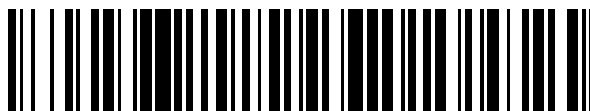


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 459**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2010 E 10729901 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2451797**

54 Título: **Procedimiento de cristalización para 1-(-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno**

30 Prioridad:

10.07.2009 EP 09165125

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

01.08.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**RAMMELOO, THOMAS JOACHIM LANDEWALD;
DE KEYSER, RUBEN y
SCHILDERMANS, GUSTAAF JOZEF PETRUS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 416 459 T3

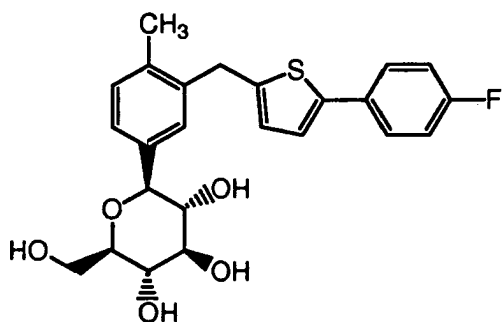
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento de cristalización para 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de cristalización para obtener cristales de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado que tienen una distribución de tamaño de partícula estrecha y propiedades mejoradas de fluidez, densidad aparente y compactada.

10 El compuesto 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno es un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) y por tanto de uso terapéutico para el tratamiento de diabetes, obesidad, complicaciones diabéticas, y similares. Se describe en el documento WO 2005/012326 como el compuesto (84) que tiene la siguiente estructura:



15 Se da a conocer una forma cristalina de este compuesto en el documento WO 2008/069327.

20 En general, para uso comercial es importante que los principios activos farmacéuticos (API) tengan buenas cualidades de manejo. Adicionalmente, hay una necesidad de producir el API en una forma cristalina y pura para permitir que las formulaciones cumplan requisitos farmacéuticos específicos.

25 La ingeniería de cristales es importante en la producción de los API. Durante la cristalización, se definen muchas características fisicoquímicas del API o principio activo, incluyendo polimorfo cristalino, forma, tamaño, distribución de tamaño de partícula, pureza química y estabilidad. Estas características influyen en la capacidad de agitación, nivel de disolvente residual, tiempo de secado, aglomeración, fragmentación y desgaste por rozamiento durante el procedimiento de aislamiento, lo que a su vez afecta a la fabricación del producto farmacéutico determinando el flujo de partícula, compresibilidad, solubilidad, tasa de disolución y biodisponibilidad. Las especificaciones respecto a las propiedades físicas del API, provocadas por la fabricación del producto farmacéutico, son muy estrechas en cuanto a la distribución de tamaño de partícula, densidad aparente, carga electrostática y fluidez.

30 Se ha observado que el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado cristalino (denominado "compuesto (I)" por toda la descripción de patente), preparado usando las técnicas clásicas de cristalización con enfriamiento o con antisolvente tiene una gran distribución de tamaño de partícula con una gran cantidad de partículas finas y partículas gruesas, lo que afecta negativamente a la fabricación del producto farmacéutico. Ejemplos de una distribución de tamaño de partícula de este tipo del compuesto (I) se facilitan en la figura 3.

40 Se ha encontrado ahora que el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado cristalino (es decir, compuesto (I)) puede obtenerse con una distribución de tamaño de partícula estrecha cuando el procedimiento de cristalización comprende al menos un episodio de oscilación de temperatura y al menos un episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula. Se ha encontrado que el compuesto (I) cristalino así obtenido tiene una distribución de tamaño de partícula estrecha y propiedades mejoradas de fluidez, densidad aparente y compactada.

45 La figura 1 es una presentación gráfica de un procedimiento de cristalización según la presente invención que comprende cuatro episodios de oscilación de temperatura y cuatro episodios de reducción mecánica de tamaño de partícula.

50 Procedimientos de cristalización que usan oscilación de temperatura y/o reducción mecánica de tamaño de partícula se han dado a conocer en el documento WO 99/67236 y en el documento WO 2004/064806.

55 El episodio de oscilación de temperatura, también denominado maduración de Ostwald, se realiza calentando y enfriando la suspensión que comprende el compuesto (I) cristalino hasta una temperatura predeterminada, convenientemente con agitación. Pueden controlarse los siguientes parámetros para el episodio de oscilación de temperatura:

- la temperatura inicial antes del calentamiento

- el tiempo de calentamiento, la velocidad de calentamiento y el perfil de temperatura/tiempo

5

- la temperatura máxima y la duración de la misma (etapa de mantenimiento de temperatura)

- el tiempo de enfriamiento, la velocidad de enfriamiento y el perfil de temperatura/tiempo

10

- la temperatura final tras el enfriamiento.

Dichos parámetros de oscilación de temperatura dependen de la naturaleza del disolvente o mezcla de disolventes, la naturaleza de los cristales, el tamaño de partícula deseado y la distribución de tamaño de partícula y pueden optimizarse usando pruebas convencionales.

15

La amplitud de temperatura, es decir la diferencia entre la temperatura de partida y la temperatura máxima del episodio de oscilación de temperatura, puede elegirse para disolver una cantidad significativa del compuesto (I), por ejemplo entre el 10 y el 60%. La amplitud puede oscilar según la diferencia de solubilidad deseada entre 5°C y 20°C. La amplitud puede ser la misma o diferente para cada episodio de oscilación de temperatura.

20

La curva de oscilación de temperatura puede estar en forma de aproximadamente una curva sinusoidal con una etapa de mantenimiento de temperatura o aproximadamente una curva en zigzag, es decir una curva que comprende una etapa de calentamiento lineal y una etapa de enfriamiento lineal. Alternativamente, la etapa de enfriamiento también puede usar un perfil cúbico de enfriamiento.

25

Con el fin de evitar un tiempo total del procedimiento de varios días, el tiempo de calentamiento y el tiempo de enfriamiento en el episodio de oscilación de temperatura pueden ser cada uno por ejemplo de aproximadamente 10 minutos a 120 minutos. Entre el calentamiento y el enfriamiento, puede haber una etapa de mantenimiento de temperatura, por ejemplo una duración de aproximadamente 5 a 10 minutos. Preferiblemente, el tiempo de calentamiento puede ser más corto que el tiempo de enfriamiento, por ejemplo un tiempo de calentamiento de aproximadamente 10 a 15 minutos y un tiempo de enfriamiento de aproximadamente 60 a 120 minutos.

30

En general, cuanto mayor sea el número de episodios de oscilación de temperatura más estrecha será la distribución de tamaño de partícula. En la práctica, el número de episodios puede ser de aproximadamente 1 a 6.

35

Cada episodio de oscilación de temperatura se alterna con un episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula. La reducción mecánica de tamaño de partícula de los cristales del compuesto (I) en suspensión puede realizarse mediante molienda o micronización usando ultrasonidos.

40

La reducción mecánica de tamaño de partícula por ultrasonidos puede realizarse sometiendo la suspensión cristalina a una energía de sonicación cuya frecuencia está por encima de la que es detectable por el oído humano: es decir, mayor que de 16 kHz a 20 kHz. El tratamiento ultrasónico puede usarse o bien de manera discontinua o bien de manera semicontinua, o bien en un baño ultrasónico o bien en un recipiente equipado con un generador ultrasónico sumergible, o como procedimiento de flujo continuo usando o bien un baño ultrasónico como generador o bien una célula ultrasónica de flujo. La duración del tratamiento ultrasónico, y la frecuencia e intensidad de la radiación pueden seleccionarse por los expertos en la técnica para lograr el resultado final deseado. El procedimiento de reducción mecánica de tamaño de partícula por ultrasonidos puede ir seguido de análisis del tamaño de partícula de muestras extraídas periódicamente del sistema.

45

50

La reducción mecánica de tamaño de partícula de los cristales del compuesto (I) en suspensión también puede realizarse mediante molienda en húmedo o trituración en húmedo usando una máquina de cizallamiento tal como un dispositivo rotor-estator de alta velocidad o molino de alto cizallamiento. La molienda en húmedo puede llevarse a cabo o bien colocando la máquina de cizallamiento en el reactor que contiene la suspensión de cristales del compuesto (I), o bien haciendo pasar dicha suspensión cristalina de manera continua por la máquina de cizallamiento. Máquinas de cizallamiento adecuadas son por ejemplo de la tipo Turrax[®], magic LAB[®] o de tipo Dispax-Reactor[®], vendido por IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG en Alemania. Estas máquinas de molienda de alto cizallamiento pueden usar diferentes tipos de discos de molienda tales como "generadores 2G, 4M y 6F" dependiendo del tamaño de partícula y/o tiempo de molienda deseado. Algunas de estas máquinas son adecuadas para tratar cantidades industriales que oscilan hasta el punto de permitir una velocidad de flujo de 100 m³/hora.

55

60

Se prefiere la reducción mecánica de tamaño de partícula que usa molienda en húmedo para el tratamiento de cantidades industriales de principios activos farmacéuticos (API). La reducción de tamaño de partícula por ultrasonidos presenta problemas cuando tienen que tratarse volúmenes grandes puesto que la eficacia del emisor de ultrasonidos disminuye más allá de unos pocos centímetros desde dicho emisor. Además los ultrasonidos de alta potencia pueden producir desgaste prematuro de los metales y soldaduras del aparato usado puesto que los ultrasonidos producen cavitación cerca de las paredes del emisor de ultrasonidos conduciendo posiblemente a

65

lixiviación del metal. Dicha lixiviación del metal puede contaminar el API.

El análisis de tamaño de partícula de los cristales del compuesto (I) en suspensión durante el procedimiento de cristalización puede hacerse con un sistema de medición de la reflectancia con haz enfocado (FBRM) Lasentec.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto (I) cristalino que comprende las etapas consecutivas de

10 a) preparar una disolución del compuesto (I) en un sistema de disolvente en condiciones de concentración y temperatura que permiten la solubilidad total del compuesto (I);

b) enfriar dicha disolución hasta una temperatura tal que la disolución está en la zona metaestable;

15 c) sembrar la disolución del compuesto (I) con cristales del compuesto (I);

d) enfriar la disolución del compuesto (I) para obtener una suspensión de cristales del compuesto (I);

20 e) someter la suspensión cristalina así formada a reducción mecánica de tamaño de partícula usando una máquina de cizallamiento;

f) calentar la suspensión cristalina del compuesto (I) para disolver las partículas finas;

g) repetir las etapas d), e) y f) desde 1 hasta 6 veces;

25 h) enfriar la suspensión cristalina del compuesto (I) hasta temperatura ambiente o inferior;

i) separar por filtración los cristales del compuesto (I) así formados.

30 El disolvente, mezcla de disolventes o sistema de disolvente usado en el procedimiento de cristalización de la presente invención puede ser cualquier disolvente orgánico, o mezcla de disolventes orgánicos, en el que hay una diferencia grande en la solubilidad del compuesto (I) entre la temperatura más baja y la más alta del episodio de oscilación de temperatura. El disolvente o la mezcla de disolventes puede contener agua hasta un 20%, lo que puede dar como resultado una mezcla de disolventes de dos fases.

35 En la práctica se ha encontrado que disolventes tipo éster tales como, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de 1-metiletilo, son adecuados para el procedimiento de cristalización de la presente invención. Estos disolventes tipo éster pueden comprender opcionalmente agua.

40 Las condiciones para el procedimiento de cristalización de la presente invención dependen del sistema de disolvente usado. Por ejemplo, cuando el sistema de disolvente es una mezcla de acetato de 1-metiletilo y agua, en la que el agua está presente en una cantidad de desde el 0,1% hasta 1,8% v/v, entonces son aplicables las siguientes condiciones:

45 - etapa b): la temperatura oscila entre 52°C y 56°C, en particular aproximadamente 54°C,

- etapa c): siembra con cristales microfinos del compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente el 0,5%

50 - etapa d): el enfriamiento es según un perfil cúbico de temperatura hasta una temperatura de entre 36°C y 40°C, en particular aproximadamente 38°C

- etapa e): molienda en húmedo usando una máquina de alto cizallamiento

55 - etapa f): la suspensión del compuesto (I) cristalino se calienta hasta una temperatura de entre 52°C y 56°C, en particular aproximadamente 55°C;

- etapa h): la suspensión cristalina del compuesto (I) se enfría a temperatura ambiente o inferior, en particular hasta 0°C.

60 Para el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado (es decir el compuesto (I)) se ha encontrado que la distribución de tamaño de partícula estrecha deseada puede obtenerse usando un primer episodio de oscilación de temperatura, seguido por un primer episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula, un segundo episodio de oscilación de temperatura, un segundo episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula y un tercer episodio de oscilación de temperatura. Tras esto, se enfría la suspensión con el fin de reducir la solubilidad de los cristales del compuesto (I) en el disolvente y entonces se aíslan los cristales mediante filtración y se secan. La distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido usando este procedimiento se demuestra en la figura 4 y muestra una distribución de tamaño de partícula estrecha sin la presencia de una

65

distribución doble y partículas finas o gruesas como para el compuesto (I) cristalino obtenido usando las técnicas clásicas de cristalización con enfriamiento o con antidisolvente (véase la figura 3).

Ejemplo 1

5 Se calentó una disolución de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado (es decir el compuesto (1)) (317,5 g) en acetato de 1-metiletilo (1400 ml) y agua (15,6 ml) hasta 72,5°C hasta que se obtuvo una disolución transparente y se filtró. Se aclaró el filtro con acetato de 1-metiletilo (175 ml) y se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura de 54°C. Se sembró la mezcla de reacción con el compuesto (I) 10 (1,59 g) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción según una disminución cúbica de temperatura descrita a continuación:

- hasta 52,4°C a lo largo de 20 minutos

15 - hasta 49,0°C a lo largo de 20 minutos

- hasta 44,4°C a lo largo de 20 minutos

- hasta 38°C a lo largo de 20 minutos.

20 Se sometió la suspensión cristalina a molienda en húmedo usando un molino de alto cizallamiento durante 25 minutos (Dispax-Reactor[®] tipo DR 2000/20 de IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P o 4M.

25 Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura de 55°C y se enfrió posteriormente según una disminución cúbica de temperatura descrita a continuación:

- hasta 54,0°C a lo largo de 25 minutos

30 - hasta 52,4°C a lo largo de 25 minutos

- hasta 47,1°C a lo largo de 25 minutos

- hasta 38°C a lo largo de 25 minutos.

35 Se sometió la suspensión cristalina a molienda en húmedo usando un molino de alto cizallamiento durante 25 minutos usando las mismas condiciones que se expusieron anteriormente.

40 Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura de 55°C y se enfrió posteriormente según una disminución cúbica de temperatura descrita a continuación:

- hasta 54,0°C a lo largo de 25 minutos

- hasta 52,4°C a lo largo de 25 minutos

45 - hasta 41,4°C a lo largo de 30 minutos

- hasta 0°C a lo largo de 105 minutos.

50 Se agitó la suspensión durante 4 horas a una temperatura de 0°C. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con acetato de 1-metiletilo (175 ml) y se secó a vacío.

Ejemplo 2

55 Se han determinado el tamaño de partícula del compuesto (I) original y el compuesto (I) cristalizado según el procedimiento del ejemplo 1 con difracción láser (LD). Para este propósito, se ha usado un difractómetro láser Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, R.U.), que estaba equipado con un módulo de dispersión en húmedo Hydro 2000S. Antes del análisis, se dispersó una cantidad de aproximadamente 200 mg del producto en polisorbato 20 al 1% (p/v) en agua por medio de agitación vigorosa durante 30 segundos. Entonces se añadió una porción 60 representativa de esta dispersión al depósito del módulo de dispersión en húmedo, que para este propósito se llenó con agua. Se hizo circular el medio líquido a través de la célula de medición del instrumento, para permitir la medición del patrón de dispersión específico del producto. Basándose en las intensidades de dispersión medidas a diferentes ángulos en relación con el rayo láser colimado entrante, se calculó para el compuesto (I) la distribución de tamaño de partícula (PSD) por volumen basándose en el modelo óptimo de Fraunhofer. Para la PSD, los 65 sub tamaños acumulativos d10, d50 y d90 se notificaron como los descriptores estadísticos relevantes.

Tabla 1: Distribución de tamaño de partícula

	D10	D50	D90
compuesto (I) original	14 μm	43 μm	116 μm
compuesto (I) cristalizado	20 μm	49 μm	102 μm

5 Como puede inobservarse a partir de la tabla 1, los cristales del compuesto (I) preparados según la presente invención tienen una distribución de tamaño de partícula estrecha y bien definida con menos percentiles finos y gruesos (véanse los valores mejorados D10 y D90).

10 La representación gráfica de la distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido mediante cristalización con enfriamiento o con antisolvente clásica puede encontrarse en la figura 3. La distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido usando oscilación de temperatura y molienda en húmedo con una máquina de alto cizallamiento como se describe en el ejemplo 1 puede encontrarse en la figura 4. Como puede observarse comparando esta serie de figuras gráficas de distribución de tamaño de partícula, la distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) cristalino obtenido usando oscilación de temperatura y molienda en húmedo con una máquina de alto cizallamiento no muestra la presencia de una distribución doble y carece de partículas finas o gruesas.

15 Ejemplo 3

20 Se midieron las densidades aparente y compactada del 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado cristalizado. Se midió la densidad aparente de 25 g del compuesto (I) registrando su volumen en un cilindro graduado de 100 ml. Entonces se midió el volumen de densidad compactada tras 500 golpes.

Tabla 2: Densidad aparente y compactada

	Densidad aparente (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)
compuesto (I) original	0,28	0,48
compuesto (I) cristalizado	0,35	0,54

25 En general, una densidad aparente más alta y una diferencia más pequeña entre las densidades aparente y compactada dan un flujo de polvo y una capacidad de fabricación mejores.

La densidad aparente para el compuesto (I) cristalizado según el ejemplo 1 es un 20% mayor que para el compuesto (I) original.

30 Descripción de los dibujos:

Figura 1: presentación gráfica de cuatro episodios de oscilación de temperatura y cuatro episodios de reducción mecánica de tamaño de partícula

35 Figura 2: presentación gráfica de oscilación de temperatura y molienda en húmedo

Figura 3: distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido mediante cristalización con enfriamiento o con antisolvente clásica

40 Figura 4: distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido usando oscilación de temperatura y molienda en húmedo con una máquina de alto cizallamiento como se describe en el ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar cristales de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado, en el que una suspensión cristalina de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno hemihidratado en un sistema de disolvente se somete a al menos un episodio de oscilación de temperatura y al menos un episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula y en el que el sistema de disolvente se selecciona de acetato de etilo, acetato de 1-metiletilo, o una mezcla de los mismos, y dicho sistema de disolvente comprende opcionalmente hasta un 20% de agua.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el episodio de oscilación de temperatura comprende una fase de calentamiento y una fase de enfriamiento correspondiente.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la fase de calentamiento precede a la fase de enfriamiento.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la reducción mecánica de tamaño de partícula se realiza mediante molienda en húmedo.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el episodio de oscilación de temperatura precede al episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el episodio de oscilación de temperatura y el episodio de reducción mecánica de tamaño de partícula se repiten independientemente el uno del otro.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema de disolvente en la etapa a) es acetato de etilo que comprende opcionalmente hasta un 20% de agua.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las etapas consecutivas de
- 30 a) preparar una disolución del compuesto (I) en un sistema de disolvente en condiciones de concentración y temperatura que permiten la solubilidad total del compuesto (I);
- b) enfriar dicha disolución hasta una temperatura tal que la disolución está en la zona metaestable;
- 35 c) sembrar la disolución del compuesto (I) con cristales del compuesto (I);
- d) enfriar la disolución del compuesto (I) para obtener una suspensión de cristales del compuesto (I);
- 40 e) someter la suspensión cristalina así formada a reducción mecánica de tamaño de partícula usando una máquina de cizallamiento;
- f) calentar la suspensión cristalina del compuesto (I) para disolver las partículas finas;
- g) repetir las etapas d), e) y f) desde 1 hasta 5 veces;
- 45 h) enfriar la suspensión cristalina del compuesto (I) hasta temperatura ambiente o inferior;
- i) separar por filtración los cristales del compuesto (I) así formados.
- 50 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el sistema de disolvente en la etapa a) es una mezcla de acetato de 1-metiletilo y agua.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la temperatura en la etapa b) es de 54°C.
- 55 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el enfriamiento de la disolución del compuesto (I) en la etapa d) es según una disminución cúbica de temperatura.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la suspensión cristalina del compuesto (I) en la etapa f) se calienta hasta 55°C.
- 60 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa d), e) y f) se repiten 1 vez.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la suspensión cristalina del compuesto (I) en la etapa h) se enfría hasta 0°C.

Figura 1: presentación gráfica de cuatro episodios de oscilación de temperatura y cuatro episodios de reducción mecánica de tamaño de partícula

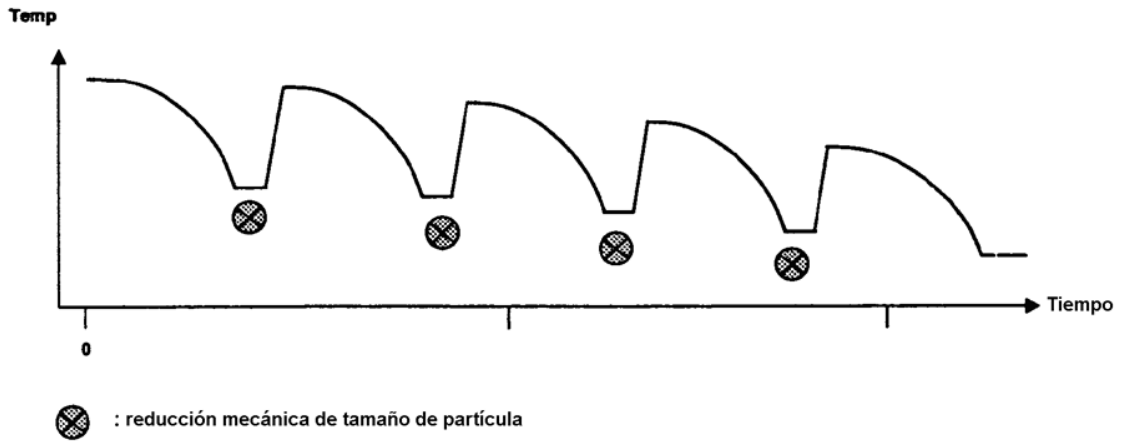


Figura 2: presentación gráfica de oscilación de temperatura y molienda en húmedo

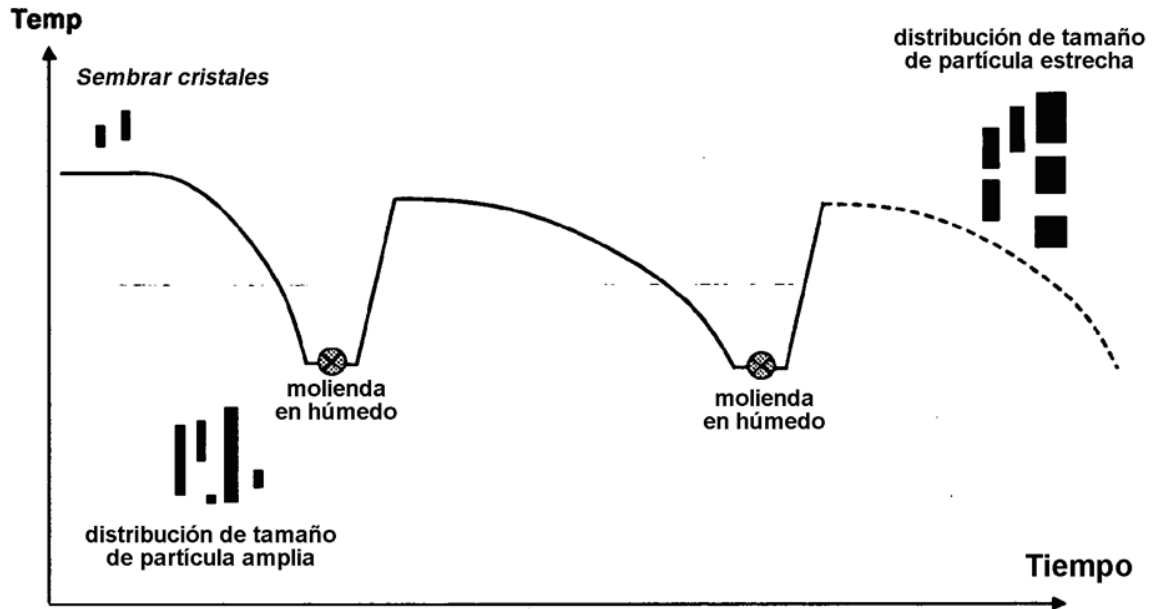


Figura 3: distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido mediante cristalización con enfriamiento o cristalización con antidisolvente clásicas

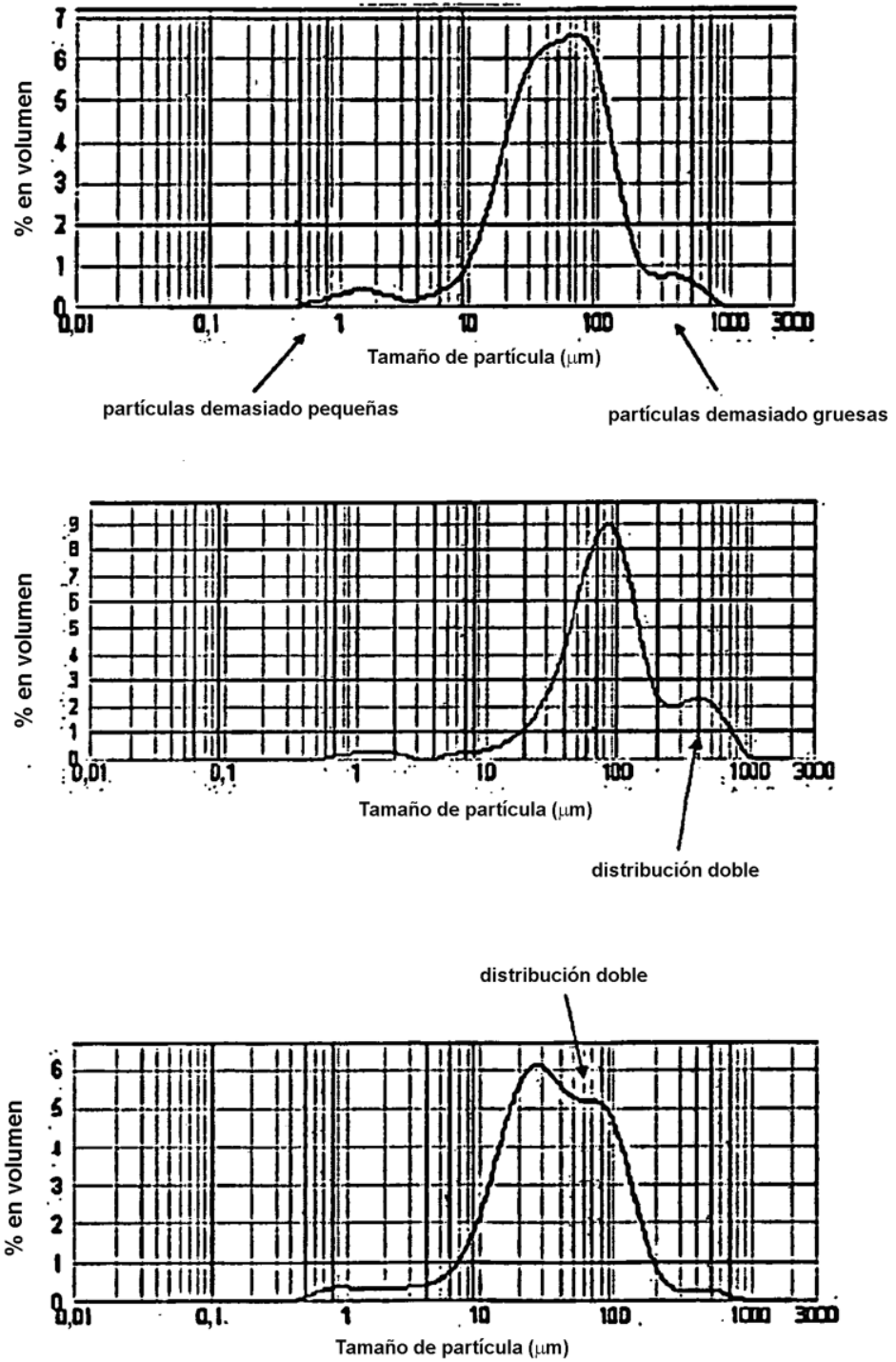


Figura 4: distribución de tamaño de partícula del compuesto (I) obtenido usando oscilación de temperatura y molienda en húmedo con una máquina de alto cizallamiento tal como se describió en el ejemplo 1

