16,7	5,30	d
18,5	4,79	d
20,0	4,44	d
20,7	4,29	d
21,2	4,20	md
21,8	4,07	md
22,1	4,02	d
23,2	3,84	d
23,4	3,80	d
24,2	3,67	mf
24,7	3,61	m
25,0	3,56	d
25,9	3,44	m
27,3	3,27	d
27,9	3,19	d
28,8	3,11	f
29,8	3,00	m
30,4	2,94	d
31,2	2,87	d
32,0	2,80	d

Experimental:

- 15 Difracción de rayos X en polvo (DRXP): La DRXP se realiza en un difractómetro de rayos X en polvo Philips 1710 o Philips X'Pert usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ . Las distancias interplanares se calculan a partir de los valores  $2\theta$  usando la longitud de onda de la radiación  $\text{CuK}\alpha_1$  de 1,54060 Å. El tubo de rayos X funcionaba a un voltaje de 45 kV (o 40 kV con el aparato X'Pert), y con una corriente de 45 mA (o 40 mA con el aparato X'Pert). Se aplica un tamaño de paso de 0,02° y un tiempo de recuento de 2,4 s por paso. En general, los valores de  $2\theta$  están dentro de un error de  $\pm 0,1-0,2^\circ$ .
- 20 Por tanto, el error experimental de los valores de las distancias interplanares depende de la localización del pico.

TG-FTIR: Las medidas termogravimétricas se realizan con una microbalanza térmica Netzsch TG-209 acoplada a un espectrómetro FTIR modelo Vector 22 de Bruker (platinos de muestras con un agujero, atmósfera de N<sub>2</sub>, velocidad de calentamiento 10 K/min).

- 5 Espectroscopia Raman: El espectro FT Raman se registra en un sistema FT Raman RFS 100 de Bruker con láser de Nd:YAG de infrarrojo cercano que funciona a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Para cada muestra se acumularon 64 barridos con una resolución de 2 cm<sup>-1</sup>. En general, se utiliza polvo láser a 300 mW.
- Breve descripción de los dibujos
- 10 La figura 1 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma A  
La figura 2 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma B  
La figura 3 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma C  
La figura 4 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma D  
La figura 5 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma E  
La figura 6 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma F
- 15 La figura 7 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma G  
La figura 8 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma H  
La figura 9 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma I  
La figura 10 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma J  
La figura 11 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma K
- 20 La figura 12 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma L  
La figura 13 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma M  
La figura 14 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma N  
La figura 15 es un patrón característico de difracción de rayos X en polvo de la forma O

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina **caracterizado por** el patrón de difracción de rayos X en polvo de la figura 2 con picos característicos expresados en valores d (Å) a 8,7 (mf), 5,63 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,00 (f), 3,23 (f), 3,11 (mf), preferiblemente 8,7 (mf), 6,9 (d), 5,90 (md), 5,63 (m), 5,07 (m), 4,76 (m), 4,40 (m), 4,15 (d), 4,00 (f), 3,95 (m), 3,52 (m), 3,44 (d), 3,32 (m), 3,23 (f), 3,17 (d), 3,11 (mf), 3,06 (d), 2,99 (d), 2,96 (d), 2,94 (m), 2,87 (d), 2,84 (f), 2,82 (m), 2,69 (d), 2,59 (d), 2,44 (d), que comprende preparar una suspensión de partículas de una forma sólida distintas de la forma polimorfa B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina en un solvente que apenas disuelve dicho diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a temperatura ambiente, agitando la suspensión a temperaturas ambiente durante tiempo suficiente para producir la forma polimorfa B, aislando posteriormente la forma polimorfa B y eliminando el solvente de la forma polimorfa B aislada; en el que el solvente que apenas disuelve dicho diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina a temperatura ambiente se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, otros alcoholes C3 y C4, ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter metil terc-butilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, otros acetatos C3-C6, metil etil cetona y otras metil-C3-C5-alkil-cetonas.
2. Un proceso para la preparación de la forma polimorfa B según la reivindicación 1, en el que la forma sólida distinta de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina es un polimorfo cristalino de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina seleccionado entre la forma A y las formas C a O, que muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):  
para la forma A, que es un polimorfo cristalino:  
15,5 (mf), 12,0 (m), 4,89 (m), 3,70 (f), 3,33 (f), 3,26 (f) y 3,18 (m);  
o  
para la forma F, que es un polimorfo cristalino:  
17,1 (mf), 4,92 (m), 4,68 (m), 3,49 (f), 3,46 (mf), 3,39 (f), 3,21 (m) y 3,19 (m);  
o  
para la forma J, que es un polimorfo cristalino:  
14,6 (m), 6,6 (d), 6,4 (d), 5,47 (d), 4,84 (d), 3,29 (mf) y 3,21 (mf);  
o  
para la forma K, que es un polimorfo cristalino:  
14,0 (f), 6,6 (d), 4,73 (m), 4,64 (m), 3,54 (m), 3,49 (mf), 3,39 (m), 3,33 (mf), 3,13 (f), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m) y 2,90 (m);  
o  
para la forma C, que es un hidrato cristalino:  
13,9 (mf), 8,8 (m), 6,8 (m), 6,05 (m), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (f), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,26 (f), 3,19 (mf), 3,17 (f), 3,11 (m), 2,97 (m) y 2,93 (mf);  
o  
para la forma D, que es un hidrato cristalino:  
8,6 (f), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (f), 4,32 (m), 3,93 (mf), 3,17 (m), 3,05 (f), 2,88 (m) y 2,79 (m);  
o  
para la forma E, que es un hidrato cristalino:  
15,4 (f), 4,87 (d), 3,69 (m), 3,33 (f), 3,26 (mf), 3,08 (m), 2,95 (m) y 2,87 (m);  
o  
para la forma H, que es un hidrato cristalino:  
15,8 (mf), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 2,96 (m), 2,89 (m) y 2,67 (m);  
o  
para la forma O, que es un hidrato cristalino:  
8,8 (m), 6,3 (m), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,69 (f), 3,64 (f), 3,52 (mf), 3,49 (f), 3,46 (f), 3,42 (f), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (f), 3,18 (d), 3,15 (mf), 3,12 (m) y 3,04 (mf);  
o  
para la forma G, que es un solvato de etanol cristalino:  
14,5 (mf), 7,0 (d), 4,41 (d), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (d), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (d) y 2,61 (d);  
o  
para la forma I, que es un solvato de ácido acético cristalino:  
14,5 (m), 3,67 (mf), 3,61 (m), 3,44 (m), 3,11 (f) y 3,00 (m);  
o  
para la forma L, que es una mezcla de solvato de etanol/hidrato cristalino:  
14,1 (mf), 10,4 (d), 6,9 (d), 6,5 (d), 6,1 (d), 4,71 (d), 3,46 (m), 3,36 (m) y 2,82 (d);  
o  
para la forma M, que es un solvato de etanol cristalino:  
18,9 (f), 6,4 (m) y 3,22 (mf);  
o  
para la forma N, que es un polimorfo cristalino:  
19,5 (m), 6,7 (d), 3,56 (m) y 3,33 (mf), 3,15 (d).



3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que la forma sólida distinta de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo con picos característicos expresados en valores d (Å):

- 5 para la forma A:  
15,5 (mf), 12,0 (m), 6,7 (m), 6,5 (m), 6,3 (d), 6,1 (d), 5,96 (d), 5,49 (m), 4,89 (m), 3,79 (m), 3,70 (f), 3,48 (m), 3,45 (m), 3,33 (f), 3,26 (f), 3,22 (m), 3,18 (m), 3,08 (m), 3,02 (d), 2,95 (d), 2,87 (m), 2,79 (d), 2,70 (d);  
o
- 10 para la forma F:  
17,1 (mf), 12,1 (d), 8,6 (d), 7,0 (d), 6,5 (d), 6,4 (d), 5,92 (d), 5,72 (d), 5,11 (d), 4,92 (m), 4,86 (d), 4,68 (m), 4,41 (d), 4,12 (d), 3,88 (d), 3,83 (d), 3,70 (m), 3,64 (d), 3,55 (m), 3,49 (f), 3,46 (mf), 3,39 (f), 3,33 (m), 3,31 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,19 (m), 3,09 (m), 3,02 (m) y 2,96 (m);  
o
- 15 para la forma J:  
14,6 (m), 6,6 (d), 6,4 (d), 5,47 (d), 4,84 (d), 3,29 (mf) y 3,21 (mf);  
o
- 20 para la forma K:  
14,0 (f), 9,4 (d), 6,6 (d), 6,4 (d), 6,3 (d), 6,1 (d), 6,0 (d), 5,66 (d), 5,33 (d), 5,13 (md), 4,73 (m), 4,64 (m), 4,48 (d), 4,32 (md), 4,22 (d), 4,08 (d), 3,88 (d), 3,79 (d), 3,54 (m), 3,49 (mf), 3,39 (m), 3,33 (mf), 3,13 (f), 3,10 (m), 3,05 (m), 3,01 (m), 2,99 (m) y 2,90 (m);  
o
- 25 para la forma C:  
18,2 (m), 15,4 (d), 13,9 (mf), 10,4 (d), 9,6 (d), 9,1 (d), 8,8 (m), 8,2 (d), 8,0 (d), 6,8 (m), 6,5 (d), 6,05 (m), 5,77 (d), 5,64 (d), 5,44 (d), 5,19 (d), 4,89 (d), 4,76 (d), 4,70 (d), 4,41 (d), 4,25 (m), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,80 (m), 3,59 (f), 3,50 (m), 3,44 (m), 3,37 (m), 3,26 (f), 3,19 (mf), 3,17 (f), 3,11 (m), 3,06 (m), 3,02 (m), 2,97 (mf), 2,93 (m), 2,89 (m), 2,83 (m) y 2,43 (m);  
o
- 30 para la forma D:  
8,6 (f), 6,8 (d), 5,56 (m), 4,99 (m), 4,67 (f), 4,32 (m), 3,93 (mf), 3,88 (d), 3,64 (d), 3,41 (d), 3,25 (d), 3,17 (m), 3,05 (f), 2,94 (d), 2,92 (d), 2,88 (m), 2,85 (d), 2,80 (d), 2,79 (m), 2,68 (d), 2,65 (d), 2,52 (md), 2,35 (d), 2,34 (d), 2,30 (d) y 2,29 (d);  
o
- 35 para la forma E:  
15,4 (f), 6,6 (d), 6,5 (d), 5,95 (md), 5,61 (md), 5,48 (d), 5,24 (d), 4,87 (d), 4,50 (md), 4,27 (d), 3,94 (d), 3,78 (d), 3,69 (m), 3,60 (d), 3,33 (f), 3,26 (mf), 3,16 (d), 3,08 (m), 2,98 (d), 2,95 (m), 2,91 (d), 2,87 (m), 2,79 (d), 2,74 (d), 2,69 (d) y 2,62 (d);  
o
- 40 para la forma H:  
15,8 (mf), 10,3 (d), 8,0 (d), 6,6 (d), 6,07 (d), 4,81 (d), 4,30 (d), 3,87 (m), 3,60 (m), 3,27 (m), 3,21 (m), 3,13 (d), 3,05 (d), 2,96 (m), 2,89 (m), 2,82 (d) y 2,67 (m);  
o
- 45 para la forma O:  
15,9 (d), 14,0 (d), 12,0 (d), 8,8 (m), 7,0 (d), 6,5 (d), 6,3 (m), 6,00 (d), 5,75 (d), 5,65 (m), 5,06 (m), 4,98 (m), 4,92 (m), 4,84 (d), 4,77 (d), 4,42 (d), 4,33 (d), 4,00 (m), 3,88 (m), 3,78 (d), 3,69 (f), 3,64 (f), 3,52 (mf), 3,49 (f), 3,46 (f), 3,42 (f), 3,32 (m), 3,27 (m), 3,23 (f), 3,18 (f), 3,15 (mf), 3,12 (m), 3,04 (mf), 2,95 (m), 2,81 (f), 2,72 (m), 2,67 (m) y 2,61 (m);  
o
- 50 para la forma G:  
14,5 (mf), 10,9 (d), 9,8 (d), 7,0 (d), 6,3 (d), 5,74 (d), 5,24 (md), 5,04 (md), 4,79 (d), 4,41 (d), 4,02 (d), 3,86 (d), 3,77 (d), 3,69 (d), 3,63 (m), 3,57 (m), 3,49 (m), 3,41 (m), 3,26 (m), 3,17 (m), 3,07 (m), 2,97 (m), 2,95 (m), 2,87 (d) y 2,61 (d);  
o
- 55 para la forma I:  
14,5 (m), 14,0 (d), 11,0 (d), 7,0 (md), 6,9 (md), 6,2 (md), 5,30 (d), 4,79 (d), 4,44 (d), 4,29 (d), 4,20 (md), 4,02 (d), 3,84 (d), 3,80 (d), 3,67 (mf), 3,61 (m), 3,56 (d), 3,44 (m), 3,27 (d), 3,19 (d), 3,11 (f), 3,00 (m), 2,94 (d), 2,87 (d) y 2,80 (d);  
o
- 60 para la forma L:  
14,1 (mf), 10,4 (d), 9,5 (d), 9,0 (md), 6,9 (d), 6,5 (d), 6,1 (d), 5,75 (d), 5,61 (d), 5,08 (d), 4,71 (d), 3,86 (d), 3,78 (d), 3,46 (m), 3,36 (m), 3,06 (d), 2,90 (d) y 2,82 (d);  
o
- 65 para la forma M:  
18,9 (f), 6,4 (m), 6,06 (d), 5,66 (d), 5,28 (d), 4,50 (d), 4,23 (d) y 3,22 (mf);  
o
- para la forma N:

19,5 (m), 9,9 (d), 6,7 (d), 5,15 (d), 4,83 (d), 3,91 (d), 3,56 (m), 3,33 (mf), 3,15 (d), 2,89 (d), 2,81 (d), 2,56 (d) y 2,36 (d).

- 5      **4.** Un proceso según la reivindicación 2, en el que la forma sólida distinta de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina muestra un patrón característico de difracción de rayos X en polvo para la forma A como se muestra en la figura 1; o para la forma F como se muestra en la figura 6; o para la forma J como se muestra en la figura 10; o para la forma K como se muestra en la figura 11; o
- 10     para la forma C como se muestra en la figura 3; o para la forma D como se muestra en la figura 4; o para la forma E como se muestra en la figura 5; o para la forma H como se muestra en la figura 8; o
- 15     para la forma O como se muestra en la figura 15; o para la forma G como se muestra en la figura 7; o para la forma I como se muestra en la figura 9; o para la forma L como se muestra en la figura 12; o para la forma M como se muestra en la figura 13; o para la forma N como se muestra en la figura 14.
- 20     **5.** Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la forma sólida distinta de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina se selecciona entre el grupo compuesto por la forma polimorfa A, la forma polimorfa K, la forma hidrato E y la forma solvato acético I.
- 25     **6.** Un proceso según la reivindicación 1, en el que la forma sólida distinta de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina es una mezcla de forma hidrato C y forma solvato de etanol G y se utiliza etanol como solvente.

Figura 1

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

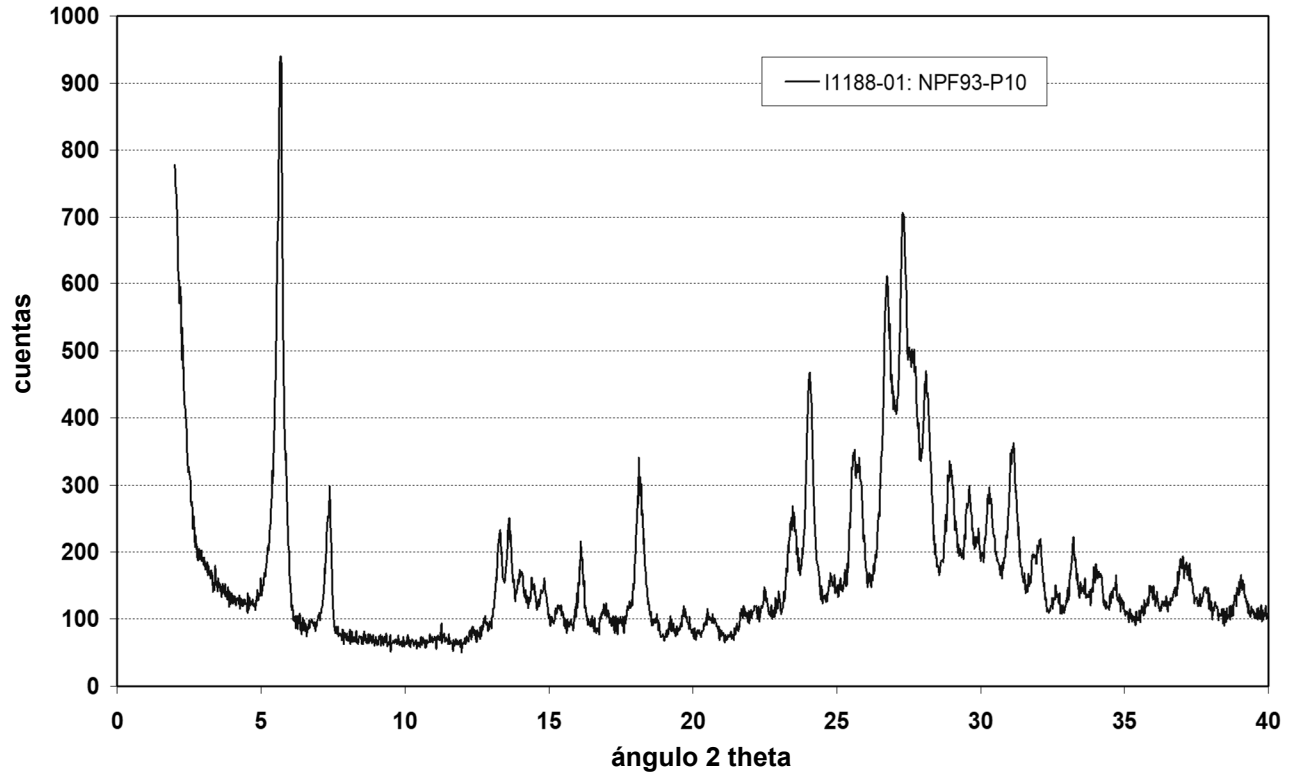


Figura 2

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

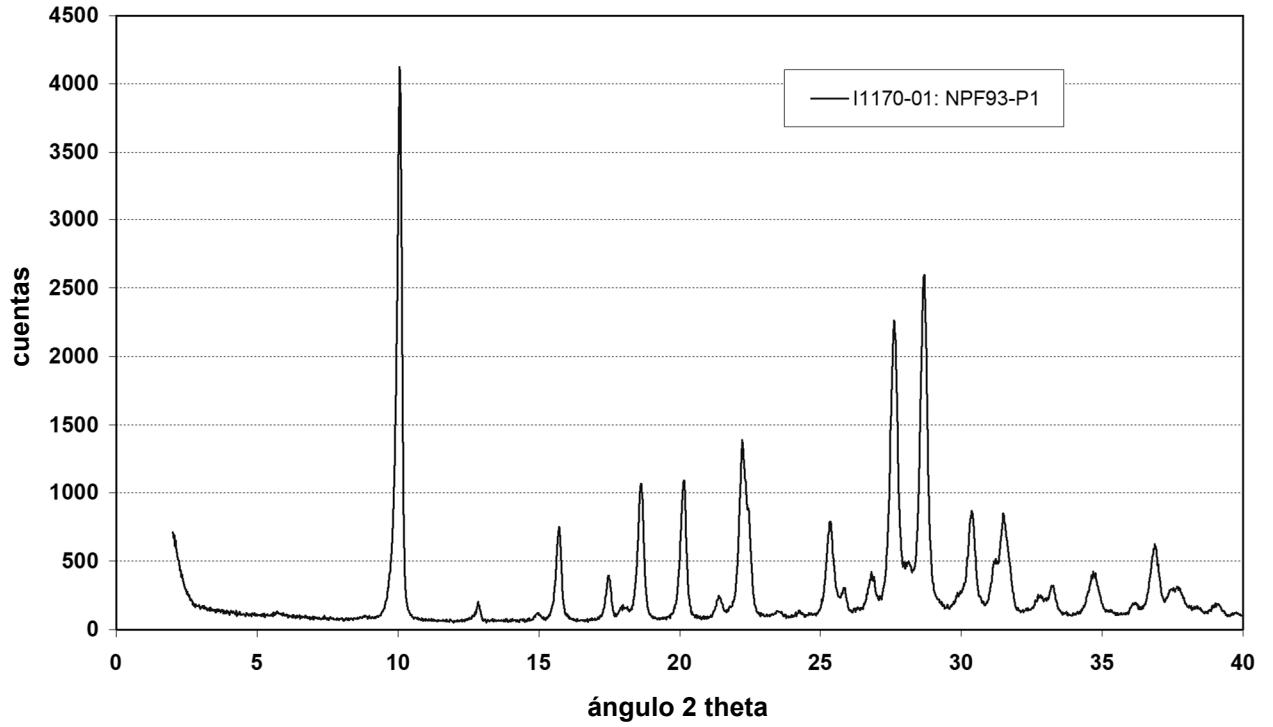


Figura 3

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma C de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

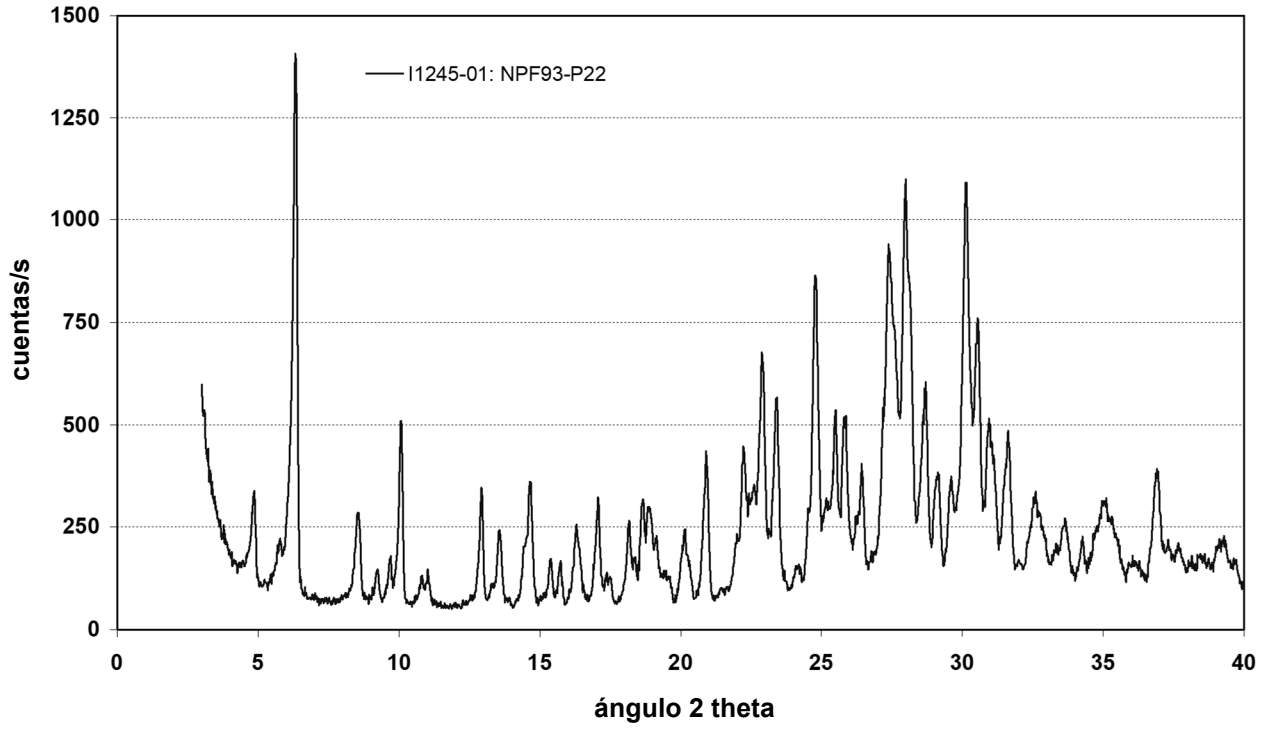


Figura 4

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma D de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

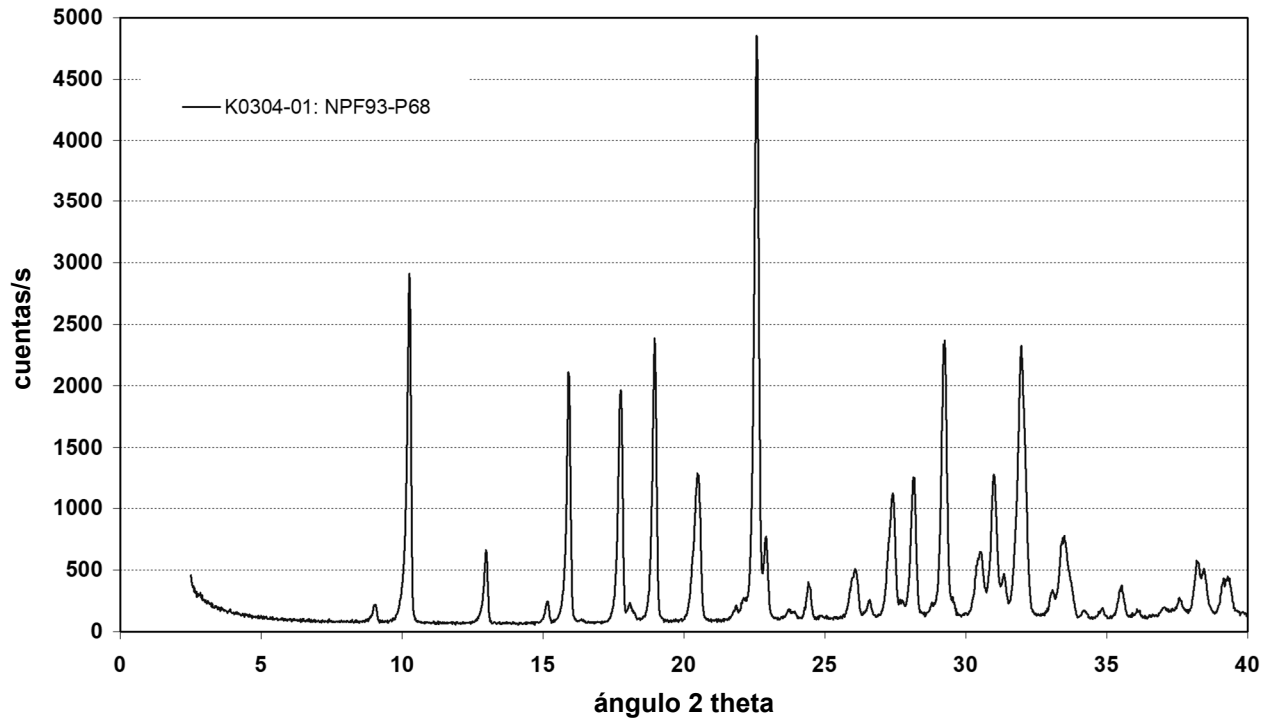


Figura 5

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma E de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahydrobiopterina

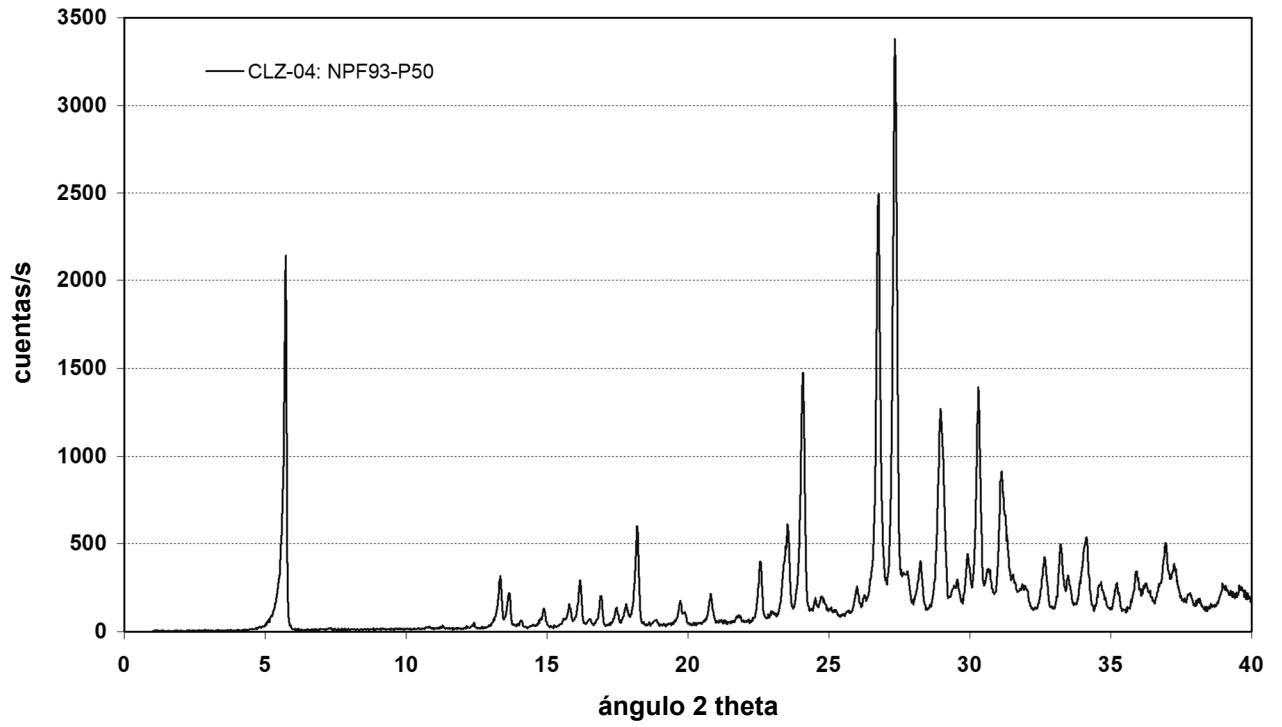


Figura 6

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma F de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

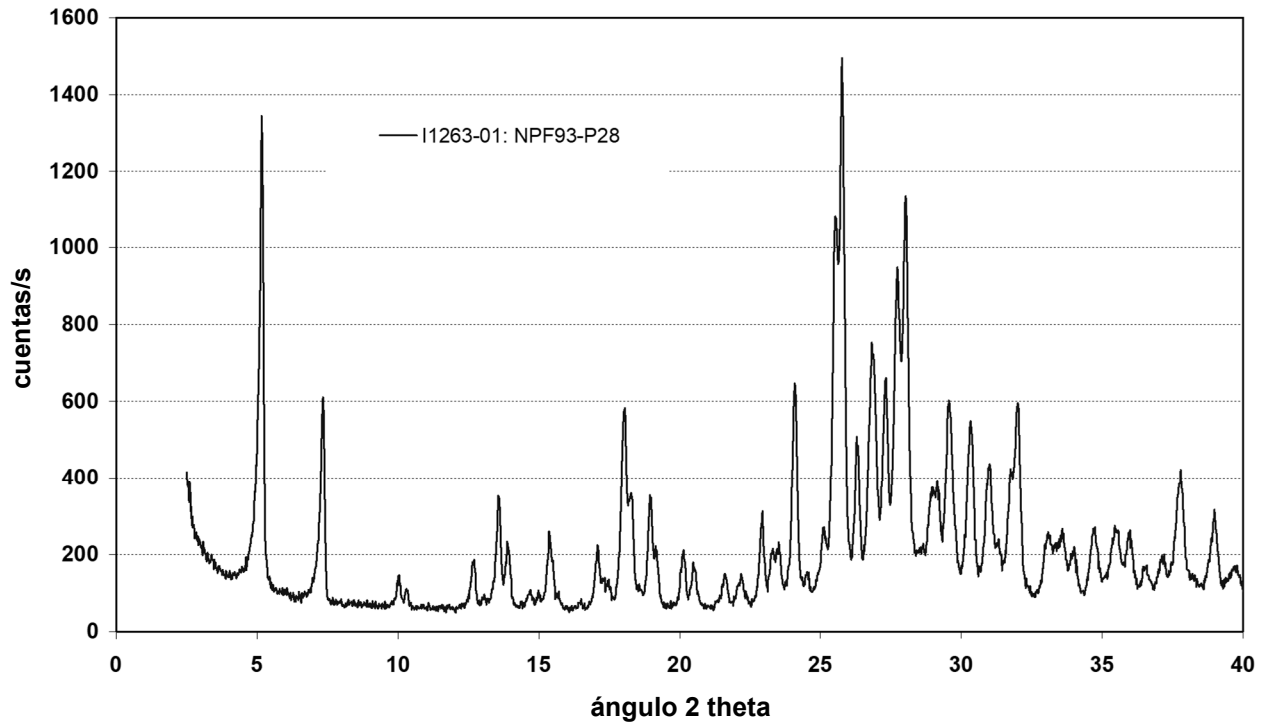




Figura 7

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma G de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

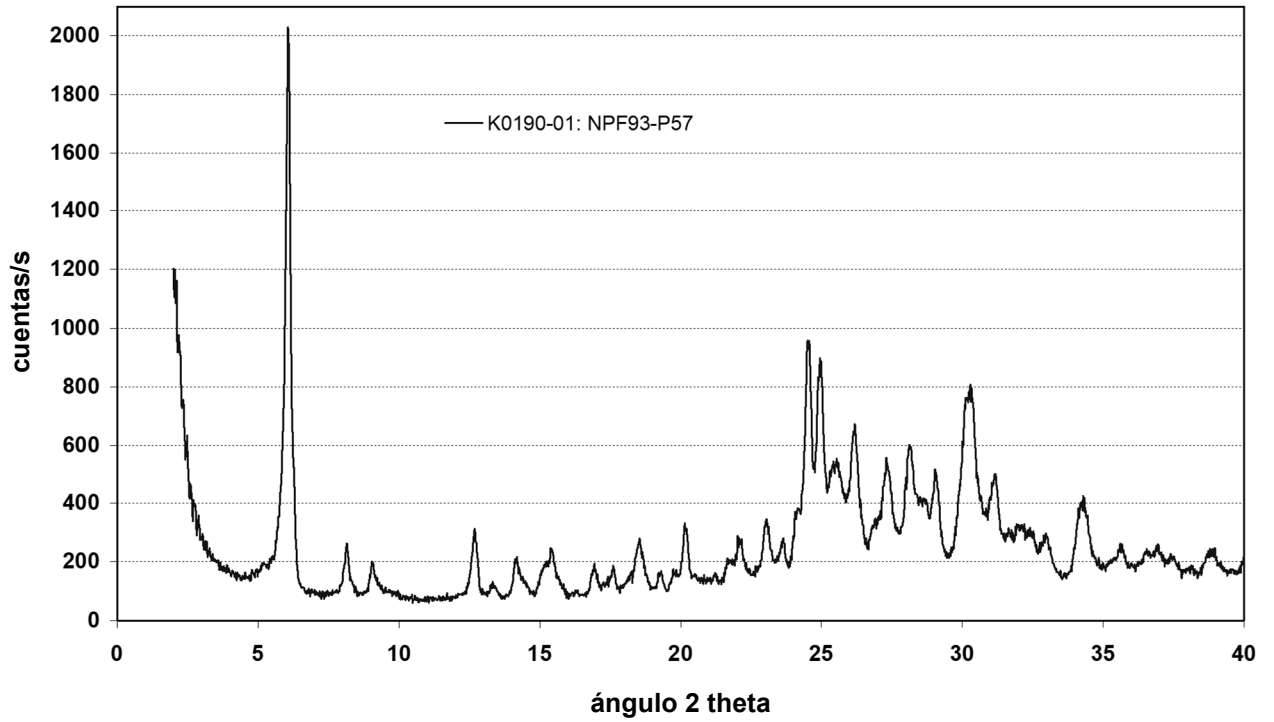


Figura 8

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma H de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

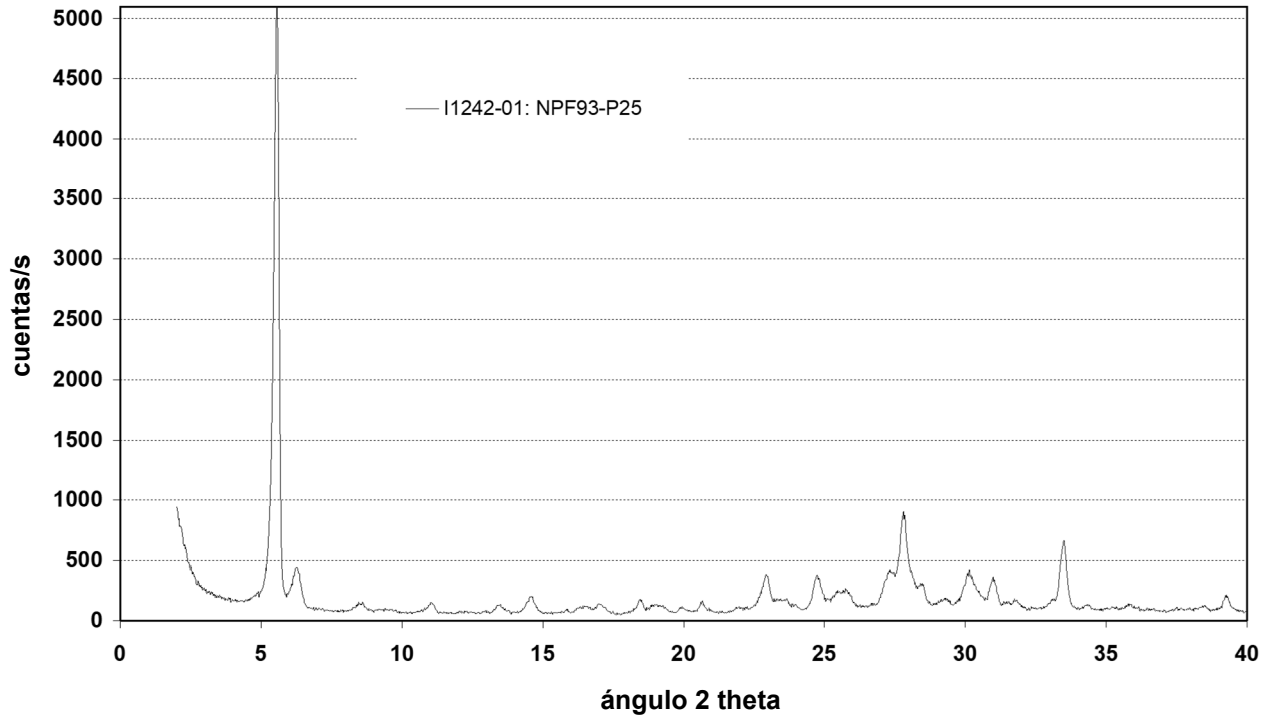


Figura 9

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

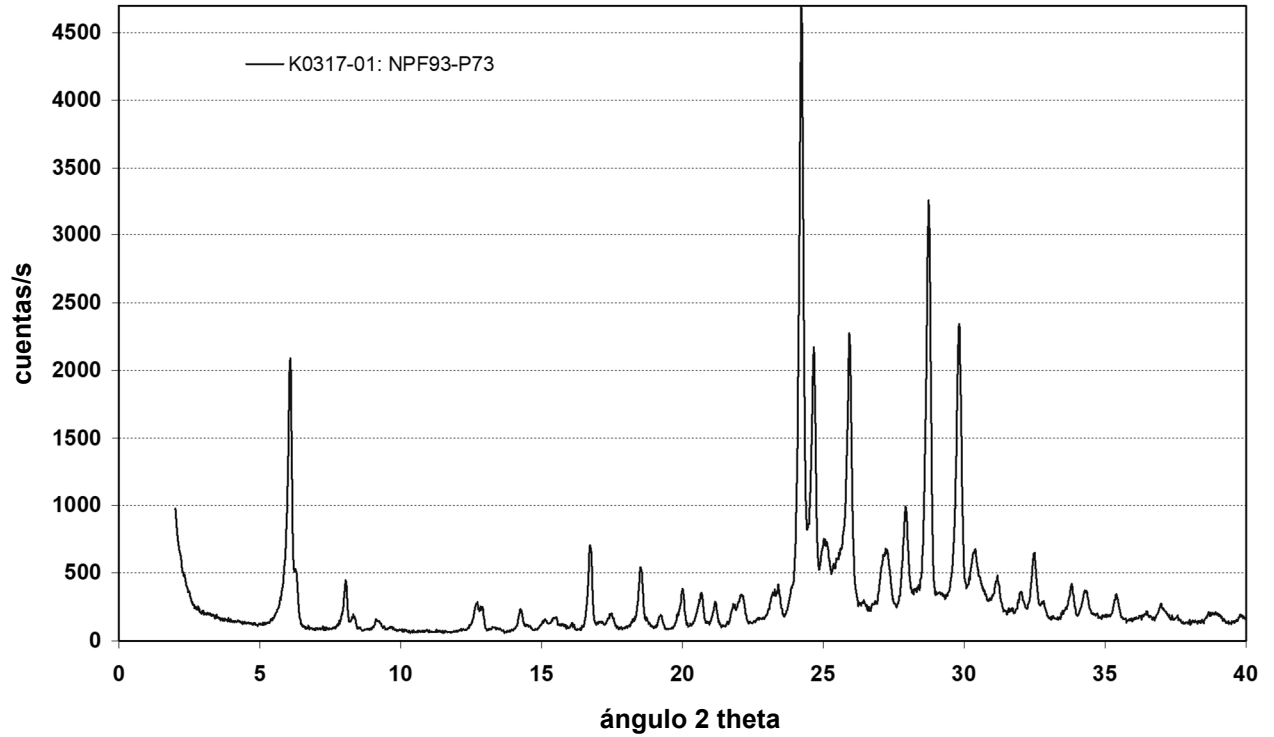


Figura 10

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma J de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

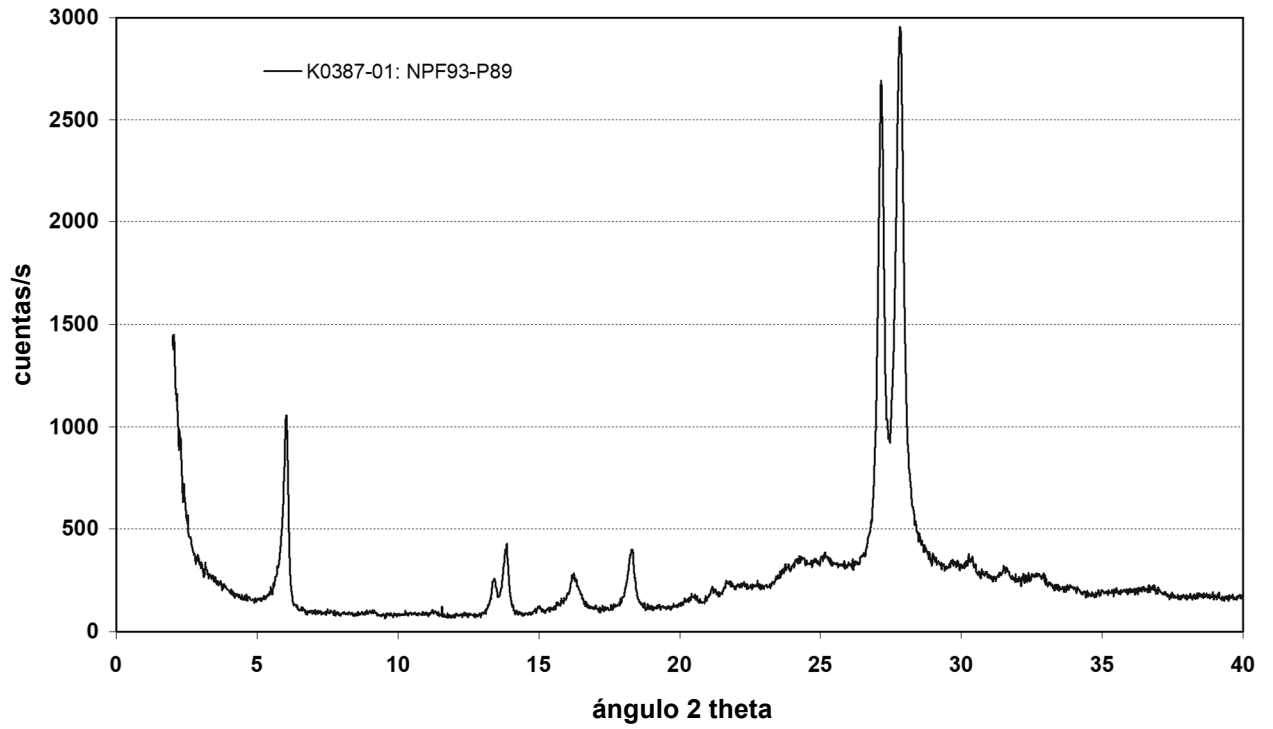


Figura 11

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma K de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

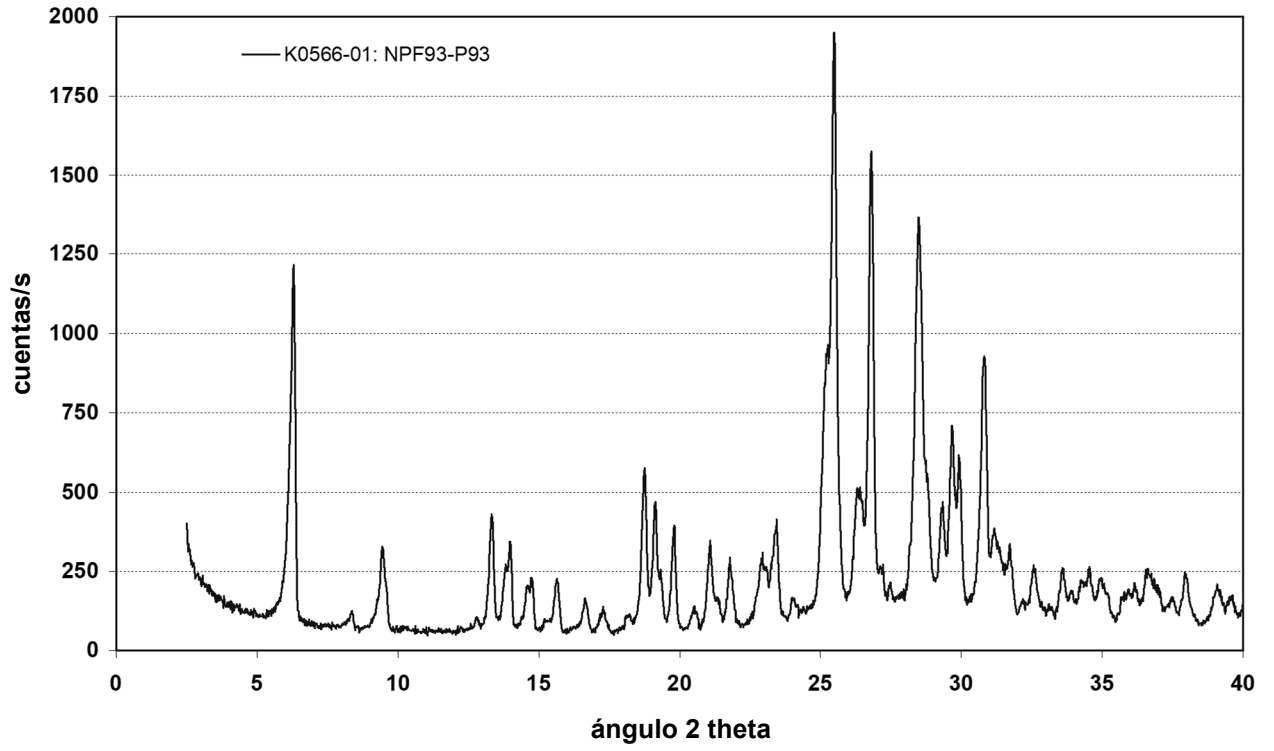


Figura 12

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma L de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

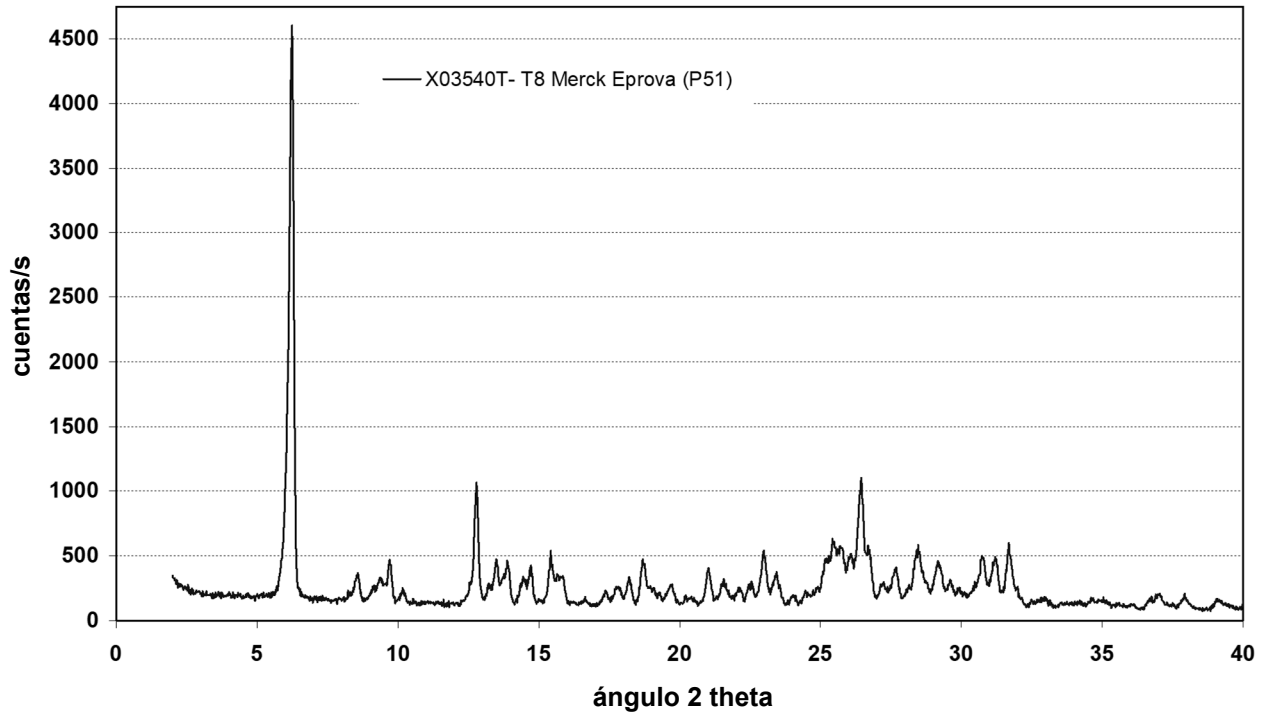


Figura 13

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma M de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

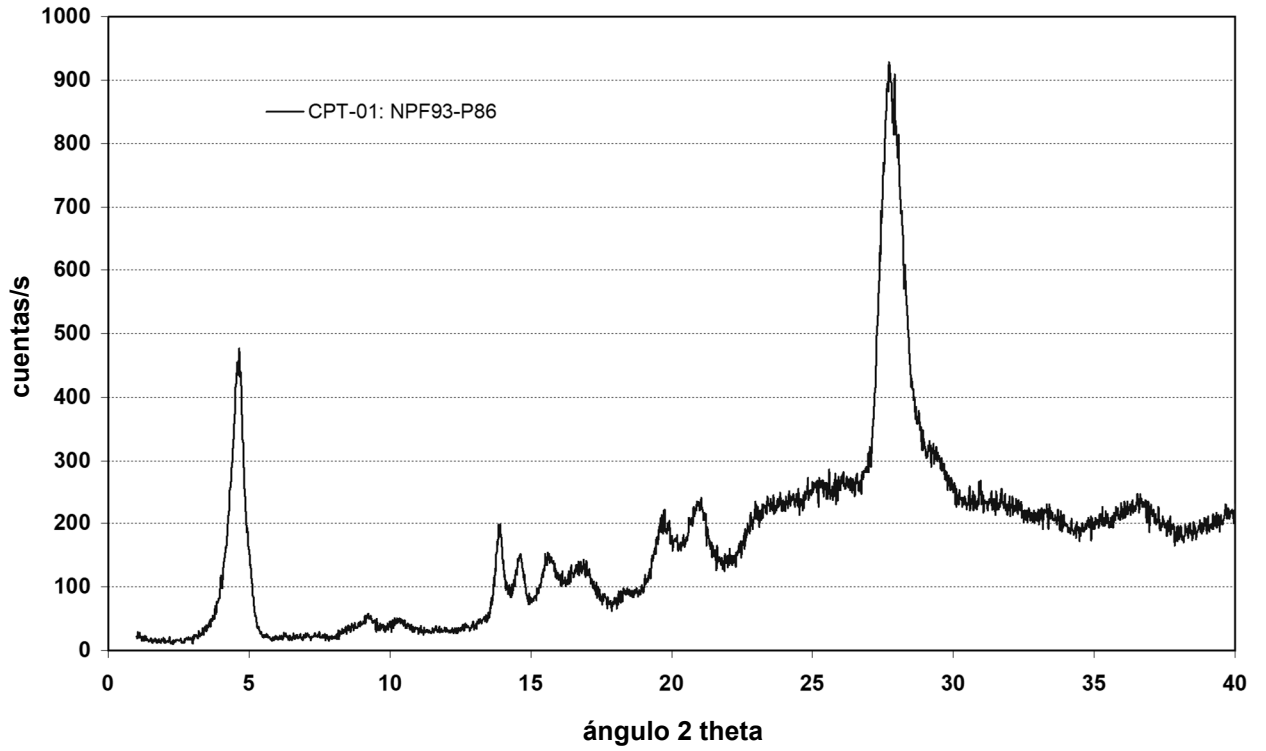


Figura 14

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma N de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

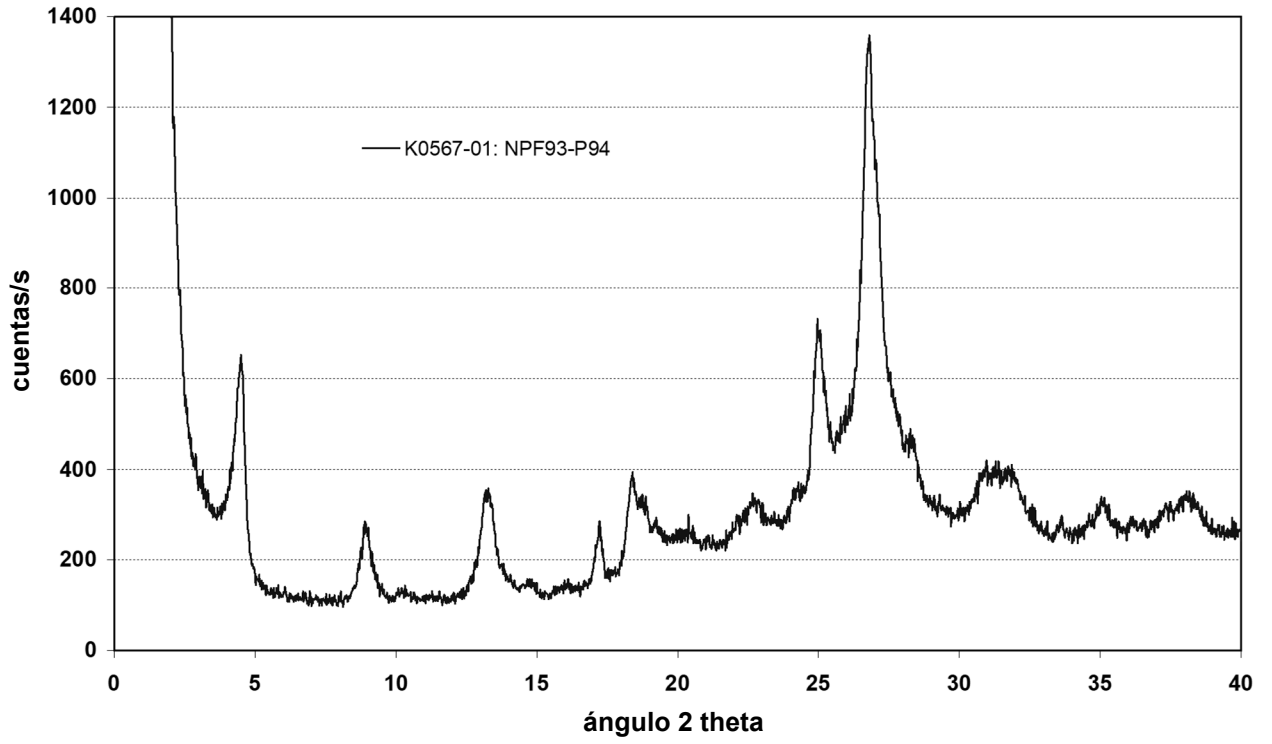




Figura 15

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma O de diclorhidrato de (6R)-L-eritro-tetrahidrobiopterina

