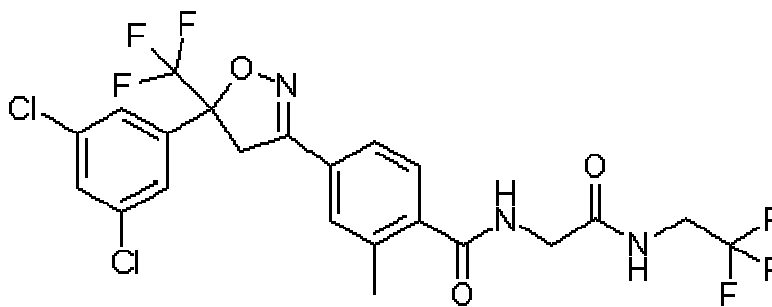


PROCESO PARA PREPARAR PARTÍCULAS DE ISOXAZOLINA DE GRAN TAMAÑO

Fundamento

Los compuestos de isoxazolina son conocidos en la técnica, y estos compuestos y su uso como antiparasitarios se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente EE.UU. US 2007/0066617, y solicitudes de patentes internacionales WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 y WO 2010/079077, cuyas descripciones, así como las referencias citadas en el presente documento, se incorporan por referencia. Esta clase de compuestos se sabe que poseen excelente actividad contra ectoparásitos, es decir, Insectos parásitos y ácaros, tales como pulgas y garrapatas y endoparásitos tales como los nematodos.

Ejemplos de compuestos de isoxazolina son los compuestos de carbamoil benzamida fenil isoxazolina (CBPI). Un ejemplo específico de un compuesto CBPI es 4-[5- (3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-metil]-benzamida (CAS RN [864731-61-3]) - USAN fluralaner.



fluralaner

El fluralaner de compuesto CBPI, se describe en la solicitud de patente WO 2005/085216.

Bravecto® es una tableta masticable que contiene fluralaner aprobado para el tratamiento y prevención de infestaciones por pulgas y el tratamiento y control de infestaciones por garrapatas en perros (véase NADA 141-426, 15 de mayo de 2014).

La cristalización es una técnica utilizada con frecuencia para la purificación de sustancias químicas y farmacéuticas. Es una técnica de separación en la que los sólidos se separan de una solución. Cuando una sustancia sólida (solute) se mezcla con un disolvente líquido y se agita, el soluto se disuelve en el disolvente para formar una solución. A medida que se agrega más y más soluto al disolvente, llega un punto después del cual no se puede disolver más soluto en el disolvente. Este punto se conoce como el punto de saturación, y la solución se conoce como una solución saturada. Para la mayoría de las sustancias, la cantidad de soluto que puede disolverse en el disolvente es en función de la temperatura. A medida que aumenta la temperatura del disolvente, aumenta la cantidad de soluto que se puede disolver. Cuando la solución saturada calentada se enfría, parte del soluto disuelto sale de la solución y comienzan a formarse cristales de soluto. El tamaño de los cristales formados durante este proceso depende de la tasa de enfriamiento. Si la solución se enfría a una tasa rápida, forma pequeños cristales en grandes cantidades. Se forman cristales grandes a tasas de enfriamiento lentas. (véase “*Crystallization: Separation of Substances*” 31 de octubre de 2017, <https://byjus.com/chemistry/crystallization/> consultado el 19 de diciembre de 2017).

A continuación, se proporciona una explicación teórica de la dependencia de la temperatura con la formación de cristales y se ilustra en la Figura 1:

“Supongamos que se comienza en el punto A del diagrama, que está bajo saturado. Cualquier cristal agregado a una solución en esta región se disolvería. Si ahora se enfría hasta un punto entre A y B, se entra en la región meta-estable donde crecerán los cristales existentes, pero no se forman cristales nuevos. Al enfriar más, se obtiene una solución lábil en el punto B donde se produce la formación espontánea de nuevos cristales, es decir, nucleación. Esto disminuye drásticamente la concentración y se alcanzará el punto C. Al enfriarse aún más, los cristales formados entre B y C crecen y consumen cualquier sobresaturación que se creó mediante el enfriamiento, por lo que se permanece en la región meta-estable hasta llegar al final de la cristalización en el punto D”.

Fuente: “*Practica in Process Engineering II Crystallization*” Primavera del 2014

<https://www.ethz.ch/content/dam/ethz/special-interest/mavt/process-engineering/separation->

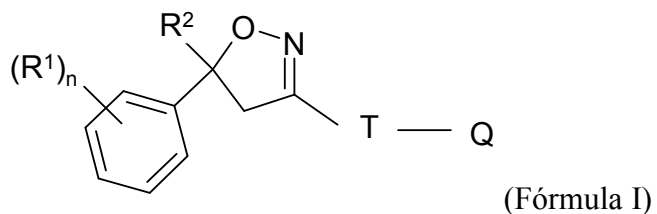
processes-laboratory-dam/documents/practica%20in%20process%20engineering%202/crystallization.pdf, consultado el 19 de diciembre de 2017.

No se describe en ninguna de estas referencias un proceso para controlar el tamaño de la partícula de los cristales del compuesto de isoxazolina.

5 Resumen de la Invención

Un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina

en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I)



10 en donde

R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , o CN ,

n = entero desde 0 hasta e inclusivo 3;

m = 1 o 2;

R^2 = C_1 - C_3 haloalquilo;

15 T = estructura del anillo: de 5 o 6 miembros, o bicíclico, que está opcionalmente sustituido por uno o más

radicales Y;

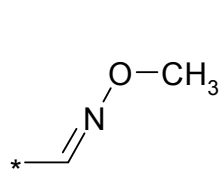
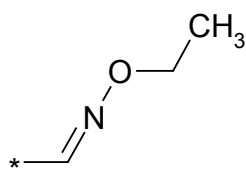
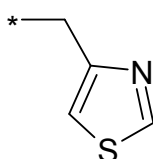
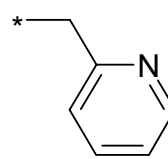
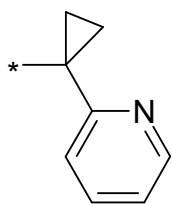
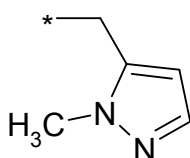
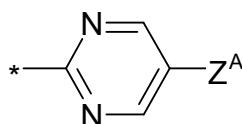
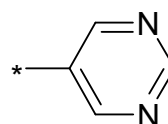
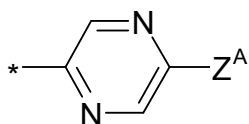
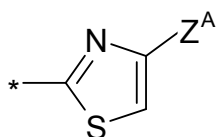
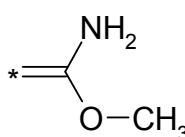
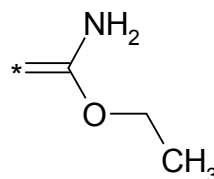
Y = metilo, halometilo, halógeno, CN , NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales adyacentes Y juntos forman una cadena;

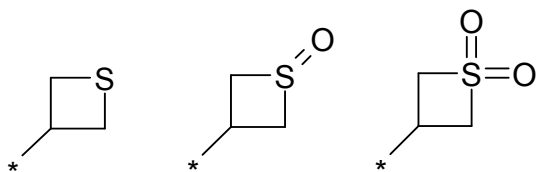
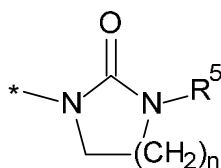
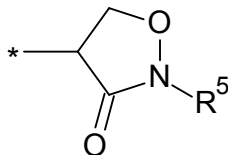
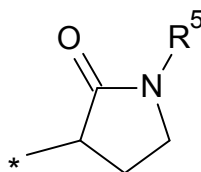
Q = $X-NR^3R^4$, $NR^5-NR^6-X-R^3$, $X-R^3$, o un anillo N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales;

X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS;

R^3 = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo,

- 5 halometoxmetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N, N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo,
- 10 propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo,

R³-1R³-2R³-3R³-4R³-5R³-6R³-7R³-8R³-9R³-10R³-11R³-12

**R³-13****R³-14****R³-15****R³-16****R³-17**

o

R³-18;

en donde

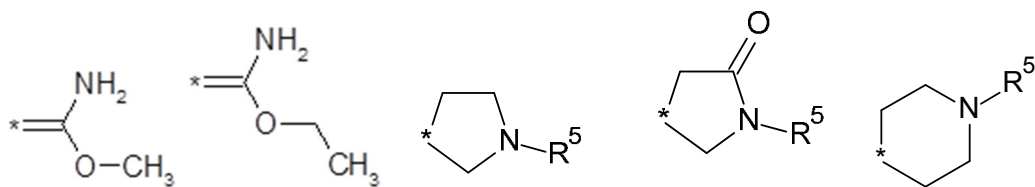
Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano o halometilo (CF_3);

- 10 R^4 = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o
- 15 haloetilaminocarboniletilo;

R^5 = H, alquilo, o haloalquilo;

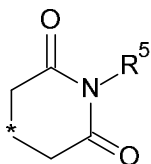
R^6 = H, alquilo, o haloalquilo;

o en donde R^3 y R^4 juntos forman un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en:



y

5



o sal o solvato del mismo, que comprende

a) disolver un compuesto de isoxazolina en un recipiente cristalizador con un disolvente que tiene una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina para crear un lote de solución del compuesto de isoxazolina;

b) iniciar la cristalización al

i) enfriar el recipiente cristalizador a sobresaturación o

ii) vibrar el recipiente cristalizador o

iii) agregar semillas cristalinas del compuesto de isoxazolina al recipiente del cristalizador o

iv) una combinación de una o más de las anteriores;

c) eliminar una porción del lote, calentar la porción eliminada para disolver completamente las partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente y devolver la solución del compuesto de isoxazolina disuelta al recipiente del cristalizador; en donde la tasa de retorno es igual a la tasa de eliminación y es de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora; y en donde el volumen del lote es el volumen de la solución de compuesto de isoxazolina creada en el paso a); y

d) enfriar el recipiente cristalizador para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas;

5 en donde las dimensiones de partícula deseadas son partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz de entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio medido por microscopía electrónica de barrido mayor que 10 μm , preferiblemente mayor que 20 μm .

Una composición de partículas de compuesto de isoxazolina que comprende partículas con un grosor mayor de 10 μm , preferiblemente mayor de 20 μm , medido por microscopía electrónica de barrido (SEM), y una resistencia mecánica medida por una valoración de presión que utiliza
10 Sympatec HELOS, en donde la distribución del tamaño de partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 40% de 1 a 3 bar de presión de dispersión.

Descripción de las Figuras

Figura 1 - Dependencia de la temperatura de la formulación cristalina

Figura 2 - Dependencia de la temperatura de la solubilidad de fluralaner en isopropanol (IPA).

15 Figura 3: Un diagrama esquemático del recipiente cristalizador y los otros componentes del sistema.

Figura 4 - (3A) Distribución del tamaño de partícula para cristales de fluralaner no producidos por el proceso de la invención; y (3B) imagen SEM de los mismos cristales.

Figura 5 - Valoración de presión de cristales de fluralaner no producidos por el proceso de la
20 invención. Valoración de presión de Sympatec: a medida que la presión aumenta de 1-3 bar, el tamaño de partícula (d50) disminuye de 50 μm a 25 μm . Material fabricado a partir de un proceso de recirculación no optimizado. En este caso, los cristales son delgados y no mecánicamente robustos, como se puede ver en el experimento de valoración de presión donde entre 1 bar de presión de dispersión y 3 bar de presión de dispersión, el x50 se reduce de 110 μm
25 a 1 bar, a 80 μm a 2 bar a 60 a 3 bar, o 46% de reducción en el tamaño de 1 bar a 3 bar.

Figura 6 - Distribución del tamaño de partícula y valoración de presión de los cristales de fluralaner producidos por el proceso de la invención. Valoración de presión de sympatec: a medida que la presión aumenta de 1-3 bar, el tamaño de partícula (d50) disminuye de 100um a 73um.

- 5 Figura 7 - Distribución del tamaño de partícula y valoración de presión de los cristales de fluralaner producidos por el proceso de la invención.

La figura 8 es una imagen SEM de cristales de fluralaner producidos por un proceso que no es el proceso de la invención.

Figura 9 - Imagen SEM de cristales de fluralaner producidos por el proceso de la invención.

- 10 Figura 10 - Distribución del tamaño de la partícula del material hecho a partir del Ejemplo 3. El material resultante tenía una x50 de 108, y una reducción de aproximadamente el 24% en x50 de la valoración de presión de 1 bar a 3 bar.

Figura 11 - SEM del material hecho a partir del Ejemplo 3.

Figura 12 - Esquema del equipo de escala piloto utilizado en el Ejemplo 4.

- 15 Figura 13 - Distribución del tamaño de la partícula del material hecho a partir del Ejemplo 4. El material resultante tenía un d50 de 103 μm , y un d10 de 47.3 μm y un d90 de 158.8 μm . La medición del tamaño de partícula para esta muestra se realizó con un método húmedo que usa un sistema de dispersión de luz estática Microtrac.

Figura 14 - SEM del material hecho a partir del Ejemplo 4.

- 20 Figura 15 - Distribución del tamaño de la partícula del material hecho a partir del Ejemplo 5. El material resultante tenía un d50 promedio de 99 μm , y una reducción de aproximadamente el 20% en d50 de la valoración de presión de 1 bar a 3 bar.

Figura 16 - SEM del material hecho a partir del Ejemplo 5.

Descripción Detallada

Un proceso mejorado para producir partículas grandes del compuesto de isoxazolina que comprende iniciar la cristalización y luego mantener la temperatura de la cristalización en la
5 región meta-estable al eliminar, recalentar y reciclar una porción del disolvente permitiendo que los cristales existentes crezcan mientras minimiza la formación de nuevos cristales más pequeños

La cristalización se inicia por nucleación, que ocurre espontáneamente o es inducida por vibración o partículas semillas. Los cristales nucleados son pequeños cristales formados cuando hay una caída en la temperatura de una solución saturada. Si la nucleación se establece
10 demasiado rápido, crecerán una gran cantidad de cristales demasiado pequeños.

En el caso de los compuestos de isoxazolina y fluralaner en particular, los cristales en semilla son típicamente de menos de 10 μm de longitud.

El proceso de cristalización comienza con la adición de material nucleado (cristales en semilla) a una solución de compuesto de isoxazolina en solución para lograr las propiedades superficiales
15 de los cristales de inicio que son susceptibles de crecimiento. A medida que se inicia la cristalización, se forma una suspensión de partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente. Esta suspensión inicial se mantiene a una temperatura relativamente alta (52-54 °C) para facilitar las tasas de crecimiento razonables y evitar una mayor nucleación. A temperaturas más bajas, las tasas de crecimiento son significativamente más lentas y el riesgo de nucleación es
20 mayor. Se retira una porción del lote de la suspensión de partículas del compuesto de isoxazolina, se calienta para disolver cualquiera de los cristales que se han formado y se devuelve al cristizador para proporcionar una sobresaturación continua para impulsar el crecimiento del cristal. Esta tasa de reciclaje no puede ser demasiado lenta, ya que bajo estas condiciones de crecimiento se forman preferentemente placas delgadas, que son susceptibles de
25 romperse. La velocidad de reciclaje no puede ser demasiado alta, dado que bajo estas condiciones puede ocurrir la nucleación o agregación. Una vez que la suspensión inicial ha crecido hasta un punto suficiente, la suspensión se enfría a una tasa que evita la nucleación a una temperatura donde se alcanzan las dimensiones de cristal deseadas.

El retorno de la solución del compuesto de isoxazolina disuelto al recipiente cristalizador se realiza a una tasa de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes por lote por hora para lograr el crecimiento continuo de cristales de las partículas del compuesto de isoxazolina.

5 Después de lograr un crecimiento de tamaño de la partícula suficiente a partir de la eliminación repetida del material de la suspensión y el retorno de isoxazolina disuelta al cristalizador, el cristalizador se enfría a aproximadamente 0 °C, preferiblemente alrededor de -10 °C durante 10-48 horas, preferiblemente 12-20 horas para aliviar más la sobresaturación y lograr el crecimiento a las dimensiones deseadas.

10 Se ha encontrado que las composiciones inyectables que comprenden partículas de compuestos de isoxazolina con un tamaño de la partícula definido producido por el proceso de la invención muestran una biodisponibilidad deseable y una duración de eficacia, mientras que causan irritación mínima en el sitio de inyección. Tales composiciones también proporcionan perfiles de seguridad deseables hacia los receptores de animales de sangre caliente y aves. Además, se ha descubierto que una sola administración de tales composiciones generalmente proporciona una
15 actividad potente contra uno o más parásitos (*ej.*, ectoparásitos, *ej.*, pulgas, garrapatas o ácaros), mientras que también tiende a proporcionar un inicio rápido de la actividad, una larga duración de la actividad, y/o perfiles de seguridad deseables.

Definiciones

20 La microscopía electrónica de barrido (SEM) es un instrumento analítico que utiliza un haz enfocado de electrones de alta energía para generar una variedad de señales en la superficie de muestras sólidas. Las señales revelan información sobre la muestra, incluida la morfología externa (textura), la composición química y la estructura cristalina y la orientación de los materiales que componen la muestra.

25 Disolvente con solubilidad dependiente de la temperatura para el soluto significa que la solubilidad del soluto en el disolvente varía con la temperatura. Generalmente, esto significa que la solubilidad aumenta con el aumento de la temperatura.

La sensibilidad a la temperatura de la solubilidad del fluralaner en isopropanol (IPA) se muestra en la Figura 1 con el eje x que muestra la temperatura y el eje y que muestra la solubilidad del fluralaner expresada en mg/mL.

5 La región meta-estable de la curva de temperatura de solubilidad es la región donde crecerán los cristales existentes, pero no se forman cristales nuevos.

El recipiente cristizador es un recipiente en el que se produce la cristalización.

La saturación es el estado de una solución cuando mantiene la cantidad máxima de equilibrio de materia disuelta a una temperatura dada.

10 La sobresaturación es cuando una solución contiene más soluto que la solución saturada en equilibrio.

La suspensión es una suspensión delgada.

El lote es el disolvente más el soluto.

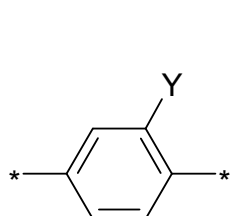
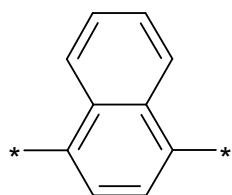
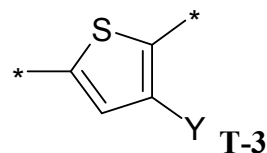
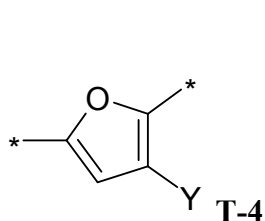
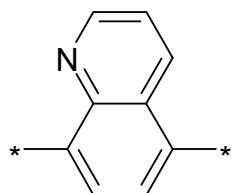
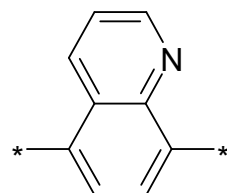
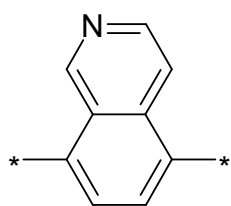
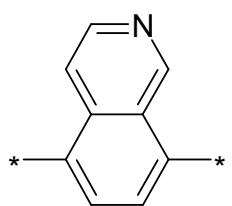
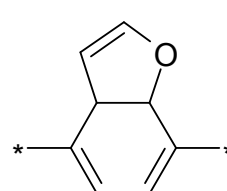
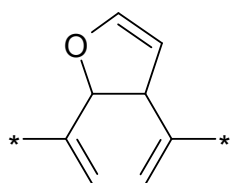
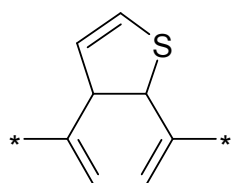
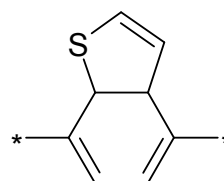
El volumen del lote es el volumen del lote.

15 Como se usa en el presente documento, los datos del tamaño de la partícula reportados se ponderan en volumen según se mide mediante técnicas de partículas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como la dispersión de luz estática (también conocida como difracción láser), análisis de imagen o tamizado. Más información sobre la medición del tamaño de partícula se proporciona a continuación.

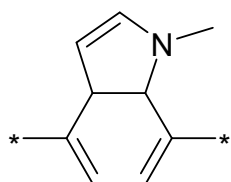
20 La resistencia mecánica es la resistencia de los cristales o partículas a romperse en cristales o partículas más pequeñas cuando se exponen a la presión o al estrés de otras fuentes. La resistencia mecánica se puede medir mediante una valoración de presión con HELOS Sympatec. Este instrumento puede medir simultáneamente la distribución del tamaño de partícula. En este experimento, se aplica presión a los cristales para dispersarlos o separarlos uno del otro. El cambio en la medición de la distribución del tamaño de la partícula de d50 se controla a medida
25 que la presión sobre los cristales aumenta de 1 bar a 3 bar. Preferiblemente, las partículas del compuesto de isoxazolina de la presente invención no disminuirán su medición de distribución

del tamaño de la partícula de d50 en más del 30-40% cuando la presión de dispersión se incrementa de 1 a 3 bar.

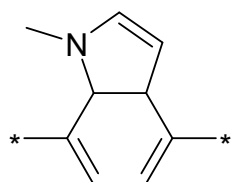
En una modalidad de una isoxazolina para su uso en la invención, T se selecciona de

**T-1****T-2****T-3****T-4****T-5****T-6****T-7****T-8****T-9****T-10****T-11**

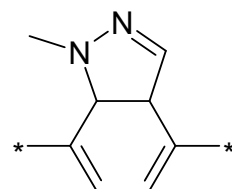
T-12



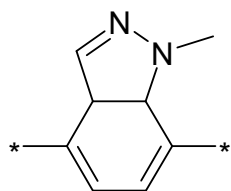
T-13



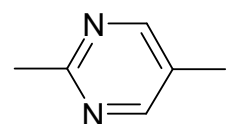
T-14



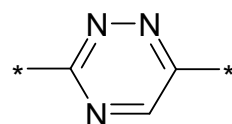
T-15



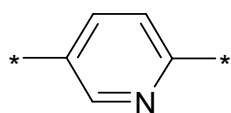
T-16



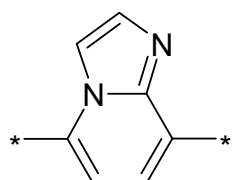
T-17



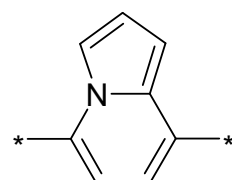
T-18



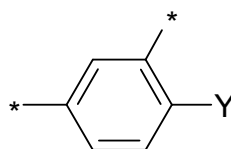
T-19



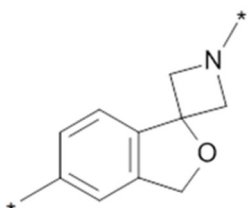
T-20



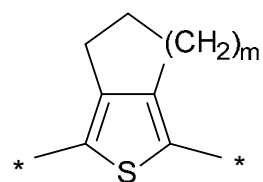
T-21



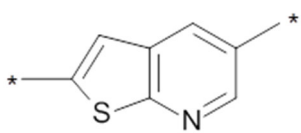
T-22



T-23



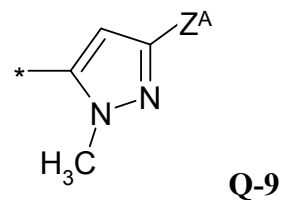
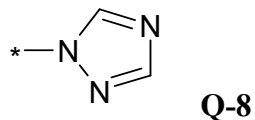
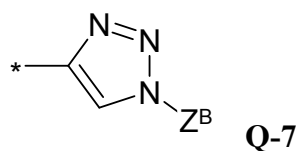
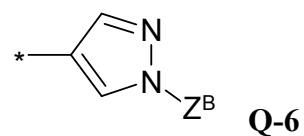
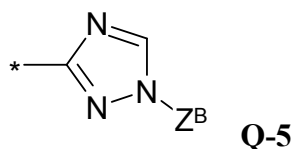
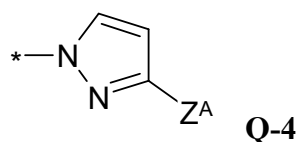
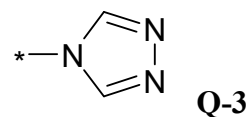
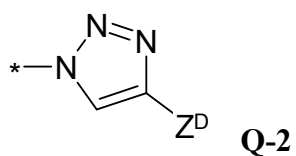
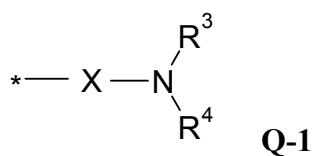
T-24



T-25

en donde en T-1, T-3 y T-4 el radical Y = hidrógeno, halógeno, metilo, halometilo, etilo, o haloetilo.

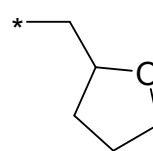
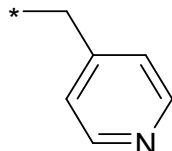
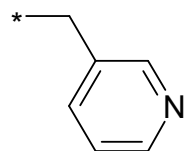
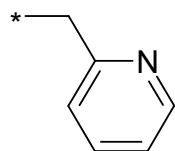
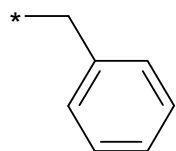
En una modalidad de una isoxazolina para su uso en la invención, Q se selecciona a partir de



5

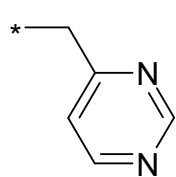
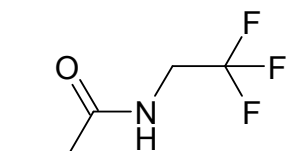
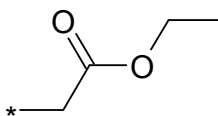
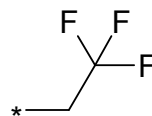
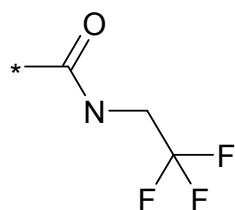
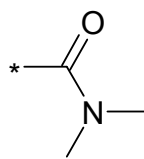
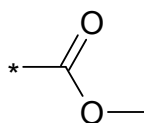
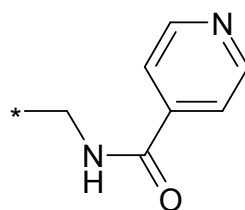
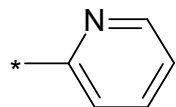
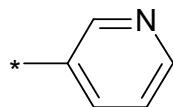
en donde R^3 , R^4 , X y Z^{A} son como se definieron anteriormente, y

$\text{Z}^{\text{B}} =$



10

 $\text{Z}^{\text{B-1}}$ $\text{Z}^{\text{B-2}}$ $\text{Z}^{\text{B-3}}$ $\text{Z}^{\text{B-4}}$ $\text{Z}^{\text{B-5}}$

**Z^B-6****Z^B-7****Z^B-8****Z^B-9,** $Z^D =$ **Z^D-1****Z^D-2****Z^D-3****Z^D-4****Z^D-5****Z^D-6**

10

En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1:

(R¹)_n	R²	R³	R⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO

3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO

3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO

Tabla 1 (continuación):

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO

En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es como se presenta en la Tabla 2.

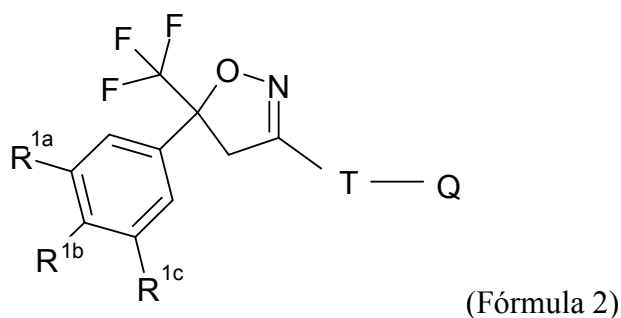
5 Tabla 2:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO

3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-ciclo-propilo	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂

3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO

En una modalidad, una isoxazolina para su uso en la invención es el compuesto:

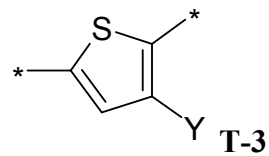
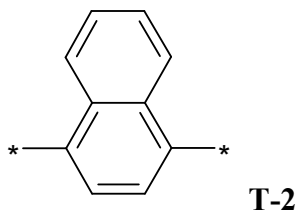
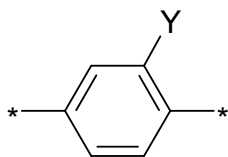


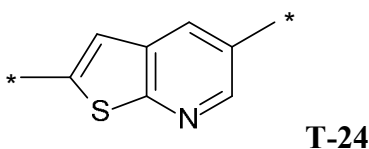
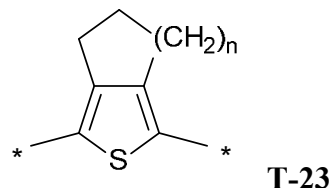
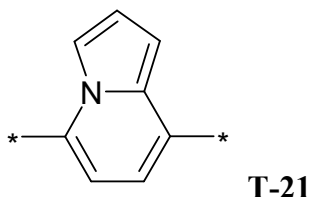
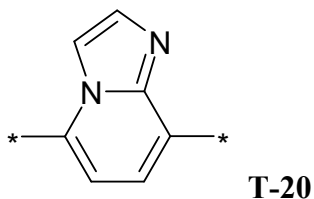
5

en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} son independientemente uno del otro: hidrógeno, Cl o CF₃.

Preferiblemente R^{1a} y R^{1c} son Cl o CF₃, y R_{1b} es hidrógeno,

T es





en donde Y es metilo, bromo, Cl, F, CN o C(S)NH₂; n = 1 o 2; y Q es como se describió anteriormente.

En una modalidad de una isoxazolina como se define en la presente, R³ es H y R⁴ es: -CH₂-
 5 C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ o -CH₂-CF₃.

La isoxazolina para su uso en la invención también incluye sales, ésteres y/o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, la referencia a un compuesto de isoxazolina se refiere igualmente a cualquiera de sus formas polimórficas o estereoisómeros.

Con respecto a las formas estereo específicas, la composición farmacéutica de acuerdo con la
 10 invención puede emplear una mezcla racémica de una isoxazolina para su uso en la invención, que contiene cantidades iguales de los enantiómeros de tal compuesto de isoxazolina como se describió anteriormente. Alternativamente, la composición farmacéutica puede usar compuestos de isoxazolina que contienen estereoisómeros enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en uno de los enantiómeros de la isoxazolina como se define en el presente documento.
 15 Además, la composición farmacéutica puede usar un estereoisómero esencialmente puro de tales compuestos de isoxazolina. Tales preparaciones de estereoisómeros enriquecidos o purificados de una isoxazolina para su uso en la invención, se pueden preparar por métodos conocidos en la

técnica. Los Ejemplos son procesos químicos que utilizan síntesis catalítica asimétrica, o la separación de sales diastereoméricas (véase, *ej.*, WO 2009/063910 y JP 2011/051977, respectivamente).

- 5 En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es una o más seleccionada del grupo que consiste en fluralaner, afoxolaner, lotilaner o sarolaner.

En una modalidad el compuesto de la Fórmula (I) es 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil- *N* -[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida (CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner).

En una modalidad, el fluralaner es S-fluralaner.

- 10 En otra modalidad el compuesto de la Fórmula (I) es 4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner) que se divulgó en WO2007/079162.

- 15 En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es lotilaner (CAS RN: 1369852-71-0; 3-metil-*N*- [2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) etil]-5-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil) -5-(trifluorometil)- 4*H*-1,2-oxazol-3-il] tiofeno-2-carboxamida).

En una modalidad de la composición farmacéutica según la invención, la isoxazolina es sarolaner (CAS RN: 1398609-39-6; 1-(5'-((5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5- (trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'-*H*-espiro(azetidina-3,1'-(2)benzofurano)-1-il)-2- (metilsulfonil)etanona).

- 20 En otra modalidad el compuesto de la Fórmula (I) es (*Z*)-4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-*N*-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (CAS RN 928789-76-8).

En otra modalidad el compuesto de la Fórmula (I) es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-(tietan-3-il)benzamida (CAS RN 1164267-94-0) que se divulgó en WO2009/0080250.

- 25 En una modalidad, el compuesto de acuerdo con la invención es 5- [5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5- (trifluorometil)-3-isoxazolil] -3-metil-*N*-[2-oxo-2- [(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-2-

tiofenocarboxamida (CAS RN: 1231754-09-8), que se divulgó en el documento WO 2010/070068.

Una modalidad de la invención es un proceso para preparar partículas del compuesto de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I) que
5 comprende

a) combinar un compuesto de isoxazolina en un recipiente cristalizador con un disolvente que tenga una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina;

b) calentar el recipiente cristalizador hasta que el compuesto de isoxazolina se disuelva en el disolvente;

10 c) enfriar el recipiente cristalizador a 48-55 °C para formar un lote de compuesto de isoxazolina sobresaturada en el disolvente;

i) agregar semilla cristalina del compuesto de isoxazolina al recipiente cristalizador para iniciar la cristalización y el crecimiento de partículas;

15 ii) formar una suspensión de partículas de compuesto de isoxazolina y disolvente en el recipiente cristalizador;

d) mantener la temperatura del recipiente cristalizador a 48-55 °C;

e) eliminar una porción del lote y calentar la porción eliminada para disolver completamente las partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente; en donde la tasa de eliminación es una tasa de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora; y en donde
20 el volumen del lote es el volumen de la solución de compuesto de isoxazolina sobresaturada creada en el paso c);

f) devolver la solución del compuesto de isoxazolina disuelta al recipiente cristalizador; en donde la tasa de retorno es igual a la tasa de eliminación del paso e); y

25 g) enfriar el recipiente cristalizador para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas;

en donde las dimensiones de partícula deseadas son partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz de entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio mayor que 10 μm , preferiblemente mayor que 20 μm .

- 5 En una modalidad, el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

En una modalidad, el disolvente es metanol o acetona. En otra modalidad más, el disolvente es un acetato o acetonitrilo. En una modalidad, el disolvente se selecciona del grupo de dimetil acetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), N,N-dietil-m-toluamida (DEET), 2-pirrolidona, acetona, g-hexalactona, glicofurol (tetraglicol), metil etil

- 10 cetona, dietilenglicol monoetil éter (Transcutol®), lactato de etilo, dimetilisoborsobido, acetato de etilo, macrogol glicerol caprylcaprato (Labrasol®), dipropilenglicol monometil éter (Dowanol™ DPM), glicerol formal, alcohol bencílico, metanol, polietilenglicol 200, carbonato de propileno, acetato de 1-metoxi-2-propilo (Dowanol™ PMA), isopropilideno glicerol (solketal), alcohol etílico, triacetato de glicerol (triacetina), alcohol isopropílico, propilenglicol, triglicéridos de
15 cadena media (Miglyol® 812), oleato de etilo, tolueno, acetato de etilo o mezclas de los mismos.

En una modalidad, el disolvente es isopropanol.

En una modalidad, el disolvente es una mezcla de tolueno y acetato de etilo.

En una modalidad, el cristizador del paso b se calienta a una temperatura superior a 60 °C, preferiblemente aproximadamente 65 °C.

- 20 En una modalidad, en la etapa c) el recipiente cristizador se enfría para alcanzar la sobresaturación, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 48-55 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 52-54 °C.

En una modalidad, la porción eliminada se calienta a una temperatura superior a 60 °C, preferiblemente aproximadamente 65 °C.

- 25 En una modalidad, la porción retirada se calienta a través de un intercambiador de calor o en un segundo recipiente.

En una modalidad, la velocidad de eliminación en el paso e) es de 0,40 a 0,46 volúmenes de lote por hora.

En una modalidad, la tasa de eliminación se mantiene durante aproximadamente 4 a 24 horas, preferiblemente aproximadamente 6 horas.

- 5 En una modalidad, el recipiente cristizador del paso g) se enfría a una temperatura de aproximadamente 0 °C o menos, preferiblemente aproximadamente -10 °C.

Una modalidad adicional de cualquiera de los procesos anteriores, que comprende además un paso de filtrado de las partículas del compuesto de isoxazolina del paso g).

- 10 En una modalidad, la temperatura del filtrado se mantiene a una temperatura de 0 °C o menos, preferiblemente a -10 °C.

En una modalidad, las partículas de isoxazolina filtradas se secan.

Las modalidades de la invención son las partículas del compuesto de isoxazolina producidas por cualquiera de los procesos descritos en la presente.

- 15 Una modalidad de la invención es una composición de partículas del compuesto de isoxazolina que comprende partículas con un grosor mayor de 10 μm , preferiblemente mayor de 20 μm , medido por microscopía electrónica de barrido (SEM), y una resistencia mecánica medida por una valoración de presión que utiliza Sympatec HELOS, en donde la distribución del tamaño de la partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 40% de 1 a 3 bar de presión de dispersión.

- 20 En una modalidad, la distribución del tamaño de la partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 35% de la presión de dispersión de 1 a 3 bar.

En una modalidad, la distribución del tamaño de la partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 30% de la presión de dispersión de 1 a 3 bar.

- 25 En una modalidad, la composición de partículas del compuesto de isoxazolina que comprende partículas con un grosor mayor que 10 μm , pero menor que 100 μm , preferiblemente mayor que

20 μm , pero menor que 90 μm , preferiblemente mayor que 30 μm , pero menor que 80 μm , según lo medido por microscopía electrónica de barrido (SEM).

En una modalidad, la composición de partículas del compuesto de isoxazolina que comprende partículas con un espesor mayor de 10 μm , preferiblemente mayor de 20 μm .

- 5 En una modalidad, el compuesto de isoxazolina tiene una distribución de tamaño de la partícula de D50 según lo medido por un instrumento de dispersión de luz estática de aproximadamente 25 micras a aproximadamente 250 micras, tamaño de la partículas de aproximadamente 11 micras a aproximadamente 250 micras, tamaño de la partículas de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 150 micras, tamaño de la partículas de aproximadamente 75 micras a
- 10 aproximadamente 125 micras, tamaño de la partículas de aproximadamente 75 micras a aproximadamente 150 micras, tamaño de la partículas de aproximadamente 90 micras a aproximadamente 110 micras o un tamaño de la partículas de aproximadamente 30 micras a aproximadamente 100 micras.

- La distribución del tamaño de la partícula describe la cantidad relativa de partículas presentes según el tamaño. D10 es una distribución de tamaño de la partícula que expresa el tamaño que el
- 15 10% de las partículas son más pequeñas. D50 es una distribución de medición del tamaño de la partícula que expresa el tamaño que el 50% de las partículas son más pequeñas. D90 es una distribución de medición del tamaño de la partícula que expresa el tamaño que el 90% de las partículas son más pequeñas.

- 20 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 μm , aproximadamente 20 μm , aproximadamente 30 μm , aproximadamente 40 μm , aproximadamente 50 μm , aproximadamente 60 μm , o aproximadamente 80 μm .

- En una modalidad particular, el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 50 μm , aproximadamente 75 μm , aproximadamente 80 μm , aproximadamente 90 μm , aproximadamente
- 25 100 μm , aproximadamente 110 μm , aproximadamente 120 μm , aproximadamente 130 μm aproximadamente 140 μm o aproximadamente 150 μm .

En una modalidad particular, el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 130 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 175 μm , aproximadamente 200 μm , o aproximadamente 250 μm .

5 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 20 a 35 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 105 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 155 a 175 μm .

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 25 a 30 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 100 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 160 a 170 μm .

10 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 20 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 85 a 110 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 170 a 185 μm .

15 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 15 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 105 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 175 a 180 μm .

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 10 a 25 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 40 a 60 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 95 a 100 μm .

20 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 15 a 20 μm , el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 45 a 55 μm y el D90 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 95 μm .

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 30 a 50 μm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 70 a 130 μm .

25 En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 35 a 45 μm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 90 a 110 μm .

En una modalidad particular, el D10 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 40 µm y el D50 del tamaño de la partícula es de aproximadamente 100 µm.

El tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede medir por tamizado, microscopía o difracción láser (Malvern o Sympatec). La medición del tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede realizar con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medición Hydro 2000G, o con un analizador de distribución de tamaño de partículas de dispersión láser Horiba LA-910. El tamaño de la partícula ponderado en volumen se puede medir con un instrumento Sympatec Helos.

En una modalidad, el compuesto de isoxazolina es fluralaner.

10

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Proceso para la formación de fluralaner de partícula de gran tamaño

Se agregó fluralaner a una concentración de 100 mg/mL en IPA, con 60g agregados a 600 mL de isopropanol. Esta composición se calentó a 65 °C durante 1 hora, y se dejó reposar durante una hora para garantizar la disolución completa. La solución se enfrió durante 20 minutos a 50 °C y se sembró con 0,6 g de semilla cristalina de fluralaner. El lote se enfrió adicionalmente a 20 °C durante dos horas para establecer las partículas de partida. El lote se calentó a 54 °C, momento en el cual se eliminó una corriente del lote y se calentó a una temperatura elevada hasta que se disolvió completamente (> 65 °C). La tasa de eliminación y la tasa de retorno al cristalizador se establecieron en aproximadamente 4,4-4,8 mL/min. El bucle de reciclaje continuó durante 6 horas, momento en el cual la dimensión del tamaño de la partícula x50 es de aproximadamente 40 µm. El lote se dejó reposar a 54 °C durante 6 horas para aliviar aún más la sobresaturación, luego se enfrió a 45 °C durante 6 horas, y se enfrió aún más a 0 °C durante 16 horas. Véase la Figura 3 para ver un esquema del equipo de proceso. La suspensión resultante se filtró y se secó para producir partículas de fluralaner. Las partículas de fluralaner secas se midieron para determinar las dimensiones de las partículas y la resistencia mecánica.

15

20

25

Ejemplo 2 - Determinación del tamaño de la partícula y la resistencia mecánica de las partículas de fluralaner.

5 El tamaño de la partícula ponderado en volumen de los cristales de fluralaner se midió por difracción láser (Sympatec Helos) para determinar la distribución de tamaño de partículas. La resistencia mecánica también se determinó durante un experimento de valoración de presión. La Figura 4 muestra los cristales de fluralaner de la distribución de tamaño de partículas no producidos por el proceso de la invención.

10 En este caso, este material es el producto del proceso comercial anterior que utiliza un proceso de cristalización distallativo no sembrado a partir de un sistema disolvente de acetato de etilo y tolueno. Es de destacar el menor tamaño de la partícula y la distribución general más amplia de tamaños de partículas.

15 La naturaleza frágil de las partículas no representativas del proceso de la invención se demuestra en la Figura 5, que muestra los resultados del experimento de valoración de presión. En este experimento, se monitorizó la distribución de tamaño de partículas a medida que las partículas se exponen a una presión creciente de 1 bar a 3 bar. La Figura 5 muestra que a medida que aumenta la presión, el tamaño medio de la partícula (d_{50}) disminuye de $110\text{ }\mu\text{m}$ a $60\text{ }\mu\text{m}$, una pérdida de alrededor del 45%. Además, la curva de distribución de tamaño de partículas se amplía y se
20 desplaza hacia tamaños de partícula más pequeños. Esto es evidencia de que estas partículas se están rompiendo bajo el aumento de presión y es un indicativo de que las partículas eran muy delgadas.

En contraste, la Figura 10 muestra la distribución de tamaño de partículas de los cristales de fluralaner producida por el proceso de la invención. Estas partículas tienen un d_{50} de mayor
25 tamaño que las partículas de la Figura 5. Además, en la prueba de valoración de presión, para las partículas producidas por el proceso de la invención, el d_{50} se redujo en solo el 25% aproximadamente del valor original. Esto es un indicativo del aumento de la resistencia mecánica de estas partículas. También es notable el hecho de que, bajo las presiones elevadas, la

distribución no se amplía de la misma manera que las partículas del proceso no optimizado que se muestra en la Figura 5.

La Figura 7 muestra la distribución de tamaño de partículas y la valoración de presión de un lote adicional de partículas de fluralaner que se produjeron mediante el proceso de la invención. En este caso, el d50 original de 103 μm aproximadamente se redujo a 67 μm aproximadamente, una pérdida de alrededor del 35%.

La Figura 8 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de partículas de fluralaner que no se produjeron por el proceso de la invención. Es de destacar que estos cristales son bastante delgados.

La Figura 9 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de las partes de fluralaner que se produjeron por el proceso de la invención. A diferencia de las partículas que se muestran en la Figura 8, estas partículas son grandes (alrededor de 100 μm) y gruesas (alrededor de 10-20 μm).

Ejemplo 3: - Proceso para formar fluralaner de partícula de gran tamaño a escala 6L:

Se agregó fluralaner a una concentración de 100 mg/mL en isopropanol (IPA), con 600 g añadidos a 6L de isopropanol. Esta composición se calentó a 65 °C durante 1 hora, y se dejó reposar durante una hora para garantizar la disolución completa. La solución se enfrió durante 20 minutos a 50 °C y se sembró con 6g de semilla cristalina de fluralaner, en este caso semilla sin moler con un d50 de aproximadamente 10 μm . El lote se enfrió adicionalmente a 20 °C durante dos horas para establecer las partículas de partida. El lote se calentó a 54 °C, en cuyo punto se retiraron 1,2L del lote y se calentó a una temperatura elevada hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente (> 65 °C). Luego se inició un bucle de recirculación, con la tasa de eliminación y la tasa de retorno al cristalizador establecida a aproximadamente 44-48 mL/min. El ciclo de reciclaje continuó durante 3 horas, momento en el cual la dimensión del tamaño de la partícula d50 es de aproximadamente 45 μm . El lote se dejó reposar a 54 °C durante 6 horas para aliviar aún más la sobresaturación, luego se enfrió a 45 °C durante 6 horas, y se enfrió aún más a 0 °C durante 16 horas. La suspensión resultante se filtró y se secó para producir partículas de fluralaner. Las partículas de fluralaner secas se midieron para determinar las dimensiones de las

partículas e informar la resistencia mecánica de las partículas, y se muestran en la Figura 10. Véase la Figura 11 para una imagen SEM de las partículas resultantes.

Ejemplo 4: - Proceso para formar fluralaner de partícula de gran tamaño a escala piloto:

- 5 Se añadió fluralaner a una concentración de 100 mg/mL en IPA, con 60kg añadidos a 600L de isopropanol. Esta composición se calentó a 65 °C durante 1 hora, y se dejó reposar durante una hora para garantizar la disolución completa. La solución se enfrió durante 20 minutos a 50 °C y se sembró con 600g de semilla cristalina de fluralaner, nuevamente con cristales de semilla sin moler que tienen un d50 de aproximadamente 10 µm. El lote se enfrió adicionalmente a 20 °C
- 10 durante dos horas para establecer las partículas de partida. El lote se calentó a 54 °C, en cuyo punto se retiraron 120L del lote y se calentó a una temperatura elevada hasta que se disolvió completamente (> 65 °C). La tasa de eliminación y la tasa de retorno al cristizador se establecieron a aproximadamente 4,4-4,8L/min. El ciclo de reciclaje continuó durante 2,75 horas, momento en el cual la dimensión del tamaño de la partícula d50 es de aproximadamente 40 µm.
- 15 El lote se dejó reposar a 54 °C durante 6 horas para aliviar aún más la sobresaturación, luego se enfrió a 45 °C durante 6 horas, y se enfrió aún más a 0 °C durante 16 horas. Véase la Figura 12 para ver un esquema del equipo de proceso. La suspensión resultante se filtró y se secó para producir partículas de fluralaner. La agitación se limitó durante la filtración y el secado. El material se desgastó a baja velocidad en un molino cónico. Las partículas de fluralaner secas se
- 20 midieron para determinar las dimensiones de las partículas y la resistencia mecánica. Véase la Figura 13 para la distribución de tamaño de partículas y la resistencia mecánica. Véase la Figura 14 para una imagen SEM de las partículas resultantes.

Ejemplo 5: - Proceso para formar fluralaner de partícula de gran tamaño a partir de un sistema disolvente alternativo:

- 25 Se agregó fluralaner a una concentración de 100 mg/mL en 5:3 (en volumen) de tolueno:acetato de etilo, con 60g agregados a 600 mL de disolvente. Esta composición se calentó a 65 °C durante 1 hora, y se dejó reposar durante una hora para garantizar la disolución completa. La solución se

enfrió durante 20 minutos a 50 °C y se sembró con 0,6g de semilla cristalina de fluralaner, nuevamente con cristales de semilla sin moler que tienen un d50 de aproximadamente 10 µm. El lote se enfrió adicionalmente a 20 °C durante dos horas para establecer las partículas de partida. El lote se calentó a 54 °C, en cuyo punto se retiraron 120mL del lote y se calentó a una

5 temperatura elevada hasta que se disolvió completamente (> 65 °C). La tasa de eliminación y la tasa de retorno al cristizador se establecieron a aproximadamente 4,3mL/min. El ciclo de reciclaje continuó durante 2.2 horas, momento en el cual la dimensión del tamaño de la partícula x50 es de aproximadamente 50 µm. El lote se dejó reposar a 54 °C durante 5 horas para aliviar aún más la sobresaturación, luego se enfrió a 45 °C durante 6 horas, y se enfrió aún más a 0 °C

10 durante 16 horas. Las partículas de fluralaner secas se midieron para determinar las dimensiones de las partículas y la resistencia mecánica. Véase la Figura 15 para la distribución de tamaño de partículas y la resistencia mecánica, medida con la valoración de presión en el sistema de dispersión de luz estática Sympatec. Véase la Figura 16 para una imagen SEM de las partículas resultantes. Estos resultados muestran que, mediante el uso del proceso de recirculación, se

15 puede lograr el tamaño de partícula y la resistencia mecánica objetivo. Cabe señalar que el disolvente puede afectar la morfología, como se observa en la Figura 16, donde las superficies de los cristales están ligeramente modificadas de las superficies de los cristales cultivados a partir de isopropanol.