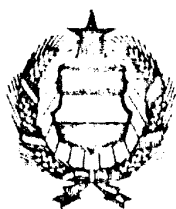


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

180161

Nemzetközi osztályozás:

(51)

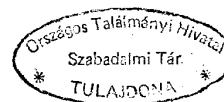
NSzO₃
C 07 C 177/00

Bejelentés napja: (22) 1980. VIII. 1. (21) 1920/80.

Elsőbbsége:

Közzététel napja: (42) 1982. V. 28.

Megjelent: 1986. X. 30.



Feltalálók(k):

(72) Szabó Tibor, okl. vegyész, 40%, Dalmadi Gyula, vegyészmérnök, 20%, dr. Institoris László, 17,5%, dr. Simon Kálmán, 7,5%, okl. vegyészek, Udvardi Ágnes, vegyészmérnök, 15%, Budapest

Szabadalmaz:

(73) *CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest

(54)

Eljárás 35°C-nál magasabb olvadáspontú, kristályos, stabilis prosztoglandin F₂α-nak 50–98 % prosztoglandin F₂α-t tartalmazó szennyezett prosztoglandin F₂α-ból történő előállítására

A találmány tárgya eljárás 35 °C-nál magasabb olvadáspontú, kristályos, stabilis prosztoglandin F₂α-nak 50–98 % prosztoglandin F₂α-t tartalmazó szennyezett prosztoglandin F₂α-ból történő előállítására.

Mint ismeretes, a prosztoglandin F₂α /a továbbiakban PGF₂α/ az élő szervezet működésében nagy szerepet játszó természetes anyag és ezért fontos gyógyszer-alapanyag is. Totálszintézise régóta ismert [J.Am.Chem.Soc. 93, 7319. /1971/. Az első szintézis során előállított anyag még szintelen olaj volt. Azóta egyéb eljárásokat is kidolgoztak az anyag előállítására

A különböző uton nyert PGF₂α szintelen olaj, vagy kifagyasztva viasz-szerű tömeg, amely nehezen kristályosítható éterből. Az így nyert kristályos PGF₂α olvadáspontja 30–35 °C [J.Org.Chem. 34, 3552. /1969/. Ez az anyag azonban higroszkópos, és nyitott edényben már szobahőmérsékleten hajlamos ömledékké alakulni.

A PGF₂α a gyógyászatban világszerte injekciós oldat formájában kerül felhasználásra, azonban a széleskörű gyógyászati alkalmazáshoz az injekciós gyógyszerforma önmagában nem elegendő. Szükségessé vált az egyéb, szilárd gyógyszerformák kidolgozása is. Ezt a munkát nagymértékben korlátozta az a körülmény, hogy a PGF₂α a gyógyszerkészítési műveletek szempontjából nehezen kezelhető olaj, vagy viasz-szerű anyag, amelynek biológiai aktivitása már közönséges hőmérsékleten is rohamosan csökken, tehát nem stabilis.

Célul tűztük ki egy olyan eljárás kidolgozását, amelynek segítségével az 50-98 % $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t tartalmazó szennyezett $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ból a gyógyszergyártásban felhasználható, stabilis $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t lehet előállítani. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a találmányunk szerint eljárva nemcsak a kiindulási anyagban levő szennyezéseket lehetett egyszerűen eltávolítani, hanem lehetővé vált a $\text{PGF}_{2\alpha}$ eddig nem ismert, 35°C -nál magasabb, mintegy $50-51^\circ\text{C}$ olvadáspontu kristálmódosulatának az előállítása is. Ez az új kristálmódosulat meglepő módon sokkal stabilabbnak bizonyult az eddig ismert alacsony, mintegy 30°C olvadáspontu $\text{PGF}_{2\alpha}$

kristálmódosulatánál, és lehetővé tette, hogy felhasználásával a gyógyszergyártásban szokásos eljárásokkal akár stabil folyékony, akár stabil szilárd gyógyszerformákat állítsunk elő.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy az 50-98 % prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -t tartalmazó szennyezett prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -t

1-1,5 ekvivalensnyi alkálifém-hidroxidot, - karbonátot vagy - hidrogén-karbonátot tartalmazó, a bemért szennyezett prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ súlyegységére számított 3-7 súlyegységnyi vízben feloldjuk,

a kapott vizes oldatot egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk,

az extrahált vizes oldatot vízzel 1,25-30 g prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ /liter koncentrációra hígítjuk, pH-ját sav, vagy egy több-bázisu sav savanyu sójának adagolásával 4 és 6 közé állítjuk, és a kívánt szennyezéseket eltávolítjuk,

a kapott tiszta vizes oldatban literenként 0,05- 0,2 kg nátrium-kloridot oldunk, az oldat pH-ját sav, vagy egy több-bázisu sav savanyu sójának adagolásával 2 és 4 közé állítjuk be, majd egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk,

a szerves extraktumot vízmentesítjük, és bepároljuk,

a bepárlási maradékot vízmentes rövidszénláncu alkanolban oldjuk, majd 5-20 % alkanol-tartalomig bepároljuk az oldatot, és adott esetben az oldat prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -tartalma legfeljebb 50 %-ának megfelelő mennyiségű kis molekulásulyu éter, észter, alifás vagy aromás szénhidrogén, illetve ezen két utóbbi halogénezett származékának hozzáadása után kristályosítjuk.

A szennyezett $\text{PGF}_{2\alpha}$ oldásánál felhasznált 1-1,5 ekvivalensnyi alkálifém-hidroxid, - karbonát vagy -hidrogén-karbonát alkálifématomja előnyösen nátriumatom, de hasonló eredménnyel használhatók a megfelelő egyéb alkálifém-vegyületek, mint például a kálium-hidroxid, a kálium-karbonát vagy a kálium-hidrogén-karbonát is.

Az oldás során kapott vizes oldatból vízzel nem elegyedő szerves oldószeres extrakcióval távolítjuk el a nem savas karakterű szennyezéseket. Az extrakcióhoz vízzel nem elegyedő szerves oldószerként a legkülönbözőbb ilyen oldószereket felhasználhatjuk. Ilyenek lehetnek az alifás és aromás szénhidrogének, mint például a pentán, a hexán, a heptán és az oktán, ezek tet-szés szerinti elegyei, mint a petroléter, vagy a benzin, a benzol, vagy az előzőek halogénezett származékai, mint például a diklórmétán, a kloroform, vagy a klórbenzol, az éterek, mint például a dietiléter, az észterek, mint például az etil-acetát. A fenti felsorolással nem kívántuk korlátozni a felhasználható

oldószerek körét. Minden olyan szerves oldószer alkalmas, amely vízzel korlátlanul nem elegyedik, és amely az extrakció körülményei között - azaz enyhén bázikus körülmények között víz jelenlétében - stabil és nem reagál a PGF_{2x} -val sem.

Az extrahált vizes oldatot vízzel 1,25-30 g prosztaglandin F_2 /liter koncentrációra hígítjuk, majd pH-ját sav, vagy egy több-bázisu sav savanyu sójának adagolásával 2 és 4 közé állítjuk be. Vizsgálataink szerint bár a fent megadott teljes koncentráció és pH tartomány alkalmas a találmány szerinti eljárás végrehajtására, a legelőnyösebb az, ha mintegy 5 g prosztaglandin F_2 /liter koncentrációt és 5-5,3 pH-t állítunk be. A pH beállítására, azaz a reakcióelegy megsavanyítására savakat, vagy több-bázisu savak savanyu sóit alkalmazhatjuk. Példaképpen megnevezzük a kénsavat, a sósavat, a brómhidrogént, a foszorsavat, illetve a kénsav és a foszorsav savanyu sóit, mint például a nátrium- és a kálium-hidrogén-szulfátot, a kálium-dihidrogén-foszfátot. Az alkalmazható savas reagens értelemszerűen azonban nem korlátozódik a fentiekben megnevezettekre. Minden olyan reagens alkalmazható, amely erősen savas kémhatású, vízben jól oldódik és vízzel nem elegyedő szerves oldószerekkel vizes oldatából nem extrahálható. Azok a savas reagensok, amelyek a fentieknek bár megfelelnek, de a PGF_{2x} -t megtámadják, például kettős kötéseit, vagy hidroxil-csoportjait oxidálják, nem alkalmazhatók a találmányunk szerinti eljárásban. Ha az eljárás során 5 g/liternél jobban felhígítjuk az extrahált vizes oldatot, akkor bár tiszta terméket kapunk, az eljárás nagy anyagvesztéssel jár. 5 g/liter koncentráció felett a veszteségek csökkennek, romlik viszont a termék tisztasága.

A savanyítás hatására a korábban homogén oldatból szilárd fázis alakjában kiválnak a savas szennyezések. Ezeket a vizes fázistól ülepítéssel, szűréssel vagy centrifugálással célszerű elkülöníteni. Előnyös a szűrés, amely akár vákuumszűrő berendezéssel, akár tulnyomás alkalmazásával működő szűrőpréssal történhet.

A kivált szennyezésektől megszabadított vizes oldatban nátrium-kloridot oldunk, majd pH-ját a fentiekben ismertetett savas reagens alkalmazásával 2 és 4 közé állítjuk be. A savanyítás hatására az oldatból kiválik a tiszta PGF_{2x} . Kinyerése célszerűen úgy történik, hogy a heterogén reakcióelegyet egy, a korábbiakban ismertetett vízzel nem elegyedő szerves oldószerekkel extraháljuk, az extraktumot vízmentesítjük, majd célszerűen vákuumban eltávolítjuk belőle az oldószert.

A bepárlási maradékot a magas olvadáspontu, kristályos termék előállítására valamely vízmentes rövidszénláncu alkanolban oldjuk, a kapott oldatot 5-20 % alkanol-tartalomig bepároljuk, majd adott esetben az oldat PGF_{2x} -tartalma legfeljebb 50 %-ánál megfelelő mennyiségű kis molekulásulyu éter, észter, alifás vagy aromás szénhidrogén, illetve ezen két utóbbi halogénezett származékának hozzáadása után kristályosítjuk.

Vízmentes rövidszénláncu alkanolként bármely 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoportot tartalmazó alkanol megfelel. Így például dolgozhatunk metanolban, etanolban, n- és i-propanolban, n-, szek-, i- és terc-butanolban. A kristályosításra a legalkalmasabb az etanol. Kis molekulásulyu éter-, észter-, alifás vagy aromás szénhidrogénként az 1-4 szénatomos alkilcsoportokat, illetve egy benzolgyűrűt tartalmazó ilyen vegyületek kerülhetnek alkalmazásra. Példaképpen

megemlítjük a diatilétert, az etilacetátot, a petrolétert, a benzolt, toluolt, diklór-etánt, a kloroformot és a klórbenzolt a teljesség igénye nélkül. Az 1-4 szénatomos alkilcsoportok a rövidszénláncu alkanoloknál megadottak lehetnek.

A bepárolt alkanolos oldat kristályosítását -15°C és $+30^{\circ}\text{C}$ között végezhetjük. Arra is van lehetőség, hogy a kristályosítás beindítását, azaz a kristálygócok képzését alacsonyabb hőmérsékleten végezzük, majd a gyorsabb kristályosodás érdekében a bepárolt alkanolos oldatot magasabb hőmérsékletre melegítve fejezzük be a kristályosítást. A kristálygócok képződését az oldat mechanikus rázásával, keverésével és/vagy megfelelő oltókristályok bejuttatásával segíthetjük elő. A kívánt magas olvadáspontu PGF_{2x} kristályok elkülönítése önmagában ismert módon, például centrifugálással vagy szűréssel történhet.

Az eljárás során a céltermék mellett PGF_{2x} -t tartalmazó anyalugok, kiszűrt szilárd fázisu szennyezések, vizes oldatok keletkeznek. A találmány szerinti eljárás előnye az, hogy ezekből az értékes PGF_{2x} -t vissza lehet nyerni, és a céltermékkel azonos minőségű magas olvadáspontu PGF_{2x} -vá lehet alakítani oly módon, hogy szennyezett PGF_{2x} formájában elkülönítjük belőlük a PGF_{2x} -t, majd a találmány szerinti eljárást ezzel a szennyezett termékkel megismételjük. Ily módon gyakorlatilag a kiindulási anyag teljes PGF_{2x} -tartalma a kívánt minőségű céltermékké alakítható.

A találmányunk szerinti eljárással előállított magas olvadáspontu /op.: $51 \pm 1^{\circ}\text{C}$ / PGF_{2x} kristálmódosulatot és az ismert $30-35^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu PGF_{2x} kristálmódosulatot röntgendiffrakciós vizsgálatnak vetettük alá. A vizsgálatot Debye-Scherrer módszerrel, CuK_{α} sugárzással $\lambda = 2.15418 \text{ pm}$, 30 kV és 20 mA gerjesztéssel történt. A felvételi idő $3-24$ óra volt. A kapott pordiagramok adatai a következők voltak.

Interferencia vonala száma:	52 $^{\circ}\text{C}$ Op.	Relativ	30-35 $^{\circ}\text{C}$ Op.	Relativ
	$d_{hkl} \text{ pm}$	intenzitás	$d_{hkl} \text{ pm}$	intenzitás
1	1524	100	2045	80
2	1235	10	1028	50
3	904	20	903	10
4	568	20	709	5
5	476	40	563	10
6	454	40	505	80
7	419	90	484	100
8	385	60	396	30
9	353	20	360	20
10	339	10	310	20

A vizsgálat adataiból látható, hogy az általunk előállított magas olvadáspontu PGF_{2x} kristallográfiai adatai eltérnek az ismert $30-35^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu anyagétól. Megállapítható, hogy mi egy új kristálmódosulatot állítottunk elő.

Az általunk előállított 35°C -nál magasabb olvadáspontu, és az ismert $30-35^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu PGF_{2x} olvadáshője is eltérő.

Az általunk előállított kristálmódosulat olvadáshője 79-88 mJ/mg, míg az ismertté 10-50 mJ/mg.

Igen kedvező eltérés mutatkozik a kétféle kristálmódosulat higroszkóposságában. Az ismert kristálmódosulat 75 % relatív nedvességtartalma levegőn szobahőmérsékleten mintegy 60 másodperc alatt elfolyósodik. A találmány szerinti eljárással nyert módosulat ezzel szemben azonos körülmények között mintegy 900 másodperc alatt folyósodik el, így lehetőséget ad arra, hogy hagyományos formulázási módszerekkel gyógyászati készítménnyé alakítsuk. A találmányunk szerinti eljárással előállított kristálmódosulat stabilitása is jobb az ismertnél. Az ismert módosulat légmentesen lezárt edényben szobahőmérsékleten 6-8 hónap alatt mintegy 10 % hatóanyagtartalom csökkenést mutat. A találmányunk szerinti eljárással előállított módosulat ezzel szemben ilyen körülmények között nem mutat semmiféle hatóanyagtartalom csökkenést. Annak ellenére, hogy a kétféle kristálmódosulat ilyen nagy mértékben eltérő fizikai és stabilitási tulajdonságokat mutat, nem tudtunk köztük biológiai hatás tekintetében semmi eltérést sem kimutatni, ezért a találmányunk szerinti eljárással előállított kristálmódosulat ugyanúgy alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, mint az ismert kristálmódosulat, csupán ennek hátrányos tulajdonságait nem mutatja.

A találmányunk további részleteit a kiviteli példák szemléltetik a találmány korlátozásának szándéka nélkül.

1. példa

330 g olajos, mintegy 90 % $\text{PGF}_{2\alpha}$ -tartalmu szennyezett $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t feloldunk 1,65 liter 0,8 mólus nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, és a kapott oldatot két izben 1,65 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az extrahált vizes oldatot vízzel 66 literre hígítjuk, és pH-ját 0,45 liter 2 n nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal 5,17-re állítjuk be. Az erősen opálos oldatot 4 óra pihentetés után nyomószűrőn, két réteg Seitz-lapon szűrjük. Tiszta szűrletet kapunk. Ebben 7 kg nátrium-kloridot oldunk, majd az oldatot 0,38 liter 2 n nátrium-hidrogén-szulfát-oldat hozzáadásával pH = 3-ra savanyítjuk. Olajos fázisként kiválik a tiszta $\text{PGF}_{2\alpha}$. A kétfázisu rendszert 2 izben 7 liter etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, vízmentesítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. 260 g bepárlási maradékot kapunk.

A bepárlási maradék 100 g-ját 100 ml vízmentes etanolban oldjuk, az oldatot egy órán át hagyjuk állni, majd vákuumban annyi etanolt párolunk le róla, hogy a maradék 115 g legyen. A bepárlási maradékot néhány magas olvadáspontu $\text{PGF}_{2\alpha}$ oltókristállyal beoltjuk, és +10 °C-on 24 órán át kristályosodni hagyjuk. Ennyi idő alatt az oldat fele általában kristálymasszává alakul. Ha még csak kevesebb van a rendszerben, akkor a +10 °C-on történő kristályosítást tovább folytatjuk. Az oldat mintegy felének kristályosodása után a kristályosítást +25 °C-on folytatjuk a teljes anyagmennyiség kikristályosodásáig. A kapott kristálymasszát 300 ml vízmentes diizopropiléterben szuszpendáljuk, a szuszpenziót 0 °C-on egy napig pihentetjük, majd vízmentes körülmények között szűrjük és szárítjuk. 85 g fehér, kristályos $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t kapunk. Op.: 50 °C.

Az anyalugok, illetve diizopropiléteres oldatok további $\text{PGF}_{2\alpha}$ mennyiséget tartalmaznak. Vákuumban történő bepárlásukkal

olajos anyagként szennyezett $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t nyerünk, amit a fentiekben megadott módon ismét kristályos $\text{PGF}_{2\alpha}$ előállítására használhatunk fel.

2. példa

60 g olajos, mintegy 50 % $\text{PGF}_{2\alpha}$ -tartalmu szennyezett $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t 0,3 liter 0,8 mólos kálium-hidroxid-oldatban oldunk fel. A kapott oldatot 2 ízben 0,3 liter etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist vízzel 11 literre hígítjuk, és 2 n sósav-oldattal pH-ját 5,1-re állítjuk be. Az erősen opálos oldatot szűrjük, a szűrletet további sósav-oldat hozzáadásával 5,1-es pH-ra savanyítjuk, és újra szűrjük. A kapott tiszta szűrletben 1,2 kg nátrium-kloridot oldunk, és az oldat pH-ját sósav-oldattal 3-ra állítjuk be. Az oldatból olajos fázisként $\text{PGF}_{2\alpha}$ válik ki. Ezt 2 ízben 1,2 liter etil-acetáttal végzett extrakcióval eltávolítjuk, az extraktumokat egyesítjük, vízmentesítjük, majd vákuumban oldószermentesítjük. 25,6 g $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t kapunk maradékként.

A kapott bepárlási maradékból az 1. példában megadottak szerint eljárva 21,5 g 51 °C olvadáspontu $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t állítunk elő.

3. példa

Mindenben az 1. példában megadottak szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy a bepárolt etanolos oldat kristályosítását 0 °C-on végezzük.

Termékként 87 g 50,5 °C olvadáspontu $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 35 °C-nál magasabb olvadáspontu, kristályos, stabilis proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -nak 50-98 % proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -t tartalmazó szennyezett proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -ból történő előállítására, azzal jellemezve, hogy az 50-98 % proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -t tartalmazó szennyezett proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -t 1-1,5 ekvivalensnyi alkálifém-hidroxidot, -karbonátot vagy -hidrogén-karbonátot tartalmazó, a bemért szennyezett proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ súlyegységre számított 3-7 súlyegységnyi vízben feloldjuk, a kapott vizes oldatot egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk, az extrahált vizes oldatot vízzel 1,25-30 g proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ /liter koncentrációra hígítjuk, pH-ját sav, vagy egy többbázisu sav savanyu sójának adagolásával 4 és 6 közé állítjuk, és a kivált szennyezéseket eltávolítjuk,

a kapott tiszta vizes oldatban literenként 0,05-0,2 kg nátrium-kloridot oldunk, az oldat pH-ját sav, vagy egy többbázisu sav savanyu sójának adagolásával 2 és 4 közé állítjuk be, majd egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extraháljuk,

a szerves extraktumot vízmentesítjük, és bepároljuk, a bepárlási maradékot vízmentes rövidszénláncu alkanolban oldjuk, majd 5-20 % alkanol-tartalomig bepároljuk az oldatot, és adott esetben az oldat proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -tartalma legfeljebb 50 %-ának megfelelő mennyiségű kis molekulásúlyú éter, észter, alifás vagy aromás szénhidrogén, illetve ezen két utóbbi halogénezett származékának hozzáadása után kristályosítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az 50-98 % proszttaglandin F_{2X} -t tartalmazó szennyezett proszttaglandin F_{2X} -t nátrium-hidrogén-karbónát-oldatban oldjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az 50-98 % proszttaglandin F_{2X} -t tartalmazó szennyezett proszttaglandin F_{2X} -t kálium-hidroxid-oldatban oldjuk.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a vizes oldatok savanyítását vizes nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal végezzük.

5. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a vizes oldatok savanyítását vizes sósav-oldattal végezzük.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy vízzel nem elegyedő szerves oldószerként etil-acetátot alkalmazunk.

7. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy vízzel nem elegyedő szerves oldószerként dietilétert alkalmazunk.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel extrahált vizes oldatot vízzel 5 g proszttaglandin F_{2X} /liter koncentrációra hígítjuk, és pH-ját 5,1-re állítjuk be.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a 4 és 6 közé beállított pH-ju vizes oldatból kivált szennyezéseket szűréssel távolítjuk el.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a vízmentesített szerves extraktum bepárlásával kapott maradékot etanolban oldjuk.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a bepárolt alkanolos oldat kristályosítását -15°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.