

d) 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 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 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 [100.000 a 300.000 Pa] 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).

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 invención. Valoración de presión de Sympatec: a medida que la presión aumenta de 1-3 bar [100.000 a 300.000 Pa], 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 [100.000 Pa] de presión de dispersión y 3 bar [300.000 Pa] de presión de dispersión, el x50 se reduce de 110 μm a 1 bar [100.000 Pa], a 80 μm a 2bar [200.000 Pa], a 60 a 3 bar [300.000 Pa], o 46% de reducción en el tamaño de 1 bar a 3 bar [100.000 Pa a 300.000 Pa].

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 [100.000 a 300.000 Pa], 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 [100.000 Pa a 300.000 Pa].

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 [100.000 Pa a 300.000 Pa].

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

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.

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 cristalizador 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.

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.

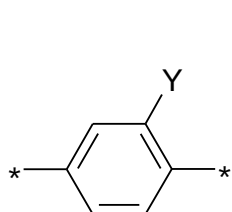
Como se usa en el presente documento, los datos del tamaño de la partícula reportados se ponderan en volumen según se mide mediante técnicas de partículas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como la dispersión de luz estática (también conocida como difracción láser), análisis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

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 que la presión sobre los cristales aumenta de 1 bar a 3 bar [100.000 Pa a 300.000 Pa].

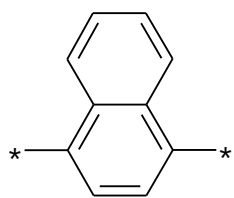
Preferiblemente, las partículas del compuesto de isoxazolina de la presente invención no disminuirán su medición de distribución

del tamaño de la partícula de d50 en más del 30-40% cuando la presión de dispersión se incrementa de 1 a 3 bar [100.000 a 300.000 Pa].

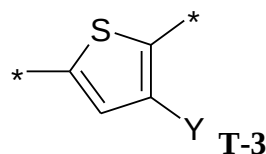
En una modalidad de una isoxazolina para su uso en la invención, T se selecciona de



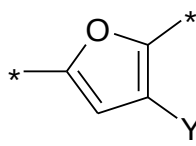
T-1



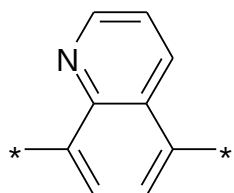
T-2



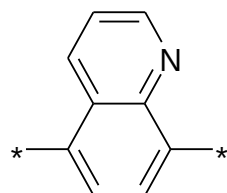
T-3



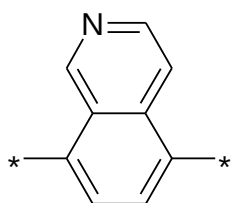
T-4



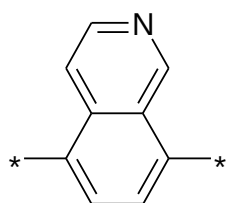
T-5



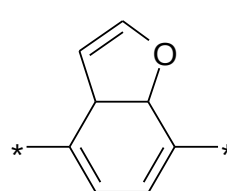
T-6



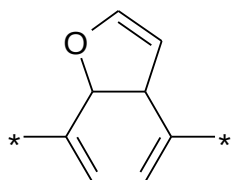
T-7



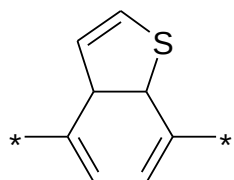
T-8



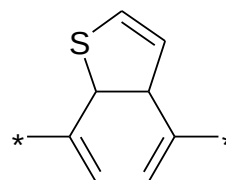
T-9



T-10



T-11



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 [100.000 a 300.000 Pa] 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 [100.000 a 300.000 Pa].

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 [100.000 a 300.000 Pa].

- 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

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

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.

En este caso, este material es el producto del proceso comercial anterior que utiliza un proceso de cristalización distal 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.

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 (d50) disminuye de 110 μm a 60 μm , una pérdida de alrededor del 45%. Además, la curva de distribución de tamaño de partículas se amplía y se 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 d50 de mayor 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 d50 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