



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2451797 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 309/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.08.05
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10729901.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.16
(30)	Prioritet	2009.07.10, EP, 09165125
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(72)	Oppfinner	RAMMELOO, Thomas Joachim Landewald, Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia DE KEYSER, Ruben, Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia SCHILDERMANS, Gustaaf Jozef Petrus, Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Krystalliseringsprosesser for 1-(beta-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2004/064806 WO-A-2008/069327 WO-A-99/67236

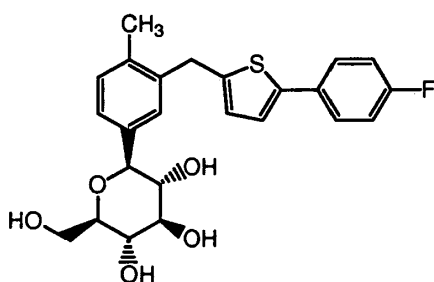
Beskrivelse

[0001] Foreliggende oppfinnelse omfatter en krystalliseringsprosedyre for erholdelse av 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemi-

benzenkrystaller med en liten partikkelstørrelsesfordeling og forbedret flyteevne,

[0002] Forbindelsen 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen er en inhibitor av natriumavhengig glukosetransportør (SGLT) og således av terapeutisk anvendelse for behandling av diabetes, fedme, diabetiske komplikasjoner og lignende. Det er beskrevet i WO-2005/012326 i form av forbindelse

(84) som har følgende struktur:



[0003] En krystallinsk form av denne forbindelse er beskrevet i WO-2008/069327.

[0004] Generelt er det for kjemisk anvendelse viktig at aktive farmasøytiske bestanddeler (API) bør ha gode håndteringskvaliteter. I tillegg er det et behov for å fremstille API i ren og krystallinsk form for å muliggjøre formuleringer for å imøtegå spesifikke farmasøytiske krav.

[0005] Krystallinsk teknikk er av viktighet ved fremstilling av API. Under krystallisering defineres mange fysiokjemiske karakteristika for API eller medikamentforbindelsen, deriblant krystallpolymorfisme, form, størrelse, partikkelstørrelsesfordeling, kjemisk renhet og stabilitet. Disse karakteristika påvirker rørbarheten, restløsningsnivå, tørketid, agglomerering, fragmentering og slitasje under isolasjonsprosessen, som i sin tur påvirker fremstillingen av medikamentproduktet ved bestemmelse av partikkelstrøm, kompressibilitet, oppløselighet, oppløsningsgrad og biotilgjengelighet. Spesifikasjonene med hensyn til de fysiske egenskaper til API, drevet av fremstillingen av produktet, er meget smal med hensyn til partikkelstørrelsesfordeling, massetetthet, elektrostatiske ladning og flyteevne.

[0006] Det er observert at krystallinsk 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl] benzen-hemihydrat (referert til som "forbindelse (I)"

gjennom patentbeskrivelsen), fremstilt ved anvendelse av klassisk avkjøling eller anti-løsningsmiddelkrystalliseringsteknikker, har en stor partikkelstørrelsesfordeling med mange finfordelte partikler og grove partikler som negativt påvirker medikamentproduktfremstillingen. Eksempler på slik partikkelstørrelsesfordeling av forbindelse (I) er gitt på figur 3.

[0007] Det har nå blitt funnet at 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl] benzen-hemihydrat (dvs. forbindelse (I)) kan erholdes med en smal partikkelstørrelsesfordeling når krystalliseringsprosessen omfatter minst én temperatur-oscilleringsdel og minst én mekanisk partikkelstørrelsesreduksjonsdel. Det har blitt

funnet at den krystallinske forbindelse (I) erholdt på denne måten har en liten partikkelstørrelsesfordeling og forbedret flyteevene, massetetthet og tappetetthetsegenskaper. [0008] Figur 1 er en grafisk fremstilling av en krystalliseringsprosess ifølge foreliggende oppfinnelse og omfatter fire temperaturoscilleringsdeler og fire mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsdeler.

[0009] Krystalliseringsprosedyrer ved anvendelse av temperaturoscilleringsdel og/eller mekanisk partikkelstørrelsesreduksjon er beskrevet i WO-99/67236 og WO-2004/064806.

[0010] Temperaturoscilleringsdelen, også kalt Oswald-modning, utføres ved oppvarming og avkjøling av suspensjonen omfattende krystallinsk forbindelse (I) til en forutbestemt temperatur, vanligvis under omrøring. Følgende parametere for temperaturoscilleringsdelen kan kontrolleres;

- Starttemperaturen før oppvarming
- Oppvarmingstid, grad av oppvarming og temperatur/tidsprofil
- Maksimumstemperatur og varighet av denne (temperaturoppbevaringstrinn)
- Avkjølingstid, grad av avkjøling og temperatur/tidsprofil
- Sluttemperatur etter avkjøling

[0011] Nevnte temperaturoscilleringsparametere avhenger av egenskapene til løsningsmidlet eller løsningsblandingen, egenskapene til krystallene, ønsket partikkelstørrelse og partikkelstørrelsesfordeling, og kan optimaliseres ved anvendelse av vanlige tester.

[0012] Temperaturamplituden, dvs. forskjellen mellom utgangstemperatur og maksimumstemperatur i temperaturoscilleringsdelen kan velges til å bringe en signifikant mengde av forbindelse (I) inn i oppløsningen, f.eks. mellom 10 og 60 %. Amplituden kan strekke seg ifølge den ønskede oppløsningsdifferanse mellom 5 °C og 20 °C. Amplituden kan være lik eller forskjellig for hver temperaturoscilleringsdel.

[0013] Temperaturoscilleringskurven kan være i form av en tilnærmet sinuskurve med et temperaturoppbevaringstrinn eller tilnærmet sikksakk-kurve, dvs. en kurve omfattende et lineært oppvarmingstrinn og et lineært avkjølingstrinn. Alternativt kan avkjølingstrinnet også anvende en kubisk avkjølingsprofil.

[0014] For å unngå en total prosess i tid på flere dager kan oppvarmingstiden og avkjølingstiden i temperaturoscilleringsdelen hver være f.eks. ca. 10 minutter til 120 minutter. Mellom oppvarming og avkjøling kan det være ett temperaturoppbevarings-

trinn, f.eks. en varighet på ca. 5 til 10 minutter. Fortrinnsvis kan oppvarmingstiden være kortere enn avkjølingstiden, f.eks. en oppvarmingstid på ca. 10 til 15 minutter og en avkjølingstid på ca. 60 til 120 minutter.

[0015] Generelt kan man si at jo høyere antall temperaturoscilleringsdeler, jo mindre partikkelstørrelsesfordeling nås. I praksis kan antallet deler være ca. 1 til 6.

[0016] Hver temperaturoscilleringsdel forandres med en mekanisk partikkelstørrelsesreduksjonsdel. Den mekaniske partikkelstørrelsesreduksjon av krystallene av forbindelse (I) i suspensjonen kan gjøres ved kverning eller mikronisering ved anvendelse av ultralyd.

[0017] Mekanisk partikkelstørrelsesreduksjon ved hjelp av ultralyd kan utføres ved å utsette krystallsuspensjonen for sonikeringsenergi for hvilken frekvensen er over den som er påvisbar av det menneskelige øret; dvs. høyere enn 16 kHz til 20 kHz.

Ultrasonisk behandling kan anvendes enten satsvis eller semikontinuerlig, enten i en ultrasonisk sats eller i et kar tilpasset med en ultrasonisk generator som kan senkes under vann, eller en kontinuerlig strømningsprosess ved anvendelse av enten et ultrasonisk bad som generatoren eller en ultrasonisk gjennomstrømningscelle.

Varigheten av den ultrasoniske behandling og frekvensen og intensiteten av bestrålingen kan velges av fagpersonen på området for å oppnå det ønskede sluttresultat. Den mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsprosess ved hjelp av ultralyd kan følges ved hjelp av partikkelstørrelsesanalyser av prøver som periodevis fjernes fra systemet.

[0018] Mekanisk partikkelstørrelsesreduksjon av forbindelse (I)-krystallene i suspensjon kan også utføres ved hjelp av våtkverning eller våtmaling ved anvendelse av en høyhastighets rotor-statoranordning eller kraftig skjæremølle. Våtkverning kan utføres enten ved å plassere skjærmaskinen i reaktoren inneholdende suspensjonen av forbindelse (I)-krystaller, eller ved å overføre nevnte krystallinske suspensjon kontinuerlig inn i skjærmaskinen. Egnede skjærmaskiner er f.eks. Turrax[®]-typen, magic LAB[®], eller Dispax-Reactor[®]-typen, solgt av IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG i Tyskland. Disse kraftige skjærkvernemaskiner kan anvende forskjellige typer kvernedisker, slik som "2G, 4M og 6F generatorer" avhengig av den ønskede partikkelstørrelse og/eller kvernetid. Enkelte av disse maskiner er egnede for behandling av industrielle mengder varierende opp til det punktet som tillater en strømningsgrad på 100 m³/time.

[0019] Maskinell partikkelstørrelsesreduksjon ved anvendelse av våtkverning utføres for behandling av industrielle mengder av aktive farmasøytiske bestanddeler (API). Partikkelstørrelsesreduksjon ved hjelp av ultralyd har problemer når store volumer skal behandles, ettersom effektiviteten av ultralydsenderen reduseres noen få centimeter fra senderen. Ultralyd med høy effekt kan forårsake prematur slitasje på metallene og sveisene i apparaturen anvendt, ettersom ultralyd forårsaker kavitasjon nær veggene til

ultralysenderen som mulig kan føre til metallutvasking. Nevnte metallutvasking kan kontaminere API.

[0020] Partikkelstørrelsesanalyser av forbindelse (I)-krystallene i suspensjon under krystalliseringsprosessen kan utføres med et Lasentec strålefokusert reflektansmålings-system (FBRM).

[0021] I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk forbindelse (I) omfattende de etterfølgende trinn med

- a) fremstilling av en oppløsning av forbindelse (I) i et løsningssystem under konsentrasjons- og temperaturbetingelser som tillater den totale oppløsning av forbindelse (I),
- b) avkjøling av forbindelsen til en temperatur slik at oppløsningen er i metastabil sone,
- c) korndannelse av oppløsningen av forbindelse (I) med krystaller av forbindelsen (I),
- d) avkjøling av oppløsningen av forbindelse (I) for å erholde en suspensjon av krystaller av forbindelse (I),
- e) den krystallinske suspensjon som er dannet utsettes for mekanisk partikkelstørrelsesreduksjon ved anvendelse av en skjærmaskin,
- f) oppvarming av den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) for å oppløse de fine partiklene,
- g) repetisjon av trinn d), e) og f) fra 1 til 6 ganger,
- h) avkjøling av den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) til romtemperatur eller lavere,
- i) avfiltrering av krystallene av forbindelse (I) som er dannet på denne måte.

[0022] Løsningsmidlet, løsningsblandingen eller løsningssystemet anvendt ved krystalliseringsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse kan være et hvert organisk løsningsmiddel eller blanding av organiske løsningsmidler der det er en stor differanse i oppløsning av forbindelse (I) mellom den laveste og den høyeste temperatur i temperaturoscilleringsdelen. Løsningsmidlet eller løsningsmiddelblandingen kan inneholde vann opp til 20 % som kan føre til en to-faset løsningsmiddelblanding.

[0023] I praksis har det blitt funnet at esterløsningsmiddeltyper, slik som f.eks. etylacetat eller 1-metyletylacetat er egnet for krystalliseringsprosedyren ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse esterløsningsstypemidler kan eventuelt omfatte vann.

[0024] Tilstandene ved krystalliseringsprosedyren ifølge foreliggende oppfinnelse er avhengig av løsningsmiddelsystemet som anvendes. Når for eksempel løsnings-systemet er en blanding av 1-metyletylacetat og vann, der vann er til stede i en mengde fra 0,1 vekt% til 1,8 vekt% anvendes følgende betingelser:

- trinn b): temperaturen varierer mellom 52 °C og 56 °C, særlig ca. 54 °C,
- trinn c): korndannelse med mikrofine krystaller av forbindelse (I) i en mengde på ca. 0,5 %,
- trinn d): avkjøling i overensstemmelse med en kubisk temperaturprofil til en temperatur mellom 36 °C og 40 °C, særlig ca. 38 °C,
- trinn e): våtkverning ved anvendelse av en kraftig skjærmaskin,
- trinn f): suspensjonen av krystallinsk forbindelse (I) oppvarmes til en temperatur mellom 52 °C og 56 °C, særlig ca. 55 °C,
- trinn h): den krystallinske suspensjonen av forbindelse (I) avkjøles til romtemperatur eller lavere, særlig til 0 °C.

[0025] For 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemihydrat (dvs. forbindelse (I)) har det blitt funnet at den ønskede, lille partikkelstørrelsesfordelingen kan beholdes ved anvendelse av en første temperaturoscilleringsdel, etterfulgt av en første mekanisk partikkelstørrelsesreduksjonsdel, en andre temperaturoscilleringsdel, en andre mekanisk partikkelstørrelsesreduksjonsdel og en tredje temperaturoscilleringsdel. Deretter avkjøles suspensjonen for å redusere oppløsningen av krystaller av forbindelse (I) i løsningsmidlet, og krystallene isoleres ved filtrering og tørkes. Partikkelstørrelsesfordelingen av forbindelse (I) beholdt ved anvendelse av denne fremgangsmåte, er vist på figur 4 og viser en liten partikkelstørrelsesfordeling uten tilstedeværelse av en dobbel distribusjon og fine eller grove partikler, som for krystallinsk forbindelse (I) beholdt ved anvendelse av klassisk avkjøling eller anti-løsningsmiddelkrystalliseringsteknikker (se figur 3).

Eksempel 1

[0026] En løsning av 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemihydrat (dvs. forbindelse (I)) (317,5 g) i 1-metyletylacetat (1400 ml) og vann (15.6 ml) ble oppvarmet til 72,5 °C inntil en klar oppløsning ble beholdt og filtrert. Filteret ble rensert med 1-metyl-etylacetat (175 ml) og reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøles til en temperatur på 54 °C. Reaksjonsblandingen ble tilsatt med forbindelse (I) (1,59 g) og blandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt ifølge en kubisk temperaturreduksjon beskrevet under:

- til 52,4 °C i løpet av 20 minutter
- til 49,0 °C i løpet av 20 minutter
- til 44,4 °C i løpet av 20 minutter
- til 38 °C i løpet av 20 minutter

[0027] Den krystallinske suspensjonen ble utsatt for våtkverning ved anvendelse av en kraftig skjærkvern i 25 minutter (Dispax-Reactor®-type DR 2000/20 fra IKA®-Werke GmbH & Co. KG i Tyskland, med en 2P eller 4M kverneskive.

[0028] Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet til en temperatur på 55 °C og deretter
5 avkjølt ifølge en kubisk temperaturreduksjon beskrevet nedenfor:

- til 54,0 °C i løpet av 25 minutter
- til 52,4 °C i løpet av 25 minutter
- til 47,1 °C i løpet av 25 minutter
- til 38 °C i løpet av 25 minutter

[0029] Den krystallinske suspensjonen ble utsatt for våtkverning ved anvendelse av en kraftig skjærkvern i 25 minutter ved anvendelse av samme betingelser som angitt ovenfor.

[0030] Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet til en temperatur på 55 °C og deretter
15 avkjølt ifølge en kubisk temperaturreduksjon beskrevet nedenfor:

- til 54,0 °C i løpet av 25 minutter
- til 52,4 °C i løpet av 25 minutter
- til 41,4 °C i løpet av 30 minutter
- til 0 °C i løpet av 105 minutter

[0031] Suspensjonen ble omrørt i 4 timer ved en temperatur på 0 °C. Presipitatet ble
25 filtrert av og vasket med 1-metyletylacetat (175 ml) og tørket under vakuum.

Eksempel 2

[0032] Partikkelstørrelsen til den opprinnelige forbindelse (I) og den krystalliserte forbindelse (I) ifølge fremgangsmåten i eksempel 1 ble bestemt med laserdiffraksjon
30 (LD). For dette formål ble et Malvern Mastersizer 2000 laserdiffraktometer (Malvern, U.K.) anvendt og ble utstyrt med en Hydro 2000S våtdispersjonsmodul. Før analyse ble en mengde på ca. 200 mg av produktet dispergert i 1 % (vekt/volum) polysorbat 20 i vann ved hjelp av kraftig risting i 30 sekunder. En representativ del av denne dispersjon ble så tilsatt til reservoaret av den våte dispersjonsmodul, som for dette
35 formål var fylt med vann. Det flytende medium ble sirkulert via målecellen i instrumentet, for å tillate måling av det produktspesifikke spredningsmønster. Basert på spredningsintensitetene som målt under forskjellige vinkler relativt til den innkomne kollimerte laserstråle for forbindelse (I), ble partikkelstørrelsesfordelingen (PSD) i

volum beregnet basert på den optiske Fraunhofermodellen. For PSD ble d10, d50 og d90 kumulativ understørrelse rapportert i form av de relevante statistiske beskrivelsene.

Tabell 1: Partikkelstørrelsesdistribusjon

	D10	D50	D90
Opprinnelig forbindelse (I)	14 µm	43µ	116µm
Krystallisert forbindelse (I)	20 µm	49µm	102µm

5

[0033] Som det kan ses fra tabell 1 har forbindelse (I)-krystallene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse en liten og godt definert partikkelstørrelsesfordeling med mindre, fine og grove prosentandeler (se de forbedrede D10- og D90-verdier).

10 [0034] Den grafiske presentasjon av partikkelstørrelsesfordelingen av forbindelse (I) erholdt ved vanlig avkjøling eller anti-løsningsmiddelkrystallisering kan finnes på figur 3. Partikkelstørrelsesfordelingen av forbindelse (I) erholdt ved anvendelse av temperaturoscillering og våtkverning med en kraftig skjærmaskin som beskrevet i eksempel 1 kan finnes på figur 4. Som det fremgår av disse grafiske partikkelstørrelsesfordelingsfigurer, viser ikke partikkelstørrelsesfordelingen av krystallinsk forbindelse
15 (I) erholdt ved anvendelse av temperaturoscillering og våtkverning med en kraftig skjærmaskin, tilstedeværelse av en dobbeltfordeling, og fine eller grove partikler er fraværende.

Eksempel 3

20

[0035] Masse- og tappetettheter av det krystalliserte 1-(β-D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemihydrat ble målt. Massetettheten på 25 g av forbindelse (I) ble målt ved å registrere dets volum i en 100 ml gradert sylinder. Tappetetthetsvolumet ble så målt etter 500 tappinger.

25

Tabell 2: Masse- og tappetetthet

	Massetetthet (g/ml)	Tappetetthet (g/ml)
Opprinnelig forbindelse (I)	0,28	0,48
Krystallisert forbindelse (I)	0,35	0,54

En generelt høyere massetetthet og en mindre forskjell mellom tappe- og masse-
tettheter ga bedre pulverstrømning og produserbarhet.

30

[0036] Massetettheten av den krystalliserte forbindelse (I) ifølge eksempel 1 var 20 % høyere enn for opprinnelig forbindelse (I).

Beskrivelse av figurene:

[0037]

Figur 1:

5 Grafisk presentasjon av fire temperaturoscilleringsdeler og fire mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsdeler.

Figur 2:

Grafisk presentasjon av temperaturoscillering og våtkverning.

Figur 3:

10 Partikkelstørrelsesfordeling av forbindelse (I) erholdt ved klassisk avkjøling eller anti-oppløsningsmiddelkrystallisering.

Figur 4:

15 Partikkelstørrelsesfordeling av forbindelse (I) erholdt ved anvendelse av temperaturoscillering og våtkverning med en kraftig skjærmaskin som beskrevet i eksempel 1.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemihydratkrystaller hvori en krystallinsk suspensjon
5 av 1-(β -D-glukopyranosyl)-4-metyl-3-[5-(4-fluorfenyl)-2-tienylmetyl]benzen-hemihydrat i et løsningsmiddelsystem utsatt for minst én temperaturoscilleringsdel og minst én mekanisk partikkelstørrelsesreduksjonsdel og hvori løsningsmiddelsystemet utvelges fra etylacetat, 1-metyletylacetat eller en blanding derav, og løsningsmiddel-systemet omfatter opp til 20 % vann.

10 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori temperaturoscilleringsdelen omfatter en oppvarmingsfase og en tilsvarende avkjølingsfase.

15 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori oppvarmingsfasen skjer før avkjølingsfasen.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori den mekaniske partikkelstørrelsesreduksjon utføres ved hjelp av våtkverning.

20 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori temperaturoscilleringsdelen skjer forut for den mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsdel.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori temperaturoscilleringsdelen og den mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsdelen repeteres uavhengig av hverandre.

25 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori løsningsmiddelsystemet i trinn a) er etylacetat eventuelt omfattende opp til 20 % vann.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende de etterfølgende trinn med

30 a) fremstilling av en oppløsning av forbindelse (I) i et løsningsmiddelsystem under konsentrasjons- og temperaturbetingelser som tillater den totale oppløsning av forbindelse (I),

b) avkjøling av forbindelsen til en temperatur slik at oppløsningen er i metastabil sone,

35 c) korndannelse av oppløsningen av forbindelse (I) med krystaller av forbindelsen (I),

d) avkjøling av oppløsningen av forbindelse (I) for å erholde en suspensjon av krystaller av forbindelse (I),

- e) den krystallinske suspensjon som er dannet utsettes for mekanisk partikkelstørrelsesreduksjon ved anvendelse av en skjærmaskin,
- f) oppvarming av den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) for å oppløse de fine partiklene,
- 5 g) repetisjon av trinn d), e) og f) fra 1 til 5 ganger,
- h) avkjøling av den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) til romtemperatur eller lavere,
- i) avfiltrering av krystallene av forbindelse (I) som er dannet på denne måte.

10 9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori løsningsmiddelsystemet i trinn a) er en blanding av 1-metyletylacetat og vann.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori temperaturen i trinn b) er 54 °C.

15 11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori avkjølingen av oppløsningen av forbindelse (I) i trinn d) er i overensstemmelse med en kubisk temperaturreduksjon.

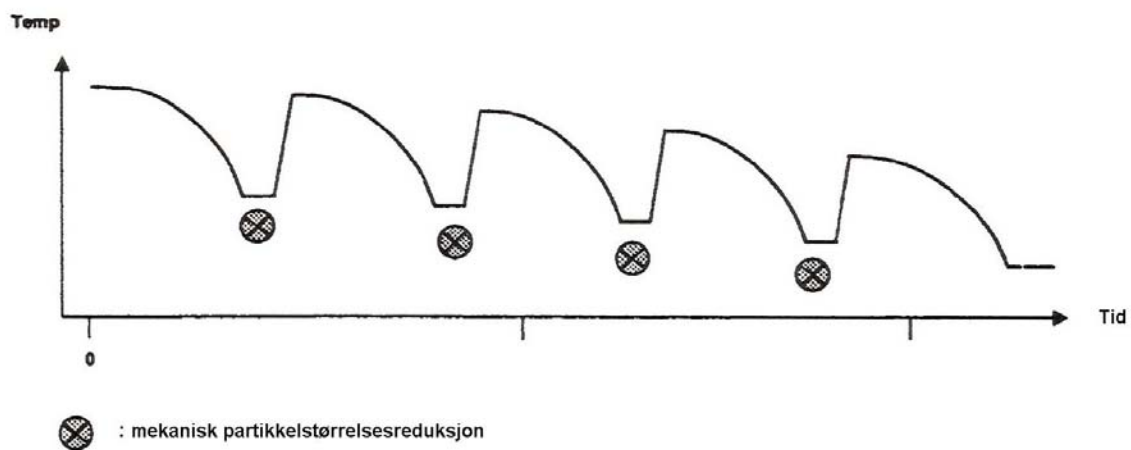
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) i trinn f) oppvarmes til 55 °C.

20

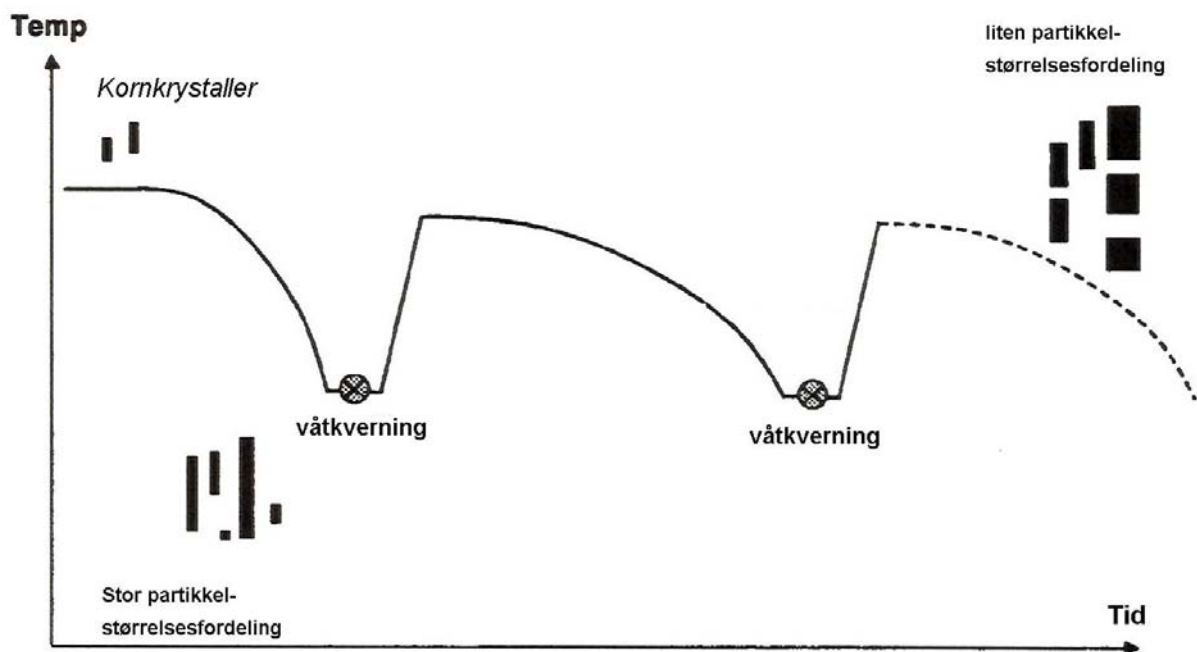
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori trinn d), e) og f) repeteres 1 gang.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori den krystallinske suspensjon av forbindelse (I) i trinn h) avkjøles til 0 °C.

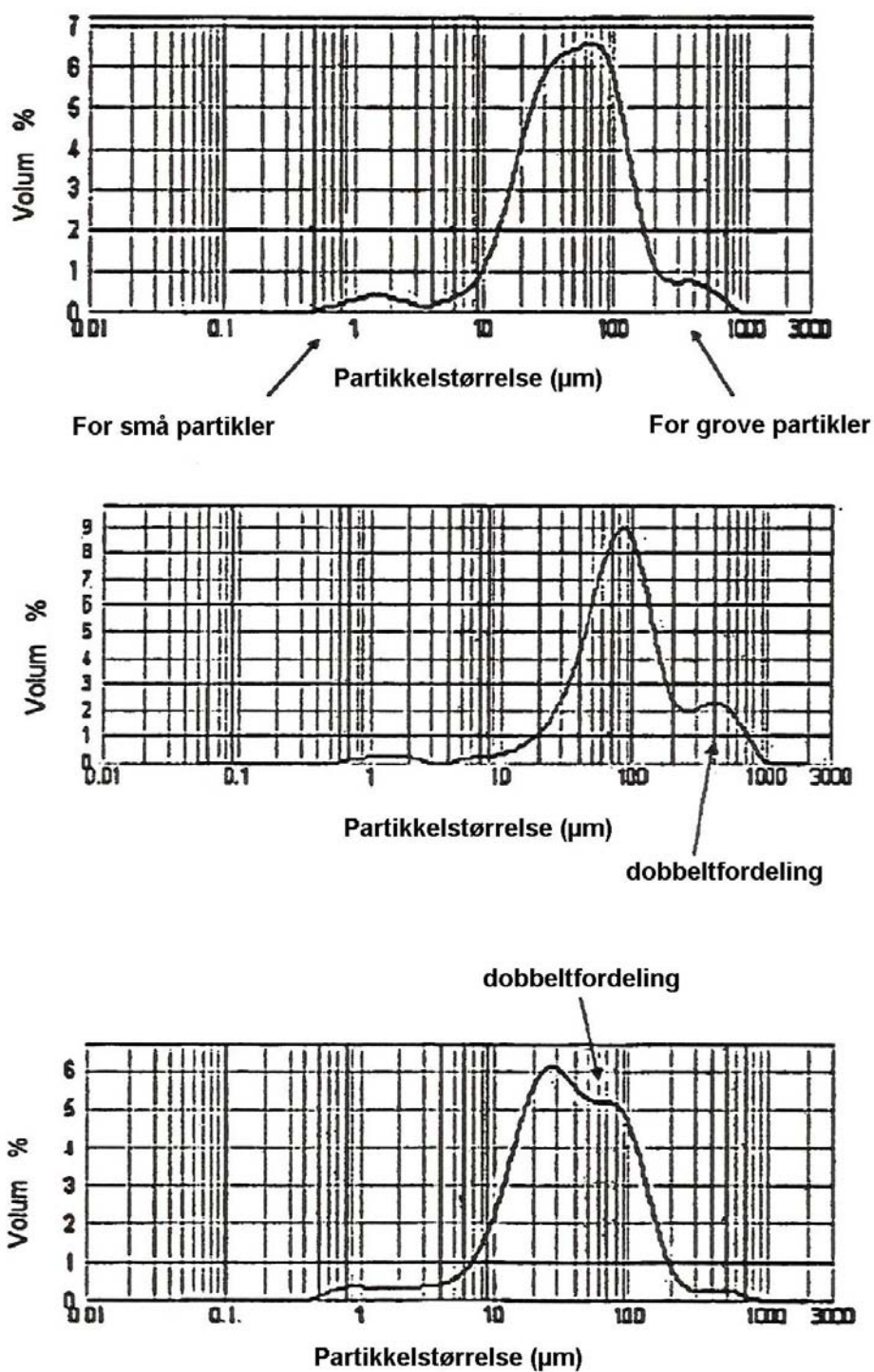
Figur 1 : Grafisk presentasjon av fire temperaturoscilleringsdeler og fire mekaniske partikkelstørrelsesreduksjonsdeler



Figur 2 : Grafisk presentasjon av temperaturoscillering og våtkverning



Figur 3 : Partikkelstørrelsesfordeling av forbindelse (I) erholdt ved klassisk avkjølingskrystallisering eller anti-løsningsmiddelkrystallisering



Figur 4 : Partikkelstørrelsesfordeling av forbindelse (I) erholdt ved anvendelse av temperaturoscillering og våtkverning med en kraftig skjærmaskin som beskrevet i eksempel 1

