

申請日期	85 年 10 月 7 日
案 號	85112241
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 湯瑪士·曼恩 Ammann, Thomas
	國 籍	(1) 瑞士
	住、居所	(1) 瑞士馬沙倫·西畢路三一五號 Seebestrass 315, CH-8460 Marthalen, Switzerland
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權瑞士 1995 年 11 月 7 日 03145/95 ☒無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明係關於結晶狀之 N - [4 - [[2 - 胺基 - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - 六氫 - 4 - 酮基 - (6 S) - , - (6 R) - , 及 - (6 R , S) - 蝶啶基) 甲基] 胺基] 苯甲醯基] - L - 麩胺酸鹽 (下文稱四氫葉酸鹽) , 其用途 , 及製備它們的方法。

四氫葉酸衍生物含有二個不對稱中心。在此方面 , 因為由葉酸 (N - 蝶醯) - L - 麩胺酸) 合成這些衍生物 , 在麩胺酸基團中所含之光學活性碳原子是以 L 型式存在 , 然而 , 在第 6 位置中之光學活性碳原子 (通常藉著在碟醯基團之 5 , 6 - 位置中之雙鍵的氫化而形成) 是以消旋 (6 R , S) 型式存在。因此 , 四氫葉酸之合成衍生物是 2 個非對映異構物之 1 : 1 混合物。

作為藥物 , 四氫葉酸鹽主要是以 5 - 甲醯基 - 5 , 6 , 7 , 8 - 四氫葉酸 (白臥仁) 之鈣鹽或 5 - 甲基 - 5 , 6 , 7 , 8 - 四氫葉酸之鈣鹽形式使用 , 以治療巨胚紅血球葉酸貧血 , 作為解毒劑以供增加葉酸拮抗劑之相容性 , 特別是在癌症治療 (“ 抗葉酸鹽援救 ”) 中之胺基蝶呤和胺甲蝶呤的相容性 , 供增加氟化嘧啶類之治療效果且供自體免疫疾病如牛皮癬和風濕性關節炎之治療 , 供增加某些抗寄生蟲劑 , 例如三甲氧苄二氨嘧啶 - sulphamethoxazole 之相容性 , 及供減低化學治療中之二去疊氮四氫葉酸鹽之毒性。在體內 , 個別的四氫葉酸衍生物可彼此互相轉換 (葉酸鹽循環) 。四氫葉酸在此方法中扮演中心角色。四氫葉酸亦用來作為製備多種葉酸衍生物之基本物質。

五、發明說明 (2)

迄今，因為難以產製具有藥學活性上可接受純度的四氫葉酸鹽，且因四氫葉酸極不安定，特別是其高度易於氧化，故四氫葉酸鹽在作為藥物或作為供製備多種葉酸衍生物之基本物質上的直接用途已失敗。〔在此題目上，參見 A.L. Fitzhugh, Pteridines 4(4), 187-191(1993)〕。就此而論，應注意：為供四氫葉酸鹽之非經腸使用（此是最常用於醫藥領域中者），經投服溶液之至少約中性的 pH 是一強制性的必要條件。為供此用途，四氫葉酸鹽類因此是較佳的應用形式。已使用不同的方法以克服四氫葉酸之不安定性，如盡可能地除去氧氣或添加抗氧化劑如抗壞血酸。然而，供醫藥使用時，氧氣之完全除去是幾乎不可能的，且即使可以達成，也需極高的成本，且抗氧化劑之添加對醫藥應用而言並非總是可能的。因此，迄今仍不可能發現適於製備高純度和足夠安定性之四氫葉酸鹽且因此使四氫葉酸鹽之醫藥用途成為可能之商業上可實現之方法。

令人驚訝地，現已發現：純度高且安定性優越的 (6 S) - ， (6 R) - 或 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽可以藉著將光學純的 (6 S) - 或光學純的 (6 R) - ，或富含 (6 S) - 或富含 (6 R) - 或 (6 R , S) - 四氫葉酸之對應鹽類結晶而獲得。由此所得之結晶狀 (6 S) - ， (6 R) - 及 / 或 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽在室溫下在適合形式中有實際上無限制之安定性。他們適合作為產製各種形式藥物的成份或起始材料，或作為其它高純度葉酸鹽的商業產製用的起始材料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明（ 3）

本發明因此關於（6 R，S）－，（6 S）－及（6 R）－四氫葉酸之結晶狀鹽類。鹼土金屬鹽，特別是鈣或鎂鹽，較宜作為供結晶之四氫葉酸鹽類。

本發明亦關於一種用於製備（6 R，S），（6 S）－及（6 R）－四氫葉酸之結晶狀鹽類的方法，特徵在於將四氫葉酸之對應鹽類結晶化。在此方面，四氫葉酸鹽之結晶化較佳在pH介於7及10之極性介質中進行。

主要適合作為極性介質之物質是水或水與一可和水混合之有機溶劑的混合物，該可和水混合之有機溶劑如水溶性醇類，如甲醇，乙醇，正丙醇，異丙醇，乙二醇，低分子量脂族水溶性羧酸類，如甲酸，乙酸或乳酸，或水溶性醃胺類，如甲醃胺，二甲基甲醃胺，二甲基乙醃胺，1－甲基吡咯烷酮，2－甲基吡咯烷酮或2－哌啶酮。因為結晶狀之四氫葉酸鹽通常比對應之不定形者具有較低之溶解度，故關於所用溶劑之種類及混合比例並無特別限制。

結晶化較佳在升溫下，特別是介於50℃至90℃間之下進行，或由稀釋溶液，特別是介於1%至10%間進行。

（6 S）－，（6 R）－及（6 R，S）－四氫葉酸鹽的結晶化會自發地發生或藉種入對應之結晶性四氫葉酸鹽而進行。

不定形或結晶狀之純的（6 S）－或（6 R）－四氫葉酸較佳適合作為結晶化之起始材料。然而，消旋（6 R，S）－四氫葉酸亦可使用，如同富含（6 S）－或（

五、發明說明 (4)

6 R) 四氫葉酸亦可一般。在此合適的起始材料包括經分離之固體，如依 E P - 4 9 5 2 0 4 製備之 (6 R , S) - 四氫葉酸，(6 S) - 四氫葉酸 - 硫酸及磺酸加成鹽，及由葉酸藉催化性氫化作用或藉硼氫化物之還原作用而在原位上製備之四氫葉酸。

因為使用不定形或部分結晶狀之光學上純的四氫葉酸或其鹽作為結晶化之起始材料，具有迄今尚未達到之純度 (> 9 8 %) 及迄今同樣未曾達到之安定性的鹽類可藉所述方法獲得。

本發明亦關於結晶狀 (6 S) - ， (6 R) - 及 / 或 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽作為供產製藥物或供產製其它四氫葉酸衍生物之成份上的用途，因為結晶狀 (6 S) - ， (6 R) - 及 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽保持極良好之品質，此品質在一實際上不受限制之時間內維持恆定，因其在固態時有優良之安定性。本發明進一步關於含有結晶狀 (6 S) - ， (6 R) - 及 / 或 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽之醫藥製劑。此醫藥製劑藉已知方法，如冷凍乾燥來產製。在 2 0 ° C 水中，此等結晶狀四氫葉酸鹽之溶解度少於 1 m g / m l 。其應用之實施類似於四氫葉酸鹽領域中已知物質，如 5 - 甲醯基 - 5 , 6 , 7 , 8 - 四氫葉酸之應用。

再者，本發明係關於一種藉分段結晶以將 (6 R , S) - 四氫葉酸之鎂鹽分離成二非對映異構物，亦即 (6 S) - 及 (6 R) - 四氫葉酸之鎂鹽的方法。此方法極簡單

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (5)

且有效。即使在粗製之消旋 (6 R , S) - 四氫葉酸鎂鹽的首次結晶，獲得結晶狀 (6 R) - 四氫葉酸鎂鹽，(6 R) - 部分大於 9 5 %，而對映體之產率大於 5 0 %。較高異構純度之結晶狀 (6 S) - 及 (6 R) - 四氫葉酸鎂鹽可以藉著在類似條件下之進一步結晶而得到。

說明本發明之實例

實例中四氫葉酸鹽和異構物部分的含量均藉 H P L C 測定。

實例 1 (安定性)

爲了測定結晶狀 (6 S) - 及 (6 R) - 四氫葉酸鹽之安定性，這些物質與比較性樣品一同儲存在 2 5 °C 及 6 0 % 相對濕度之氮氣下，或在 4 °C 之空氣中。四氫葉酸鹽之殘存含量在間隔時間測量且與起始值比較而顯示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (6)

		暴露時間, 單位: 月					
		0	1/2	1	2	6	9
結晶狀之6(S)-	25°C, 60%, N ₂	100%	98.5%	97.2%	96.8%	97.7%	97.7%
四氫葉酸Ca鹽	4°C, air	100%	95.5%	92.4%	89.2%	82.3%	76.0%
結晶狀之6(R)-	25°C, 60%, N ₂	100%	97.8%	96.1%	98.0%	97.1%	96.8%
四氫葉酸Ca鹽	4°C, air	100%	85.9%	79.0%	73.0%	69.3%	69.2%
結晶狀之(6R, S)-	25°C, 60%, N ₂	100%	99.3%	98.0%	99.0%	97.8%	98.7%
四氫葉酸Ca鹽	4°C, air	100%	96.5%	94.2%	89.0%	86.6%	86.2%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

實例 4 [T E 1 4 1 8]

2 8 . 6 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於 1 1 4 毫升之水中漿化，p H 以 3 0 % 氫氧化鈉水溶液調至 7 . 5 ，且漿液以 4 8 . 5 克氯化鈣 / 5 0 0 毫升水溶液處理。所得類似橡膠之質體加熱至 9 0 °C 。在攪拌 1 小時後，得到鮮黃色懸浮液，經抽吸熱過濾且以一些水洗。

乾燥後，得到 1 7 . 3 克灰褐色 (beige) 結晶狀之 (6 R , S) - 四氫葉酸之鈣鹽，其具有 5 0 . 9 % 之 (6 S) - 部分及 9 4 % 之含量。

實例 5 [A m 5 9 3]

4 . 0 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於 4 0 毫升之含 0 . 4 克硫代甘油的水中漿化，p H 以 3 0 % 氫氧化鈉水溶液調至 8 . 5 ，且漿液在 5 0 °C 下以 2 . 0 克乙酸鈣處理。把由所得溶液中緩慢晶析出之灰褐色產物抽吸過濾且殘餘物以水洗。

乾燥後，得到 3 . 6 4 克結晶狀 (6 R , S) - 四氫葉酸鈣鹽，其具有 5 0 . 5 % 之 (6 S) - 部分及 9 4 . 6 % 之含量 (關於乾物質，為鹽形式) 。鈣含量達 1 . 1 2 當量。

實例 6 [A m 5 9 2]

1 2 . 0 克 (6 S) - 四氫葉酸在氮氣下於 6 0 毫升之含有 0 . 6 克硫代甘油的水中漿化，p H 以 5 0 % 氫氧

五、發明說明 (9)

化鈉水溶液調至 7 . 5 , 且漿液在 8 5 °C 下以 2 2 . 5 克氯化鈣 / 2 0 毫升水溶液處理。在 8 5 °C 下攪拌 2 小時後, 晶析出之產物抽吸濾出且以水洗。

乾燥後, 得到 1 2 . 9 克結晶狀之 (6 S) - 四氫葉酸之鈣鹽, 其具有 9 9 . 9 % 之 (6 S) - 一部分且含量 9 6 . 8 % 。在 5 0 °C 及 p H 6 下水中之, 所得產物溶解度是 0 . 1 2 % 。

實例 7 [A m 6 0 2]

藉使用 1 2 . 0 克 (6 R) - 四氫葉酸及實例 6 中所述之類似處理, 得到 1 3 . 8 克結晶狀之 (6 R) - 四氫葉酸之鈣鹽, 其具有 9 9 . 0 % 之 (6 R) - 一部分及 9 3 % 之含量。在 5 0 °C 及 p H 6 下之水中, 所得產物之溶解度是 0 . 0 7 % 。

實例 8 [A m 4 8 2]

4 0 . 0 克 (6 S) - 四氫葉酸在氮氣下於 1 6 0 毫升之水中漿化, 且 p H 以 2 5 % 氨溶液, 在 0 - 5 °C 下調至 9 . 8 。將 3 4 克氯化鎂 / 3 4 毫升水添加至所得溶液。在調至 p H 7 . 0 且添加 2 0 0 毫升乙醇後, 晶析出之灰褐色產物抽吸濾出且以乙醇 / 水洗。

乾燥後, 得到 3 7 . 0 克結晶狀之 (6 S) - 四氫葉酸之鎂鹽, 其具有 9 9 . 4 % 之 (6 S) - 一部分及 9 1 . 7 % 之含量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (10)

實例 9 [A m 5 8 3]

4 0 . 0 克 (6 R) - 四氫葉酸在氮氣下於 4 0 0 毫升之含有 4 克硫代甘油之水中漿化，且以 6 . 0 g 氫氧化鎂及 6 0 . 0 克乙酸鎂處理。p H 在 5 0 °C 下以 2 5 % 氨溶液調至 9 . 0 。冷卻至 2 0 °C 後，得到像凝膠之質體，其在加熱至 3 5 °C 時轉變成流態懸浮液。懸浮液在 3 5 °C 下抽吸過濾且以水洗。

乾燥後，得到 1 8 . 0 克結晶狀 (6 R) - 四氫葉酸鎂鹽，其具有 9 9 . 4 % (6 R) - 一部分及 9 2 . 0 % 含量。

實例 1 0 [A m 5 9 0]

2 0 . 0 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於 2 0 0 毫升之含有 2 克硫代甘油的水中漿化，以 2 . 7 克氫氧化鎂處理且加熱至 5 0 °C 。在添加 3 0 克乙酸鎂後，p H 以 2 5 % 氨溶液調至 7 . 3 ，將溶液冷卻至 2 0 °C 且攪拌過夜。所得懸浮液抽吸濾出且以水洗。

在乾燥後，得到 5 . 0 克結晶狀之 (6 R) - 四氫葉酸之鎂鹽，其具有 9 4 . 8 % 之 (6 R) - 一部分及 9 7 . 1 % 之含量。

實例 1 1 [A m 5 0 6]

2 8 . 0 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

1 1 0 毫升水及含有 1 8 克硫代甘油之甲醇中漿化，以 9 . 5 克氫氧化鎂處理且 p H 以 2 5 % 氨溶液在 5 0 °C 下調至 9 . 3 。在冷卻至 - 5 °C 後所得之細懸浮液抽吸過濾且以冷甲醇 / 水混合物洗。

乾燥後，得到 1 0 . 5 克結晶狀 (6 R , S) - 四氫葉酸之鎂鹽，其具有 4 9 . 5 % 之 (6 S) - 一部分及 9 5 . 9 % 之含量。

實例 1 2 [A m 4 9 7]

4 . 0 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於 1 6 毫升水中漿化，p H 以 2 5 % 氨溶液調至 9 . 7 且漿液以 3 . 2 克氯化鎂 / 3 . 2 毫升水處理。所得澄清溶液引入 2 0 0 毫升乙醇中。在攪拌 2 小時後，所得淡黃色懸浮液在 5 °C 下抽吸過濾且以冷乙醇 / 水混合物洗。

乾燥後，得到 4 . 5 克結晶狀 (6 R , S) - 四氫葉酸之鎂鹽，其具有 4 9 . 3 % (6 S) - 一部分及 9 0 . 3 % 之含量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

安定的結晶狀四氫葉酸鹽

本發明係關於安定的結晶狀（6R，S）-，（6S）-及（6R）-四氫葉酸鹽，這些鹽之製法及其作為供產製藥物和醫藥製劑用的成份上的用途。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

英文發明摘要（發明之名稱： Stable crystalline tetrahydrofolic acid salts

）

This invention relates to stable crystalline salts of (6R,S)-, (6S)- and (6R)-tetrahydrofolic acid, to methods of preparing these salts and to their use as an ingredient for the production of drugs and pharmaceutical preparations.

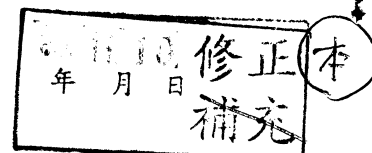
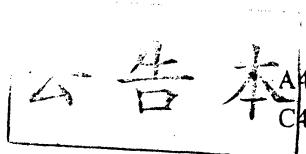
訂

錄

附件 1:第 85112241 號專利申請案中文說明書(含申請專利範圍)修正本

民國 89 年 11 月呈

申請日期	85 年 10 月 7 日
案 號	85112241
類 別	C07D 475/04, A61K 31/495



533214

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	安定的結晶狀四氫葉酸鹽
	英 文	Stable crystalline tetrahydrofolic acid salts
二、發明 人	姓 名	(1) 漢司·魯道夫·穆勒 Muller, Hans Rudolf (2) 馬丁·優門 Ulmann, Martin (3) 魯道夫·摩瑟 Moser, Rudolf
	國 籍	(1) 瑞士 (2) 瑞士 (3) 瑞士
	住、居所	(1) 瑞士沙夫豪森貝肯威德十八號 Beckenwaldli 18, CH-8207 Schaffhausen Switzerland (2) 瑞士戴克森 C H 之八四四七史黛格街三六號 Steigstrasse 36 CH-8447 Dachsen Switzerland (3) 瑞士沙夫豪森蘭賀德十一號 Lahnhalde 11, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland
	三、申請人	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾普洛股份有限公司 Eprova AG
	國 籍	(1) 瑞士
	住、居所 (事務所)	(1) 瑞士沙夫豪森·萊登尼內克五號 Im Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland
	代 表 人 姓 名	(1) 漢斯·穆勒 Muller, Hans Rudolf 安德斯·佛吉 Furger, Andreas

五、發明說明 (7)

即使在長時間暴露後，結晶狀四氫葉酸鹽顏色仍極淡。相反地，不定形之樣品快速地極強烈變色。

在 4 °C 空氣中歷一個月之暴露時間後，不定形 (6 R , S) - 四氫葉酸鈣鹽的含量比結晶狀 (6 R , S) - 四氫葉酸鈣鹽的含量少 8 % 。

實例 2 (X 光粉末光譜)

爲了特化結晶狀四氫葉酸鹽之結構性質 (結晶度) ，記錄這些物質之 X 光粉末光譜 (繞射光譜) 。

結晶狀 (6 S) - ， (6 R) - 及 (6 R , S) - 四氫葉酸鹽產生良好解析度，且具有尖銳帶和低背景之光譜。此光譜顯示高的結晶含量。

實例 3 [T E 1 4 2 3]

8 . 2 克 (6 R , S) - 四氫葉酸在氮氣下於 1 0 0 毫升之含 1 克硫代甘油之水中漿化，p H 以 3 0 % 氫氧化鈉水溶液調至 3 . 3 ，且漿液以 3 . 8 克氯化鈣 / 4 克水溶液處理。所得溶液具有 9 . 3 之 p H 。在室溫下攪拌 2 0 小時後，具有 p H 1 0 . 0 之所得懸浮液以抽吸過濾，殘餘物以一些水洗。

乾燥後，得到 7 . 7 克微紅色結晶狀之 (6 R , S) - 四氫葉酸鈣鹽，其具有 5 1 . 1 % 之 (6 S) - 部分及 9 6 % 之含量。

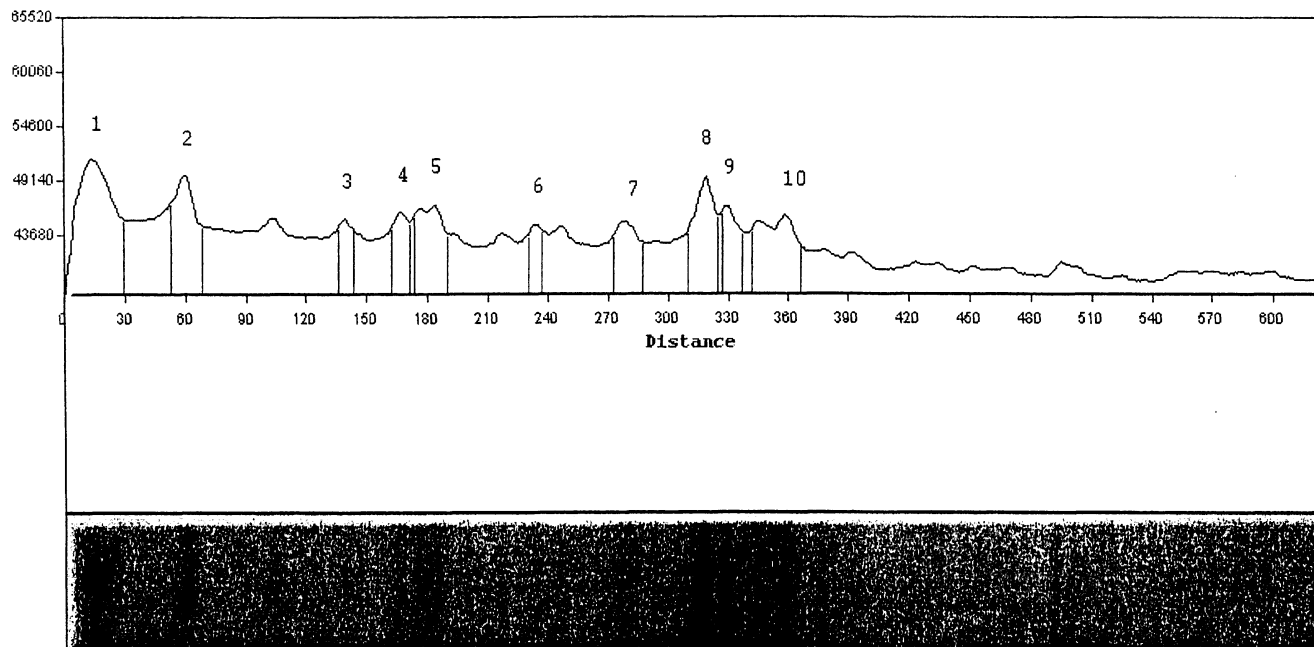
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

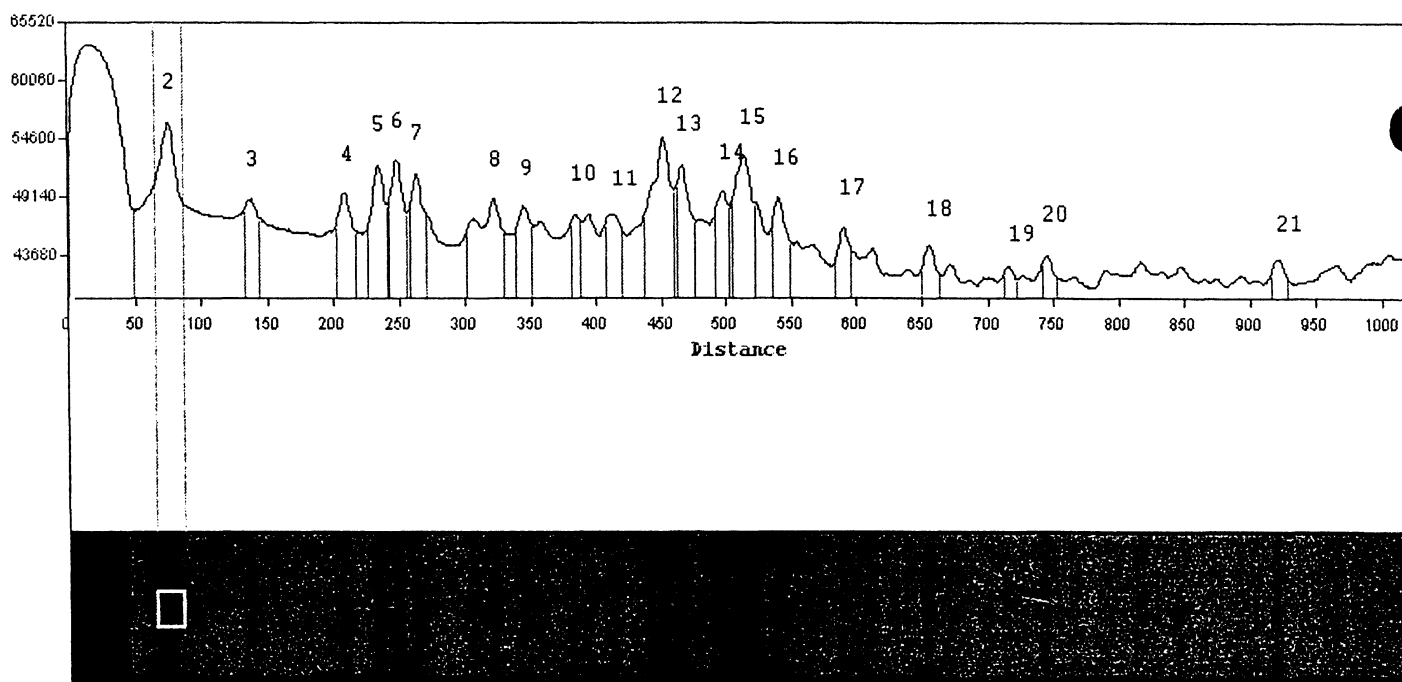
533214

92.3.13 修正
年 月 日
補充附件三 第 85112241 號專利申請案結晶性(6R)-四氫葉酸鈣鹽(AM602a)與結晶性
(6S)-四氫葉酸鈣鹽(TE1420a)之 X-射線繞射光譜圖

民國 92 年 3 月 13 日呈



AM602a



TE1420a

92.1.03 修正
年 月 日 補充

公告本

六、申請專利範圍

1. 一種結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 及 (6 R) - 四氫葉酸之鈣鹽。
2. 一種結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 及 (6 R) - 四氫葉酸之鎂鹽。
3. 一種製備結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 及 / 或 (6 R) - 四氫葉酸之鈣或鎂鹽的方法, 其特徵在於 (6 R, S) - , (6 R) - 或 (6 S) - 四氫葉酸在 pH 介於 7 及 10 之下於一極性介質中結晶。
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法, 其特徵在於結晶是在提高之溫度下及 / 或由稀釋溶液中進行。
5. 如申請專利範圍第 4 項之方法, 其特徵在於結晶是在水中或在水和可與水混合之有機溶劑的混合物中進行。
6. 如申請專利範圍第 5 項之方法, 其特徵在於使用乙酸或低分子量有機醇作為該可與水混合之溶劑。
7. 如申請專利範圍第 1 項之結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 或 (6 R) - 四氫葉酸之鈣鹽, 係在藥物產製上作為一種成份。
8. 如申請專利範圍第 2 項之結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 或 (6 R) - 四氫葉酸之鎂鹽, 係在藥物產製上作為一種成份。
9. 一種安定性優越之醫藥組成物, 含有結晶狀 (6 R, S) - , (6 S) - 或 (6 R) - 四氫葉酸之鈣或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

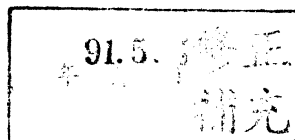
鎂鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綴



附件 1a：第 85112241 號專利申請案中文補充實例

民國 91 年 05 月呈

實例 13 [含 1 mg (6S)-四氫葉酸之錠劑]

把相當於 10g (6S)-四氫葉酸量之 (6S)-四氫葉酸鈣鹽、4kg 乳糖、1.2kg 澱粉、0.2kg 滑石、及 0.1kg 硬脂酸鎂壓成錠劑，每一錠劑含有 1 mg 之 (6S)-四氫葉酸，此錠劑可以塗覆成膜衣錠的型態或經研磨並填入膠囊的型態使用。

實例 14 [含 60 mg (6S)-四氫葉酸之栓劑]

把相當於 500 g (6S)-四氫葉酸量之 (6S)-四氫葉酸鈣鹽、50g 羥丙基纖維素及 2 kg 半合成甘油脂熔成栓劑，每一栓劑含有 500 mg 之 (6S)-四氫葉酸。

實例 15 [含 0.5 mg (6S)-四氫葉酸之可注射溶液]

把相當於 0.5 g (6S)-四氫葉酸量之 (6S)-四氫葉酸鎂鹽、10g 谷胱甘肽、30g 檸檬酸、160g 甘露糖醇、1g 甲基-對-羥基苯甲酸、17.7g 氫氧化鈉（或達到溶液 pH 值約在 7.3 至 7.8 所需要的量）溶於 3 升注射用水中，並裝入安瓿內，每一安瓿內含有 0.5 mg 之 (6S)-四氫葉酸。

實例 16 [含 1 mg (6R)-四氫葉酸之可注射冷凍乾燥物]

把相當於 1 g (6R)-四氫葉酸量之 (6R)-四氫葉酸鎂鹽溶於 1000 ml 雙重蒸餾的水中，透過無菌過濾器填入安瓿內並經冷凍乾燥，每一安瓿內含有 1 mg 之 (6R)-四氫葉酸。