



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325495**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 475/04 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20001886	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2000.04.12	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2000.04.12	(30)	Prioritet	1999.04.15, CH, 695/99
(41)	Alm.tilgj	2000.10.16			
(45)	Meddelt	2008.05.19			
(73)	Innehaver	Merck Eprova AG, Im Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen, CH			
(72)	Oppfinner	Hans-Rudolf Müller, Beckenwäldli 18, CH-8207 Schaffhausen, CH Rudolf Moser, Schaffhausen, CH Thomas Egger, Effretikon, CH			
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Stabile, krystallinske salter av 5-metyltetrahydrofolsyre og fremgangsmåte til fremstilling derav
(56)	Anførte publikasjoner	DE 28 07 393 A, EP A 0445 013, EP A 0539 987
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører stabile, krystallinske salter av 5-metyl-(6R,S)-, -(6S)- og -(6R)-tetrahydrofolsyre, en fremgangsmåte til fremstilling av disse salter, samt anvendelse av dem som bestanddel ved fremstilling av legemidler, som næringsmiddeltilsetningsstoff og som tilberedninger som inneholder disse salter.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører krystallinske N-[4-[[[(2-amino-1,4,5,6,7,8-heksahydro-4-okso-5-metyl-(6S)- samt -(6R)-pteridiny]metyl]-amino]benzoyl]-L-glutaminsyresalter (i det etterfølgende benevnt 5-metyl-tetrahydrofolinsyresalter), en fremgangsmåte til fremstilling, samt anvendelse
5 derav.

Tetrahydrofolinater anvendes overveiende som 5-formyltetrahydrofolinsyre og salter derav (leucovorin) eller 5-metyltetrahydrofolinsyre og salter derav til behandling av megaloblastisk folinsyreanemi, som antidot for å bedre foreneligheten av folinsyreantagonister, særlig av animopterin og methotrexat i
10 krepsterapien ("antifolat rescue"), for å forsterke den terapeutiske effekt av fluorerte pyrimidiner og for behandling av autoimmune sykdommer, så som psoriasis og reumatiske artritt; for å øke foreneligheten av bestemte antiparasitika, f.eks. trimetoprim-sulfametoksazol, samt for å minske toksisiteten til dideazetatetrahydrofolinater i kjemoterapien. 5-metyltetrahydrofolinsyre anvendes
15 spesielt som legemiddel og som næringsmiddelsupplement, vitaminpreparat til hindring av neurale tubuluseffekter, til behandling av depressive sykdommer samt til påvirkning av homocysteinspeilet.

5-metyltetrahydrofolinsyre og dennes salter er ekstremt ustabile, hvorved særlig den høye oksidasjonsømfndtlighet er iøynefallende [se også A.L. Fitzhugh,
20 Pteridines; Vol 4 (4), 1993.187-191] og er derfor vanskelig å fremstille i en renhet som er akseptabel for et farmasøytisk virkestoff eller et næringsmiddelsupplement.

For å overvinne 5-metyltetrahydrofolinsyrens ustabilitet blir det benyttet forskjellige metoder, så som en mest mulig fullstendig utestenging av oksygen eller tilsetning av oksydasjonshemmende midler, så som askorbinsyre eller redusert L-
25 glutation. En fullstendig utestengning av oksygen er imidlertid ved anvendelse neppe realiserbar, og om i det hele tatt bare med svært store anstrengelser, og tilsetningen av oksydasjonshemmende midler er likeledes ikke alltid mulig. Hittil er det derfor ikke funnet en teknisk gangbar metode som er egnet for fremstillingen av tilstrekkelig stabile 5-metyltetrahydrofolinsyresalter med høy renhet.

30 Det er nå overraskende funnet at 5-metyltetrahydrofolinsyresalter med en høy kjemisk renhet og en tilstrekkelig stabilitet lar seg fremstille ved at vedkommende salt krystalliseres i et polart medium etter en temperaturbehandling av løsningen ved over 60°C. De derved oppnådde høykrystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter er ved romtemperatur praktisk

talt ubegrenset stabile. De er egnet som bestanddel eller som utgangsmateriale for fremstilling av former av legemidler eller av næringsmiddelsuppleringsstoffer.

- Gjenstand for den foreliggende oppfinnelse er derved krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter. For krystallisasjon anvendes det som 5-
- 5 metyltetrahydrofolinsyresalter fortrinnsvis jordalkalisalter, spesielt kalsium-saltet. De krystalline 5-metyltetrahydrofolinsyresalter oppviser en hittil ikke oppnådd renhet på over 98% sammen med en hittil aldri oppnådd stabilitet på over 98% i forhold til utgangsverdien etter 6 måneders lagring i luft ved 25°C og 60% relativ luftfuktighet. De krystallinske 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalter
- 10 foreligger i fire forskjellige krystallmodifikasjoner (type I, type II, type III, og type IV) og oppviser ved pulverrøntgendiffraksjonsmålinger skarpe bånd (se fig. 1-4 og tabell 1-4). Utvalgte 2-thetavverdier for de forskjellige krystallmodifikasjoner ligger på henholdsvis 6.5, 13.3, 16.8, og 20.1 (type I); 5.3, 6.9, 18.7 og 21.1 (type II); 6.8, 10.2, 15.4, og 22.5 (type III); samt 6.6, 15.9, 20.2 og 22.5 (type IV).
- 15 Krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyrekalsiumsalter oppviser et krystallvanninnhold på minst 1 ekvivalent vann per 1 ekvivalent 5-metyltetrahydrofolinsyre. Således inneholder modifikasjonen av type I typisk ≥ 3 ekvivalenter vann, modifikasjonen av type II typisk ≤ 2 ekvivalenter vann og modifikasjonen av type III og IV typisk ≤ 3 ekvivalenter vann.
- 20 5-metyl-(6R)-tetrahydrofolinsyresalter kan likeledes oppnås i høykrystallinsk form.

- Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte til fremstilling av høykrystallinske salter av 5-metyltetrahydrofolinsyre, hvor fremgangsmåten kjennetegnes ved at det aktuelle salt av 5-metyltetrahydrofolinsyren krystalliseres.
- 25 Krystallisasjonen av 5-metyltetrahydrofolinsyresaltene foregår derved fra et polart medium etter en temperaturbehandling over 60°C, særlig ved over 85°C.

- Som polart medium egner seg fremfor alt vann eller en blanding av vann og et organisk løsemiddel som er blandbart med vann, så som vannløselige alkoholer som metanol, etanol, n-propanol, isopropanol og etylenglykol, en lavere alifatisk,
- 30 vannløselig karbonsyre, så som maursyre, eddiksyre, melkesyre, eller vannløselige amider, f.eks. formamid, dimetylformamid, dimetylacetamid, 1-metylpyrrolidon, 2-metylpyrrolidon og 2-piperidinon. Det foreligger ingen spesielle begrensninger når det gjelder arten av de anvendte løsemiddel og blandingsforholdet idet krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter generelt oppviser lavere løseligheter
- 35 enn de tilsvarende amorfe former.

Krystallisasjonen gjennomføres fortrinnsvis fra løsninger. Krystallisasjon fra en suspensjon er imidlertid likeledes mulig.

Ved ytterligere temperaturbehandlinger ved over 60°C under kontrollert luftfuktighet lar de forskjellige krystallmodifikasjoner seg omforme til hverandre. 5 Således kan type I fremstilt ved en krystallisasjon fra et polart medium etter en temperaturbehandling ved over 60°C omformes til type II ved tørking i vakuum ved 70°C, omformes til type III ved en temperaturbehandling ved over 90°C og omformes til type IV ved en temperaturbehandling ved over 95°C. Type II lar seg igjen tilbakeføre til type I ved behandling med vann i et fuktighetskammer ved 10 90°C.

Krystallisasjonen av 5-metyltetrahydrofolinsyresaltene foregår spontant eller ved ymping med et tilsvarende, krystallinsk 5-metyltetrahydrofolinsyresalt.

Som utgangsmateriale for krystallisasjonen egner fortrinnsvis amorfe eller krystallinske, rene 5-metyl-(6S) eller - (6R)-tetrahydrofolinsyresalter seg, men 15 også racemiske 5-metyl-(6R,S)-tetrahydrofolinsyresalter samt anriket 5-metyl-(6S)-, (6R)- eller - (6R, S) -tetrahydrofolinsyre kan anvendes.

Ved anvendelsen av amorfe eller delkrystallinsk, optisk ren 5-metyltetrahydrofolinsyre eller dennes salter som utgangsmateriale for krystallisasjonen oppnår man ved den beskrevne fremgangsmåte i det vesentlige 20 krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter av hittil aldri oppnådd renhet sammen med en hittil aldri oppnådd stabilitet.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av høykrystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter som bestanddel ved fremstilling av legemidler eller næringsmiddeltilsetningsstoffer eller ved fremstilling av andre 25 tetrahydrofolinsyrederivater, idet krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter p.g.a. sin utmerkede stabilitet i fast form bibeholder en tidsmessig praktisk talt ubegrenset og jevn meget god kvalitet. Likeledes vedrører oppfinnelsen tilberedninger som inneholder høykrystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter. Fremstillingen av tilberedningene foregår ved kjente fremgangsmåter. Anvendelsen 30 foregår analogt med anvendelsen av kjente substanser på området tetrahydrofolinater, f.eks. 5-formyltetrahydrofolinsyre (leucovorin)

Den foreliggende beskrivelse gjør det mulig for en fagmann å benytte oppfinnelsen. De etterfølgende eksempler skal derfor bare belyse mulige varianter og ikke på noen måte forstås begrensende.

Alle temperaturer i de etterfølgende eksempler er angitt i °C. Når ikke annet er angitt er innholdsangivelsene oppført som vekt%.

Eksempler for belysning av oppfinnelsen

Det i eksemplene angitte innhold av 5-metyltetrahydrofolinsyresalter ble
5 alltid bestemt ved HPLC og angitt i %-flate, mens vanninnholdet ble bestemt ved en Karl-Fischer-metode.

Eksempel 1 (Stabiliteter)

For stabilitetsbestemmelse av de krystallinske 5-metyltetrahydrofolin-
10 syresalter ble substansene lagret sammen med sammenligningsmønstre ved 25°C og 60% relativ fuktighet i luft. I periodiske intervaller ble det gjenværende innhold av 5-metyltetrahydrofolinsyresalt målt og angitt sammenlignet med utgangsverdien.

	Belastningstid i måneder					
	0	3	6	12	18	88
Krystallinsk kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre	100%	98,6%	98,7%	99,1%	99,0%	97,8%
Amorft kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre	100%			84,2%		

15 Krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter er også etter lengre belastningstid fremdeles meget lyse. I motsetning til dette blir de amorfe prøver hurtig meget sterkt farget.

Eksempel 2 (Pulverrøntgendiagrammer)

20 For karakterisering av de strukturelle egenskaper (krystallmodifikasjoner) av de krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter ble det av disse substanser opptatt pulverrøntgendiagrammer (referansespekter).

Krystallinske 5-metyltetrahydrofolinsyresalter gir godt oppløste spektre med skarpe bånd og liten bakgrunn. Spektrene tyder på høye krystallinske andeler.

25 Eksempler på spektre er vist i henholdsvis fig. 1 (type I) , fig. 2 (type II) , fig. 3 (type III) og fig. 4 (type IV), samt i tabell 1 (type I), tabell 2 (type II), tabell 3 (type III) og tabell 4 (type IV). Til sammenligning ble det av en amorf prøve likeledes opptatt et spektrum under tilsvarende betingelser og oppført som fig.5 (amorf).

I det etterfølgende er utvalgte 2-theta verdier angitt for de forskjellige krystallmodifikasjoner av det krystallinske 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsium-salt angitt:

Type	Utvalgte 2 thetaverdier
Type I	6,5, 13,3, 16,8 og 20,1
Type II	5,3, 6,9, 18,7 og 21,1
Type III	6,8, 10,2, 15,4 og 22,5
Type IV	6,6, 15,9, 20,2 og 22,5

5

Eksempel 3 (Løseligheter)

Løseligheten til en krystallinsk 5-metyl-(6)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt er angitt i den etterfølgende tabell:

Type	Løselighet ved 20°C i	
	0,9% NaCl	Vann
Type I	1,6%	1,1%
Type II	5,8%	3,8%
Type III	1,5%	1,0%

10

Eksempel 4 (amorf 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsium-salt)

7,5 g 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre ble under innføring av N₂ tilsatt til 75 ml vann ved romtemperatur og innstilt på pH 12 med 30% l natronlut. Den derved oppnådde klare løsning ble med 37% saltsyre innstilt på pH 7,5 og tilsatt en
 15 løsning av 7,5 g kalsiumklorid·6H₂O i 11,7 ml vann. Den hvite suspensjon som ble dannet ble etter 5 timers omrøring ved romtemperatur filtrert og vasket med vann og tørket ved 45°C i vakuum.

Det ble oppnådd 5,8 g hvitt, amorf 5-metyl-(6S)tetrahydrofolinsyre-kalsium-salt med et innhold på 98,0% og en 6S-andel på 99,6%.

20 Selv etter behandling av denne substans ved 60°C i fuktighetskammeret kunne det i polarisasjonsmikroskop eller ved en røntgendiffraksjonsmåling ikke påvises krystallinske andeler.

Eksempel 5 (krystallinsk 5-metyl-(6R)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt)

16,5 g 5-metyl-(6R)-tetrahydrofolinsyre ble anbrakt i 100 ml vann av 92°C og 50 g kalsiumklorid·6H₂O. Den klare, svakt gulige suspensjon ble omrørt i 10 minutter ved 91°C, filtrert, vasket med litt vann og tørket til 35°C i vakuum.

Det ble oppnådd 15,4 g lyst beige, krystallinsk 5-metyl-(6R)-
5 tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt med et innhold på 97,9% og et vanninnhold på 7,8%.

Eksempel 6 (type I)

I 130 kg vann ble det anbrakt 12,8 kg 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre.
10 Med 9,1 kg 30 prosentig NaOH ble pH-verdien innstilt på 11,6 og deretter med ca. 1,9 kg 37 prosentig i saltsyre på 7,6. Til den klare løsning blir det tilsatt en suspensjon som inneholdt 0,3 kg karbon og 0,3 kg "Cellflock", hvoretter det blir filtrert og vasket med 13 liter vann. Til filtratet ble det tilsatt en løsning som inneholdt 8,3 kg kalsiumklorid·2H₂O, oppvarmet til 90°C og omrørt i 30 minutter.
15 Produktet ble filtrert varmt og vasket med 2x 20 kg vann. Det derved oppnådde fuktige råprodukt ble oppslemmet i 115 liter vann, oppvarmet til 90°C, straks filtrert varmt, vasket med 2x 20 kg vann og tørket ved 40°C i vakuum.

Det ble oppnådd 11,6 kg hvitt, krystallinsk 5-metyl(6S) tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt (type I) med en renhet på 99,0% og et vanninnhold på 14,5%.
20

Eksempel 7 (type I)

Til 1600 ml vann blir det tilsatt 194 g med 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre. Med ca. 80 ml 30 prosentig NaOH ble pH innstilt på 7,0. Til den klare løsning ble det tilsatt en suspensjon som inneholdt 20 g karbon og 20 g "Cellflock" i 190 ml
25 vann, hvoretter det ble filtrert og vasket med vann. Til filtratet ble det tilsatt 950 ml 5,5 M kalsiumkloridløsning, hvoretter det blir oppvarmet til 90°C og omrørt i 60 minutter. Produktet ble filtrert varmt og vasket med vann og tørket i vakuum ved 45°C. Det ble oppnådd 156,2 g hvitt, krystallinsk 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt (type I) med en renhet på 99,7% og en 6S-andel på 99,9%.

30

Eksempel 8 (Type I og omdanning til type II)

Til 554 g vann ble det tilsatt 53,1 g 5-metyl-(6S)tetrahydrofolinsyre. Med 30 prosentig NaOH ble pH igjen innstilt på 7,5. Til den klare løsning ble det tilsatt 1,3 g karbon, 1,3 g "Cellflock" og 19,5 g vann. Suspensjonen ble filtrert og vasket med
35 55 ml vann. Til filtratet ble det tilsatt en løsning av 52,0 g kalsiumklorid·6H₂O i

84,6 g vann, hvoretter det ble oppvarmet til 90°C og ympet med 100 mg krystallinsk 5-metyltetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt. Etter krystallisasjon ble produktet avfiltrert varmt ved 90°C og vasket med 2 x 103 g vann. Det derved oppnådde fuktige råprodukt ble oppslemmet i 480 ml vann, oppvarmet til 90°C, 5 umiddelbart filtrert varmt, vasket analogt slik som ovenfor og tørket ved 55°C i vakuum.

Det ble oppnådd 47,5 g hvitt, krystallinsk 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt (type I) med en renhet på 98,8% og et vanninnhold på 12,2%.

Ved tørking ved 70°C i vakuum i 30 minutter kan denne modifikasjonen av 10 type I omdannes til modifikasjonen type II med et vanninnhold på 5,0%.

Eksempel 9 (type III)

15 15,8 g 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsium-salt ble oppvarmet i 140 ml vann til 95°C under innføring av N₂. Etter 30 minutter ved 95°C ble den hvite suspensjon filtrert varmt, vasket med vann og tørket ved 35°C i vakuum.

Det ble oppnådd 14,0 g hvitt, krystallinsk 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt (type III) med et innhold på 98,9% og en 6S-andel på 99,9%.

Eksempel 10 (type IV)

20 20,0 g 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt ble oppvarmet til 100°C i 180 ml vann under innføring av N₂. Etter 30 minutter ved 100°C ble den hvite suspensjon filtrert varm, vasket med vann og tørket ved 25°C i vakuum.

Det ble oppnådd 16,9 g hvitt, krystallinsk 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre-kalsiumsalt (type IV) med et innhold på 98,3% og et vanninnhold på 9,9%.

25 Ved tørking ved 65°C i vakuum kan vanninnholdet i dette produkt senkes til 5,5% uten av det derved oppnås en annen krystallmodifikasjon.

Tabell 1: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (type I)

Diffraktometer: Transmisjon
 Monokrometer: Kurvet Ge (111)
 Bølgelengde: 1,540598 Cu
 Detektor: Linjær PSD
 Skanningsmetode: Debye-Scherrer/Bevegelig PSD/Fast Omega

2-theta skanning

Toppsøkingsparametre: Forventet halvbredde: 0,150
 Signifikasjonsnivå: 2,5
 Toppøydenivå: 10

Toppliste [Område 1: 2-theta = 5,000 34,980 0,020 Imaks = 765]

D	2-theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
13,474630	6,5544	100,0	755	0,2200			
8,979750	9,8420	18,5	140	0,1600			
6,936035	12,7526	20,3	153	0,1600			
6,662427	13,2786	38,3	289	0,0800			
6,497896	13,6164	29,4	222	0,1200			
6,323596	13,9935	18,8	142	0,0200			
6,148863	14,3933	14,0	106	0,4000			
5,966675	14,8352	15,5	117	0,1200			
5,593548	15,8309	27,5	208	0,2200			
5,368022	16,5006	19,7	149	0,1127			
5,282104	16,7709	42,5	321	0,2000			
4,977751	17,8044	23,6	178	0,1800			
4,672452	18,9782	32,7	247	0,2800			
4,411916	20,1102	34,8	263	0,0800			
4,257688	20,8467	34,2	258	0,2600			
3,761157	23,6360	13,3	100	0,0400			
3,699455	24,0361	22,3	168	0,1400			
3,558431	25,0037	14,8	112	0,1000			
3,439070	25,8864	21,0	159	0,1400			
3,272550	27,2283	22,1	167	0,2800			
3,218939	27,6907	17,0	129	0,1400			
3,140884	28,3931	17,2	130	0,0800			
3,013536	29,6198	13,9	105	0,1000			
2,873482	31,0991	15,1	114	0,0200			
2,782802	32,1395	16,6	125	0,0200			
2,754830	32,4748	20,2	152	0,0600			
2,713309	32,9858	15,4	116	0,1127			

Tabell 2: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (typeII)

Diffraktometer: Transmisjon
 Monokrometer: Kurvet Ge (111)
 Bølgelengde: 1,540598 Cu
 Detektor: Linjær PSD
 Skanningsmetode: Debye-Scherrer/Bevegelig PSD/Fast Omega

2-theta skanning

Toppsøkingsparametre: Forventet halvbredde: 0,150
 Signifikasjonsnivå: 2,5
 Topp høydenivå: 10

Toppliste [Område 1: 2-theta = 5,000 34,980 0,020 Imaks = 526]

D	2-theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
12,720530	6,9434	100,0	517	0,2600			
8,508053	10,3891	29,4	152	0,2400			
6,631466	13,3409	19,6	101	0,1200			
5,883504	15,0461	71,2	368	0,2200			
5,580025	15,8696	27,8	144	0,0800			
5,010988	17,6854	42,5	220	0,1400			
4,730443	18,7434	53,6	277	0,1400			
4,215807	21,0561	35,5	184	0,0400			
3,943879	22,5263	38,8	201	0,3600			
3,581969	24,8368	24,8	128	0,0200			
3,493985	25,4726	29,6	153	0,0400			
3,309171	26,9212	22,7	117	0,0200			

Tabell 3: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (type III)

Diffraktometer: Transmisjon
 Monokrometer: Kurvet Ge (111)
 Bølgelengde: 1,540598 Cu
 Detektor: Linjær PSD
 Skanningsmetode: Debye-Scherrer/Bevegelig PSD/Fast Omega

2-theta skanning

Toppsøkingsparametre: Forventet halvbredde: 0,150
 Signifikasjonsnivå: 2,5
 Toppøydenivå: 10

Toppliste [Område 1: 2-theta = 5,000 34,980 0,020 Imaks = 817]

D	2-theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
12,933490	6,8289	100,0	786	0,1200			
11,036740	8,0043	18,9	149	0,0400			
9,945525	8,8842	18,4	145	0,1000			
8,877709	9,9554	12,4	98	0,0796			
8,640580	10,2293	49,6	390	0,1000			
7,873330	11,2292	6,4	50	0,1000			
7,144004	12,3799	7,6	59	0,0800			
6,948557	12,7295	20,3	159	0,1000			
6,659956	13,2835	10,1	80	0,0400			
6,466239	13,6834	7,6	60	0,0200			
6,305060	14,0349	37,6	296	0,1000			
6,154434	14,3802	16,4	129	0,0400			
6,057193	14,6123	15,3	121	0,0600			
5,920458	14,9517	17,6	139	0,1000			
5,738533	15,4285	48,9	385	0,1000			
5,530167	16,0136	30,3	238	0,1000			
5,322477	16,6428	18,1	143	0,0600			
5,245302	16,8894	47,4	372	0,0800			
5,154604	17,1888	20,9	164	0,0796			
5,038273	17,5888	30,8	242	0,1000			
4,980502	17,7945	10,7	84	0,0796			
4,759336	18,6286	31,6	248	0,1200			
4,702846	18,8544	24,3	191	0,0796			
4,575841	19,3827	15,6	122	0,0800			
4,478961	19,8061	25,9	204	0,1000			
4,377158	20,2716	48,1	378	0,1000			
4,309006	20,5957	11,9	93	0,0796			
4,242777	20,9207	31,3	246	0,0800			
4,051441	21,9207	10,3	81	0,0200			
3,940356	22,5467	67,8	533	0,1200			
3,782452	23,5010	12,4	98	0,0400			
3,609291	24,6458	9,5	75	0,0200			
3,523157	25,2582	27,0	212	0,2000			
3,460874	25,7205	43,4	341	0,0800			
3,408545	26,1223	12,4	98	0,0796			
3,341048	26,6596	16,1	127	0,2000			

3,273575	27,2196	28,4	223	0,1400
3,188038	27,9645	12,6	99	0,0200
3,160110	28,2168	12,5	98	0,0400
3,103472	28,7427	15,0	118	0,0800
3,052658	29,2317	13,9	109	0,0600
3,017419	29,5808	27,7	218	0,1400
2,970195	30,0621	10,6	83	0,1200
2,921067	30,5800	13,9	109	0,0200
2,899222	30,8161	9,6	76	0,0796
2,870572	31,1314	9,6	75	0,0400
2,830661	31,5817	11,0	86	0,0200
2,758126	32,4349	11,3	89	0,0400
2,733265	32,7382	13,2	104	0,0600
2,695836	33,2058	13,7	108	0,0800
2,660160	33,6643	11,7	92	0,1000
2,609572	34,3369	9,2	72	0,0200

Tabell 4: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (type IV)

Diffraktometer: Transmisjon
 Monokrometer: Kurvet Ge (111)
 Bølgelengde: 1,540598 Cu
 Detektor: Linjær PSD
 Skanningsmetode: Debye-Scherrer/Bevegelig PSD/Fast Omega
 2-theta skanning

Toppsøkingparametre: Forventet halvbredde: 0,150
 Signifikasjonsnivå: 2,5
 Toppøydenivå: 10

Toppliste [Område 1: 2-theta = 5,000 34,980 0,020 Imaks = 473]

D	2-theta	I (rel)	I (abs)	FWHM	h	k	l
13,398610	6,5916	97,7	446	0,1600			
12,930100	6,8307	100,0	457	0,0915			
11,033220	8,0069	19,2	88	0,0800			
9,952926	8,8776	16,7	76	0,1200			
8,912272	9,9167	25,5	116	0,1600			
8,626970	10,2455	48,9	223	0,0800			
6,931997	12,7600	37,4	171	0,1000			
6,651761	13,3000	39,7	181	0,1200			
6,499623	13,6127	32,8	150	0,0800			
6,309299	14,0254	47,0	215	0,1600			
6,161306	14,3641	25,1	115	0,1200			
5,917463	14,9593	27,0	124	0,1000			
5,736254	15,4347	49,8	227	0,0800			
5,544314	15,9724	36,7	168	0,1600			
5,255854	16,8553	62,1	284	0,2400			
5,172075	17,1303	29,5	135	0,0915			
5,035719	17,5978	37,0	169	0,1200			
4,978813	17,8006	31,3	143	0,0400			
4,758441	18,6321	40,7	186	0,1000			
4,688853	18,9112	46,0	210	0,0915			
4,577465	19,3757	29,5	135	0,0915			
4,479376	19,8043	35,5	162	0,1000			
4,383704	20,2410	63,6	290	0,1200			
4,246196	20,9037	59,5	272	0,1400			
4,088125	21,7216	19,7	90	0,0200			
3,941748	22,5386	62,9	288	0,1400			
3,778991	23,5229	27,9	128	0,0400			
3,696576	24,0551	30,5	139	0,1000			
3,523769	25,2537	35,6	163	0,2400			
3,459683	25,7295	44,7	204	0,0800			
3,338511	26,6803	28,7	131	0,0200			
3,273450	27,2206	45,5	208	0,1000			
3,135320	28,4446	23,6	108	0,0600			
3,108154	28,6985	25,9	118	0,0200			
3,018687	29,5681	34,4	157	0,1400			
2,923031	30,5589	21,9	100	0,0200			

2,844431	31,4249	18,4	84	0,0200
2,749393	32,5408	28,5	130	0,1200
2,713739	32,9804	25,6	117	0,0200
2,663207	33,6246	19,6	90	0,0600
2,613490	34,2838	17,4	80	0,0200

Patentkrav

1. Krystallinske salter, karakterisert ved at de er krystallinske
5 salter av 5-metyl(6S)- og -(6R)-tetrahydrofolinsyre.
2. Krystallinske salter, karakterisert ved at de er krystallinske
salter av 5-metyl-(6S)- og -(6R)-tetrahydrofolinsyre.
- 10 3. Krystallinsk salt, karakterisert ved at det er kalsiumsaltet av 5-
metyl-(6S)- og -(6R)-tetrahydrofolinsyre.
4. Krystallinsk kalsiumsalt, karakterisert ved at det er
kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre med 2-thetaverdier på 6,5, 13,3,
15 16,8 og 20,1.
5. Krystallinsk salt, karakterisert ved at det er krystallinsk
kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre med 2-thetaverdier på 5,3, 6,9,
18,7 og 21,1.
20
6. Krystallinsk kalsiumsalt, karakterisert ved at det er krystallinsk
kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre med 2-thetaverdier på 6,8, 10,2,
15,4, og 22,5.
- 25 7. Krystallinsk kalsiumsalt, karakterisert ved at det er krystallinsk
kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre med 2-thetaverdier på 6,6, 15,9,
20,2 og 22,5.
8. Fremgangsmåte til fremstilling av krystallinske salter av 5-metyl (6S)- og 5-
30 metyl-(6R)-tetrahydrofolinsyre, karakterisert ved at 5-metyl-(6S)-
eller -(6R)-tetrahydrofolinsyresalter krystalliseres fra et polart medium etter en
temperaturbehandling.
9. Fremgangsmåte i samsvar med krav 8, karakterisert ved at
35 krystallisasjonen foregår etter en temperaturbehandling ved over 60°C.

10. Fremgangsmåte i samsvar med krav 8, karakterisert ved at krystallasjonen foregår etter en temperaturbehandling på 85°C.

5 11. Fremgangsmåte i samsvar med krav 8, karakterisert ved at krystallasjonen utføres fra en løsning.

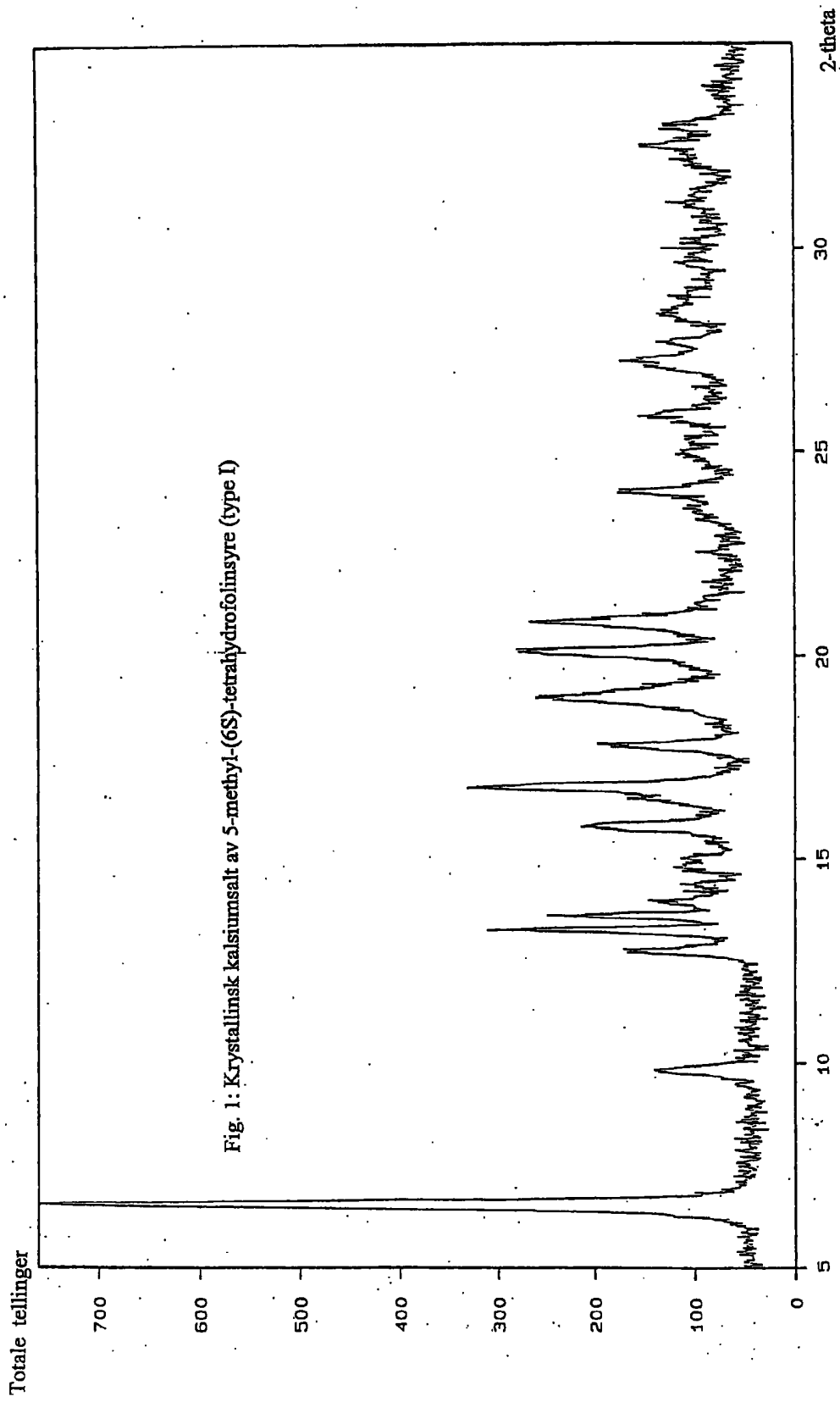
12. Fremgangsmåte i samsvar med krav 8, karakterisert ved at krystallasjonen utføres fra en suspensjon.

10

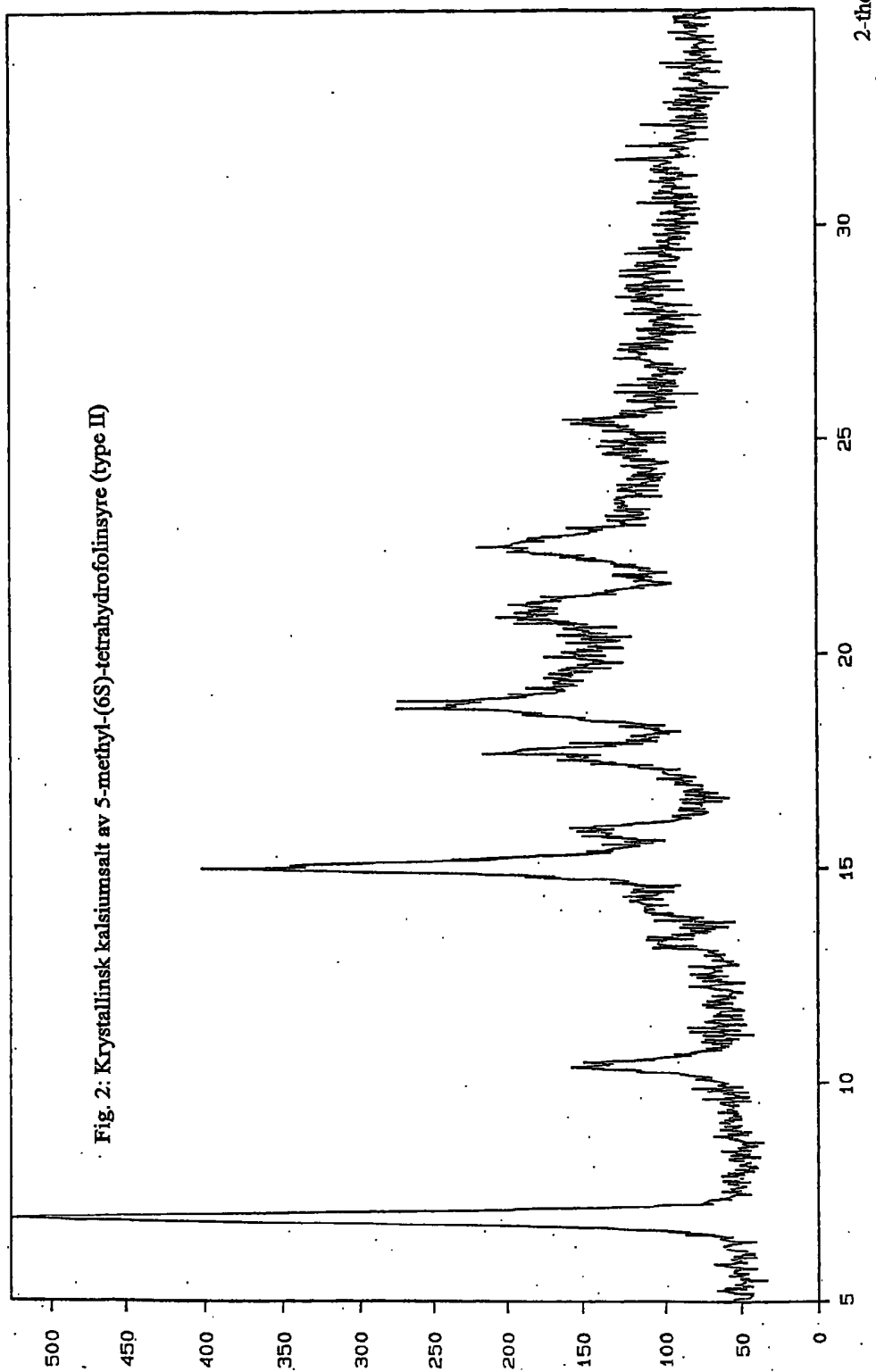
13. Fremgangsmåte i samsvar med krav 11 eller 12, karakterisert ved at krystallasjonen utføres fra vann eller en blanding av vann og et organisk løsemiddel som er blandbart med vann.

15 14. Anvendelse av krystallinske salter av 5-metyl-(6S)- eller -(6R)-tetrahydrofolinsyre som bestanddel ved fremstilling av legemidler eller som næringsmiddeltilsetningsstoff.

15 20 15. Tilberedninger, karakterisert ved at de inneholder krystallinske salter av 5-metyl-(6S)- eller -(6R)-tetrahydrofolinsyre.



Totale tellinger



Totale tellinger

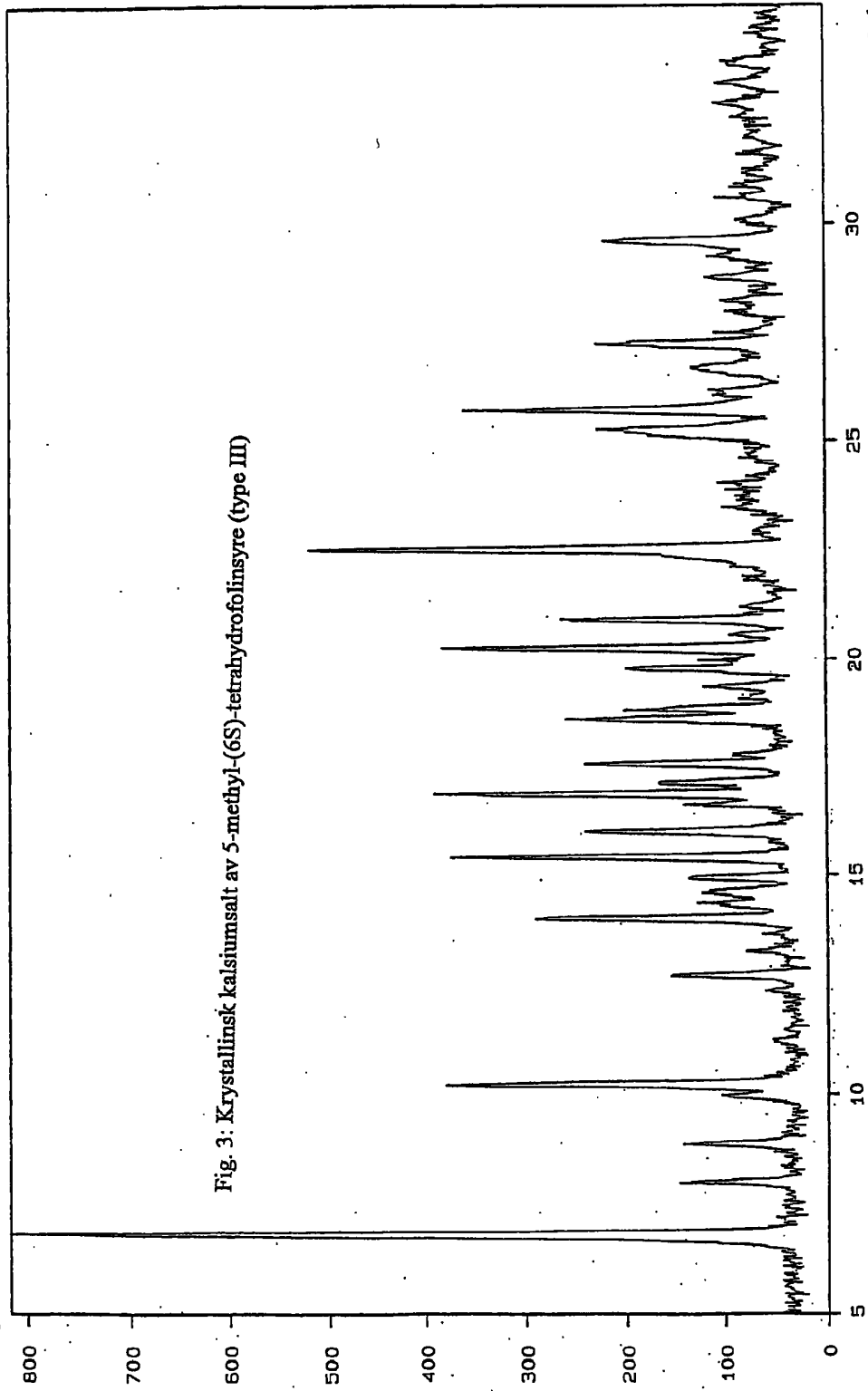


Fig. 3: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (type III)

2-theta

Totale tellinger

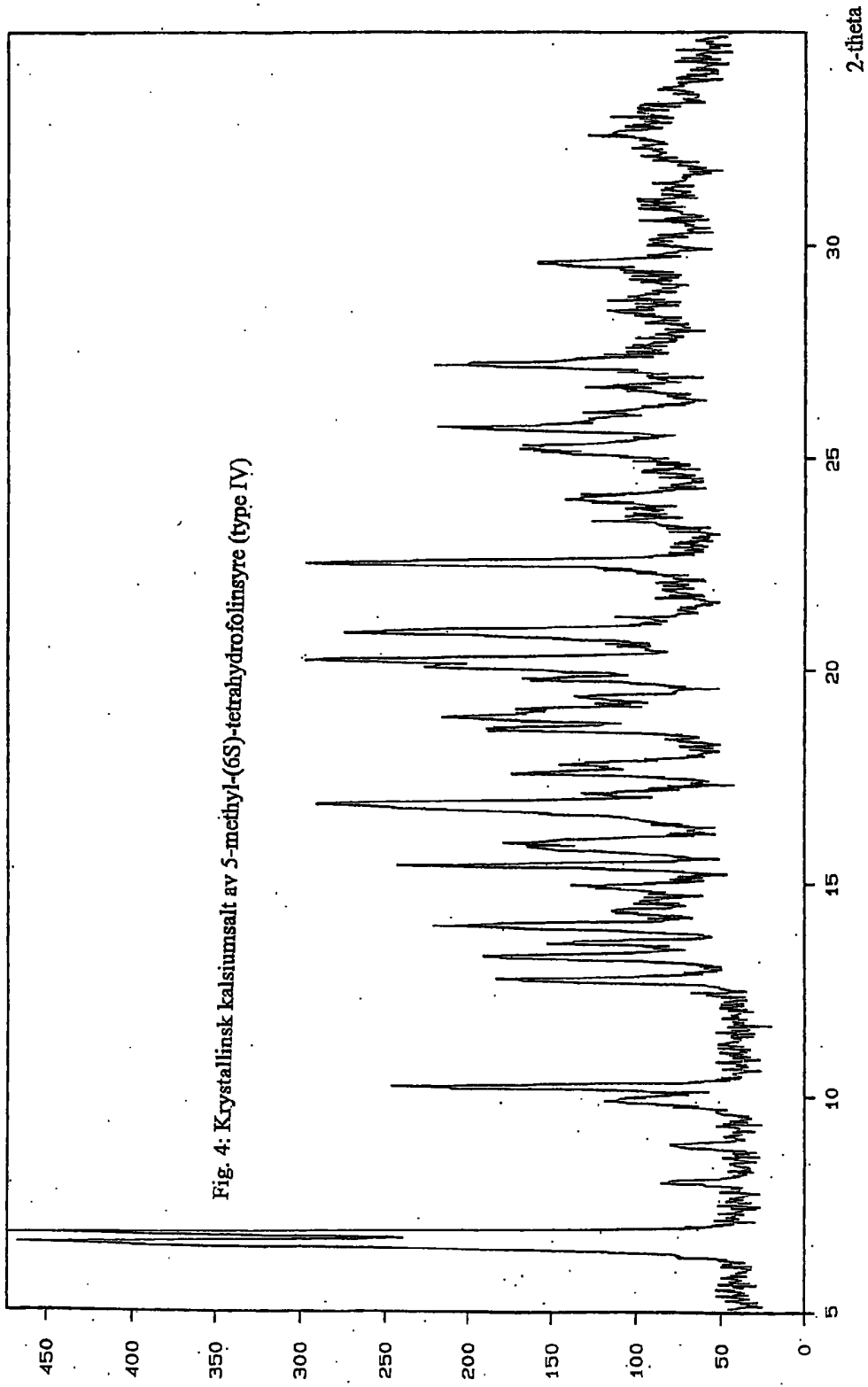


Fig. 4: Krystallinsk kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre (type IV)

Totale tellinger

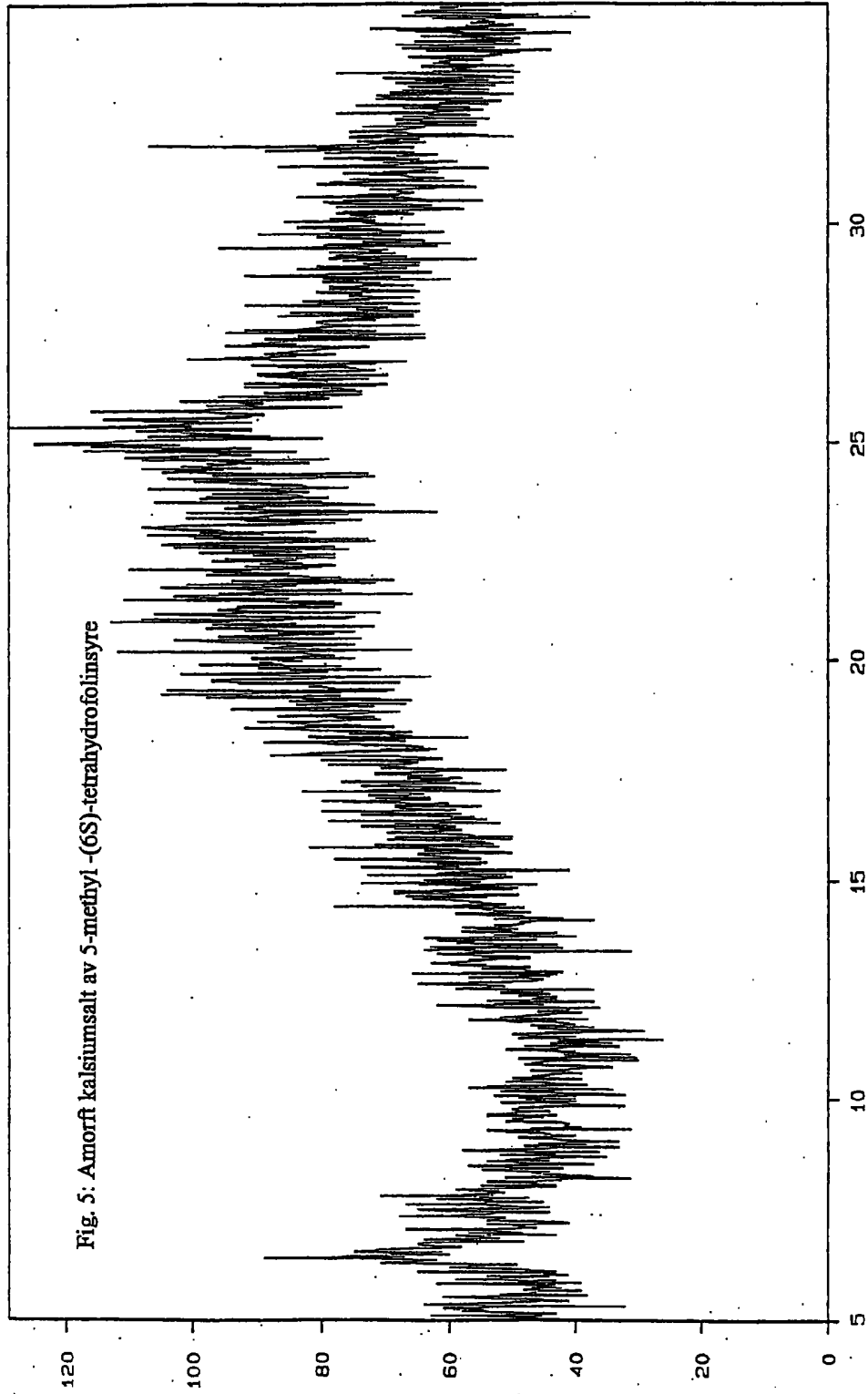


Fig. 5: Amorft kalsiumsalt av 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolinsyre

2-theta