



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



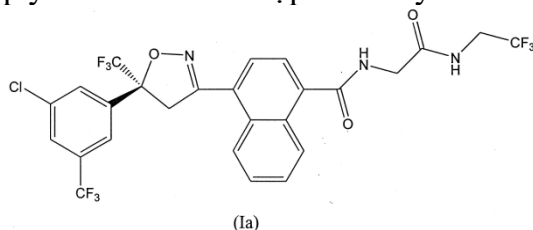
1-0036941

(51)^{2019.01} C07D 261/04; A61K 31/42; A61P 33/00 (13) B

- (21) 1-2019-05926 (22) 05/04/2018
(86) PCT/US2018/026328 05/04/2018 (87) WO 2018/187623 11/10/2018
(30) 62/482,175 05/04/2017 US
(45) 25/09/2023 426 (43) 30/01/2020 382A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (US)
3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, United States of America
(72) GORTER DE VRIES, Roelof, Johannes (NL); BAILLON, Bruno (FR); LAFONT,
Sylvaine (FR); GAY DE SAINT MICHEL, Myriam (FR); KOZLOVIC, Stephane
(FR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

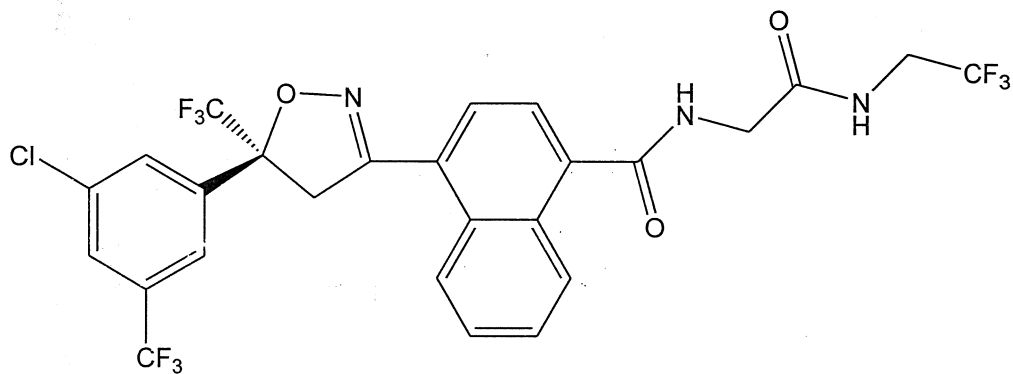
(54) HỢP CHẤT (S)-AFOXOLANER Ở DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình điều chế hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) ở dạng rắn



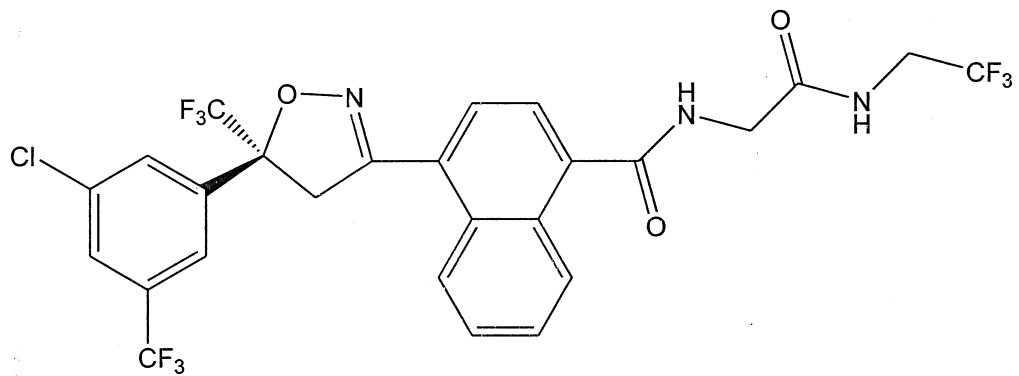
(Ia).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dạng đa hình có thể khác nhau về các đặc tính vật lý và hóa học (nghĩa là các đặc tính hóa lý như hình dạng tinh thể, mật độ, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, điểm nóng chảy, độ hút ẩm, độ tạo hỗn dịch và tốc độ hòa tan), và đặc tính sinh học như độ sinh khả dụng. Việc dự đoán đặc tính hóa lý cho dạng tinh thể hoặc các dạng tinh thể, trong đó trạng thái rắn của hợp chất hóa học có thể tồn tại là không thể.

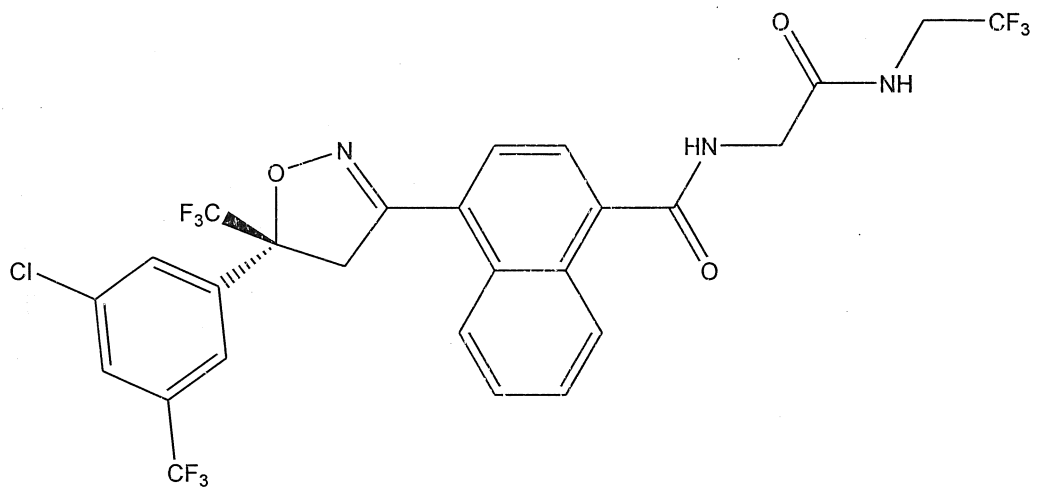
Ngoài ra, các chất đồng phân đối ảnh đơn của các hợp chất có hoạt tính dược lý đã đáp ứng sự quan tâm gia tăng trong những năm qua vì các đặc tính dược động học và sinh học được cải thiện. Do đó, cần có một quy trình có thể được sử dụng ở quy mô lớn để sản xuất các chất đồng phân đối ảnh đơn của afoxolaner. Nhìn chung, các quá trình bất đối xứng để thu được các phân tử không đối xứng tạo ra phân tử có hoạt tính quang học ở dạng được làm giàu chất đồng phân đối ảnh thay vì ở dạng chất đồng phân đối ảnh đơn tinh khiết trừ khi các quy trình này bao gồm các phương pháp dung giải. Do đó, cũng cần có phương pháp có thể được sử dụng ở quy mô lớn để tăng độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của hoạt chất quang học (*S*)-afoxolaner.

Afoxolaner có thể tồn tại ở dạng hai cấu hình chất đồng phân đối ảnh, cụ thể là chất đồng phân đối ảnh (*S*) là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia);

và chất đồng phân đối ảnh (*R*), là hợp chất có công thức (Ib):



(Ib).

Hơn nữa, thậm chí dự đoán liệu trạng thái rắn của hợp chất có thể có mặt ở nhiều dạng tinh thể hay không là không thể.

Đơn yêu cầu cấp Patent Hoa Kỳ số 62/319,207, là đơn ưu tiên của đơn yêu cầu cấp Patent Hoa Kỳ số 15/480,316 có số công bố là US 2017/0311601 A1 (được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn cách viện dẫn), đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) và phương pháp điều chế hợp chất này, cũng như sử dụng hợp chất này làm hợp chất tác nhân kiểm soát sinh vật gây hại không xương sống. Các dạng rắn mới của hợp chất này hiện đã được phát hiện.

Patent Hoa Kỳ số US8410153, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn cách viện dẫn, đề cập đến afoxolaner là có hiệu quả trong điều trị hoặc phòng ngừa hoặc phá hoại của ký sinh trùng ở hoặc trên động vật.

Đơn bất kỳ nêu trên và toàn bộ các tài liệu được trích dẫn, trong đó hoặc trong quá trình xử lý các đơn này (“các tài liệu được trích dẫn trong đơn”) và toàn bộ các tài

liệu được trích dẫn hoặc được viện dẫn trong các tài liệu được trích dẫn trong đơn, và toàn bộ các tài liệu được trích dẫn hoặc được viện dẫn trong bản mô tả (“các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả”), và toàn bộ các tài liệu được trích dẫn hoặc được viện dẫn trong các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả, cùng với bất kỳ hướng dẫn, mô tả, thông số kỹ thuật sản phẩm và tờ sản phẩm nào của nhà sản xuất cho sản phẩm bất kỳ được đề cập ở bản mô tả hoặc trong tài liệu bất kỳ được kết hợp bằng cách viện dẫn trong bản mô tả, được kết hợp vào trong bản mô tả bằng cách viện dẫn, và có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Việc trích dẫn hoặc nhận diện của tài liệu bất kỳ như vậy trong đơn này không phải là một sự thừa nhận rằng tài liệu đó là tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dạng rắn của hợp chất có công thức (Ia). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) được ký hiệu là dạng tinh thể I và dạng tinh thể II và quy trình điều chế các dạng tinh thể này.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) ở dạng rắn và phương pháp kiểm soát sinh vật gây hại không xương sống bao gồm bước cho sinh vật gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với lượng có hoạt tính sinh học hữu hiệu của hợp chất có công thức (Ia) ở dạng rắn hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) ở dạng rắn.

Sáng chế với các dấu hiệu cụ thể của nó sẽ trở nên rõ ràng hơn từ phần mô tả chi tiết sau đây cùng với tham khảo các ví dụ kèm theo. Phần mô tả sau đây sẽ tiếp tục trình bày các vấn đề và giải pháp của sáng chế liên quan đến ứng dụng diệt ký sinh trùng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) I thể hiện số đếm cường độ tuyệt đối được vẽ đồ thị theo vị trí phản xạ 2θ .

Fig.2 là hình vẽ thể hiện biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) I.

Fig.3 là hình vẽ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) II thể hiện số đếm cường độ tuyệt đối được vẽ đồ thị theo vị trí phản xạ 2θ .

Fig.4 là hình vẽ thể hiện biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) II.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khoảng chừng, trong vùng, xấp xỉ, hoặc gần. Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng cùng với khoảng trị số, khoảng đó được biến đổi để mở rộng các ranh giới trên và dưới các trị số được đặt ra. Nhìn chung, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả để sửa đổi trị số ở trên và dưới trị số đã nêu với biến thiên là 10%. Do đó, khoảng 50% sử dụng để chỉ trong khoảng 45%-55%. Các khoảng trị số được nêu trong bản mô tả bằng các điểm cuối bao gồm toàn bộ các số và phân số nằm trong phạm vi đó (ví dụ 1 đến 5 bao gồm 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,90, 4, và 5). Cũng cần phải hiểu rằng toàn bộ các số và phân số của chúng được cho được sửa đổi bởi thuật ngữ “khoảng.”

Thuật ngữ “sử dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phương pháp bất kỳ mà, trong thực hành thú y hợp lý cung cấp hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng theo sáng chế cho đối tượng cần được xử lý theo cách có hiệu quả trong việc phòng ngừa hoặc điều trị nhiễm ký sinh trùng. Ví dụ, hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng qua đường uống, đường tiêm, đường dưới da hoặc sử dụng khu trú. Việc sử dụng khu trú bao gồm, đặc biệt là các dung dịch sử dụng cho da (đổ hoặc thấm tại chỗ), thuốc xịt, dung dịch tắm, tắm vôi hoa sen, thuốc phun, thuốc bột, thuốc mỡ, dầu gội, kem v.v.. Các dung dịch sử dụng trên da dạng đồ có thể được thiết kế để cung cấp qua da hoặc để phân phối các hoạt chất trên bên ngoài của động vật.

Thuật ngữ “anhydrat” hoặc “dạng đa hình khan” hoặc “dạng tinh thể khan” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể không có nước liên kết trong mạng tinh thể. Tuy nhiên, các tinh thể có thể chứa một lượng vết nước hoặc dung môi khác không liên kết trong mạng tinh thể.

Liên quan đến afoxolaner, thuật ngữ “vô định hình” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trạng thái rắn, trong đó các phân tử afoxolaner có mặt trong cách thức bố trí rối loạn và không tạo thành một mạng tinh thể hoặc ô đơn vị có thể phân biệt được. Khi chiếu nhiễu xạ bột tia X, afoxolaner vô định hình không tạo ra pic tinh thể đặc trưng bất kỳ.

Thuật ngữ “độ tinh khiết hóa học” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mức độ chung của một sản phẩm mong muốn. Nếu hợp chất có mặt ở dạng chất đồng phân đối ảnh, “độ tinh khiết hóa học” như được sử dụng trong bản mô tả bao gồm cả hai dạng chất đồng phân đối ảnh trong tính toán mức độ tổng thể của sản phẩm mong muốn. Nếu một hợp chất có mặt ở dạng solvat, “độ tinh khiết hóa học” như được sử dụng trong bản mô tả sẽ bao gồm solvat trong tính toán mức độ tổng thể của sản phẩm mong muốn. Các tạp chất có thể ở dạng, ví dụ, sự có mặt của chất phản ứng không mong muốn, các chất trung gian trong quy trình, sản phẩm thoái hóa hoặc sản phẩm oxy hóa. Theo các phương án ưu tiên, độ tinh khiết hóa học là cao, tức là độ tinh khiết hóa học cao hơn 90%, đặc biệt là cao hơn 92,5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% và bao gồm 100%. độ tinh khiết có thể được đo bằng nhiều phương pháp, bao gồm phân tích HPLC.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng đủ hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) để diệt trừ hoặc giảm số lượng ký sinh trùng xâm nhập vào động vật. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hoạt chất đạt được hiệu quả ít nhất 70% chống lại ký sinh trùng đích. Theo các phương án khác, lượng hữu hiệu của dạng tinh thể theo sáng chế đạt được hiệu quả ít nhất 80%, hoặc ít nhất 90% chống lại sinh vật gây hại đích. Tốt hơn nếu, lượng hữu hiệu của dạng tinh thể theo sáng chế sẽ đạt được hiệu quả ít nhất 95%, ít nhất 98% hoặc 100% chống lại ký sinh trùng đích.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” và “đồng phân đối ảnh” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một phân tử không thể đặt chồng lên ảnh qua gương của nó và do đó có hoạt tính quang học, trong đó chất đồng phân đối ảnh quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực theo một hướng và hợp chất là ảnh qua gương của nó quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực, cùng mức độ, theo hướng ngược lại.

Thuật ngữ “lượng dư chất đồng phân đối ảnh” hoặc “e.e.” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự khác biệt giữa lượng của một chất đồng phân đối ảnh và lượng của chất đồng phân đối ảnh kia có mặt trong hỗn hợp sản phẩm. Trị số lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong mỗi ví dụ được đưa ra dưới đây cho thấy một lượng tương đối của mỗi chất đồng phân đối ảnh. Trị số này được định nghĩa là sự khác biệt giữa tỷ lệ phần trăm tương đối của hai chất đồng phân đối ảnh. Do đó, khi tỷ lệ phần trăm của chất đồng phân đối ảnh (S) của hợp chất theo sáng chế bằng 97,5% và tỷ lệ phần trăm của chất đồng phân đối

ảnh (R) bằng 2,5%, thì lượng dư chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh (S) bằng 95%.

Thuật ngữ “tinh khiết đồng phân đối ảnh” hoặc “độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đại lượng đo mức độ nhiều hơn của chất đồng phân đối ảnh hơn chất đồng phân đối ảnh kia trong hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Ví dụ, hỗn hợp chứa 99% chất đồng phân đối ảnh (S) và 1% chất đồng phân đối ảnh (R) có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh (S) 99%. Tốt hơn nếu tinh khiết đồng phân đối ảnh là độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh ít nhất 95% hoặc ít nhất 98%, tốt hơn nữa nếu ít nhất khoảng 99%. Theo một phương án khác, độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,90% đến 100%.

Thuật ngữ “được phân tách” được sử dụng trong bản mô tả, liên quan đến dạng trạng thái rắn của afoxolaner theo sáng chế tương ứng với dạng trạng thái rắn của afoxolaner được phân tách về mặt vật lý ra khỏi dung dịch mà nó được tạo thành.

Thuật ngữ “thể tích dung môi” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ thể tích dung môi, tính bằng L ở nhiệt độ môi trường, được sử dụng trong quá trình hòa tan 1kg vật liệu rắn. Ví dụ, 5 thể tích dung môi được sử dụng trong quy trình bắt đầu với 1kg nguyên liệu ban đầu sẽ bằng 5L dung môi.

Thuật ngữ “rượu alkyl mạch ngắn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một nhóm hydroxy, như etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, rượu isobutylic, rượu sec-butylic, rượu tbutylic, pentanol, exanol, etc; với các rượu alkyl mạch ngắn được ưu tiên bao gồm etanol, propanol và isopropanol; tốt hơn nhất nếu là etanol.

Thuật ngữ “dung môi béo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dung môi béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có chứa lên đến 9 nguyên tử cacbon. Các dung môi béo bao gồm các dung môi alkan, alken hoặc alkyn. Ví dụ không giới hạn về các dung môi béo bao gồm pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan, và các dung môi tương tự.

Thuật ngữ “dạng đa hình không solvat” hoặc “dạng tinh thể không solvat” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể không có dung môi liên kết trong mạng tinh

thể, ví dụ dạng đa hình khan. Tuy nhiên, các tinh thể có thể chứa lượng vết dung môi không liên kết trong mạng tinh thể.

Thuật ngữ “hoặc” như được sử dụng trong bản mô tả, và trừ khi có quy định khác, đề cập đến hoặc bao gồm và không bao gồm hoặc độc quyền. Ví dụ, một điều kiện A hoặc B được thỏa mãn bởi bất kỳ một trong những điều sau đây: A là đúng (hoặc có mặt) và B là sai (hoặc không có mặt), A là sai (hoặc không có mặt) và B là đúng (hoặc có mặt) và cả A và B đều đúng (hoặc có mặt).

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bất kỳ và toàn bộ các dung môi, chất pha loãng, hoặc tá dược dạng lỏng hoặc rắn khác, chất trợ giúp phân tán hoặc tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm đặc hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản, chất kết dính rắn, chất làm trơn và các chất tương tự, phù hợp với dạng phân liều cụ thể mong muốn. Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA 1990) liệt kê các chất mang khác nhau được sử dụng để chế biến dược phẩm và các phương pháp đã biết điều chế chúng. Ngoại trừ trong trường hợp môi trường chất mang thông thường không tương thích với hợp chất (Ia), như bằng cách tạo ra bất kỳ hiệu ứng sinh học không mong muốn nào hoặc tương tác một cách bất lợi với bất kỳ thành phần nào khác của dược phẩm, việc sử dụng nó được dự tính là trong phạm vi của sáng chế. Một số ví dụ về các vật liệu có thể đóng vai trò là chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; bột tragacan; malt; gelatin; talc; tá dược như bơ cacao và sáp cho thuốc đạn; dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu hương dương, dầu vừng; dầu ô liu; dầu ngô và dầu đậu tương; glycerin, este glycerin, glycol; như propylen glycol hoặc polyetylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch; chất đệm như magiê hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; rượu etylic, và dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất làm trơn tương thích không độc hại khác như natri lauryl sulfat và magiê stearat, cũng như chất tạo màu, chất giải phóng, tá dược bao, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và hương liệu, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm này, phụ theo đánh giá của nhà bào chế.

Thuật ngữ “dạng đa hình” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cấu trúc tinh thể khác nhau (các dạng solvat hóa hoặc không solvat hóa, trong đó một hợp chất có thể kết tinh).

Thuật ngữ “raxemic” hoặc “raxemat”, và các thuật ngữ tương tự khác được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ mol tương đương của (*S*)-afoxolaner và (*R*)-afoxolaner.

Thuật ngữ “mầm tinh thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc nhiều tinh thể của afoxolaner ở dạng tinh thể (ví dụ, dạng đa hình tinh thể I). Ví dụ, nếu muốn tạo ra dạng đa hình (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I, mầm tinh thể được sử dụng để tăng cường quá trình kết tinh có thể là tinh thể của dạng đa hình tinh thể I (*S*)-afoxolaner. Thuật ngữ “mầm tinh thể” hoặc “tạo mầm tinh thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc nhiều tinh thể afoxolaner (ví dụ, dạng đa hình tinh thể I) vào môi trường (bao gồm, nhưng không giới hạn ở ví dụ, dung dịch, hỗn hợp, hỗn dịch, hoặc phân tán) do đó dẫn đến sự hình thành nhiều hơn cùng tinh thể afoxolaner (ví dụ, dạng đa hình tinh thể I).

Thuật ngữ “solvat”, “dạng đa hình solvat” hoặc “solvat dạng tinh thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể có solvat gắn kết trong mạng tinh thể.

Thuật ngữ “dạng tinh thể hầu như tinh khiết”, trừ khi được quy định khác được hiểu là một chất không có dạng tinh thể khác, hoặc dạng vô định hình, với số lượng có thể phát hiện được bằng các phương pháp phân tích điển hình như nhiễu xạ bột tia X và/hoặc hấp thụ hồng ngoại trạng thái rắn tức là chứa ít hơn 10% các dạng tinh thể khác. Tốt hơn nếu, có ít hơn 5%, tốt hơn nữa nếu có ít hơn 2%, và còn tốt hơn nữa nếu ít hơn 1% bất kỳ dạng tinh thể nào khác, hoặc vô định hình dạng, của hợp chất hiện tại.

Khi được sử dụng để tham chiếu đến giản đồ nhiễu xạ, phổ hoặc dữ liệu được trình bày trong đồ thị, thuật ngữ “hầu như tương tự” có nghĩa là giản đồ nhiễu xạ, phổ hoặc dữ liệu đó được trình bày trong đồ thị bao gồm toàn bộ giản đồ nhiễu xạ, phổ hoặc dữ liệu đó được trình bày trong đồ thị mà có thể thay đổi trong ranh giới chấp nhận được của thử nghiệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ranh giới thử nghiệm như vậy sẽ thay đổi phụ thuộc vào loại giản đồ nhiễu xạ, phổ hoặc dữ liệu đối tượng được trình bày trong đồ thị, tuy nhiên sẽ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” hoặc “quá trình điều trị” được dụng trong bản mô tả để chỉ việc ứng dụng hoặc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế cho động vật đã nhiễm ký sinh trùng để tiêu diệt ký sinh trùng hoặc giảm số lượng ký sinh trùng xâm nhập vào động vật đang điều trị. Cần lưu ý rằng các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa ký sinh trùng.

Cần lưu ý rằng trong phần mô tả này và đặc biệt là trong bộ yêu cầu bảo hộ hoặc các đoạn mô tả, các thuật ngữ như “chứa”, “có chứa”, “có” và các thuật ngữ tương tự có nghĩa như được quy định trong luật sáng chế Mỹ; ví dụ, các từ này có thể có nghĩa “bao gồm”, “gồm”, “gồm có”, và các từ tương tự; và rằng các thuật ngữ chẳng hạn như “chủ yếu bao gồm” và “chủ yếu gồm” có nghĩa như được quy định trong luật sáng chế Mỹ, ví dụ, các từ này cho phép có mặt thành phần không được kể tên cụ thể, nhưng loại trừ các thành phần đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc các thành phần ảnh hưởng đến đặc điểm cơ bản hoặc hoặc tính mới của sáng chế.

Như được mô tả trong tài liệu này, hợp chất có công thức (Ia) có thể là dạng tinh thể có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều dạng đa hình, bao gồm các dạng solvat. Nhìn chung, các dạng đa hình (theo cách khác đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này là dạng đa hình, dạng đa hình hoặc dạng tinh thể) khác nhau về mẫu nhiễu xạ bột tia X, các đặc tính quang phổ, hóa lý và dược động học, cũng như tính ổn định nhiệt động học của chúng. Ngoài ra, dạng đa hình có thể biểu thị các đặc tính vật lý khác nhau như hình dạng tinh thể, độ ổn định hóa học, tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng như đã biết đối với dạng đa hình. Theo đó, một dạng đa hình cụ thể có thể là dạng phù hợp nhất cho ứng dụng nhất định, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sử dụng cho một dạng sử dụng nhất định như hỗn dịch, thuốc mỡ, viên nén hoặc viên nang, hoặc hoặc trong sản xuất một dạng thuốc có đặc tính dược động học được ưu tiên.

Phụ thuộc vào mục đích sử dụng của (S)-afloxolaner ở dạng rắn, việc xem xét xử lý có thể ủng hộ lựa chọn một dạng trạng thái rắn cụ thể hoặc kết hợp cụ thể của các dạng trạng thái rắn đó. Việc sử dụng dạng tinh thể được solvat hóa, thay cho dạng tinh thể I hoặc dạng tinh thể II trong dược phẩm, giảm được bước xử lý, cụ thể là bước khử solvat, cho các quy trình mà nếu không sẽ phải thực hiện bước khử solvat dạng tinh thể được solvat hóa. Tuy nhiên, trong lĩnh vực dược phẩm hoặc thú y, một số dung môi không được phép vượt quá ngưỡng do lo ngại độc tính và phải được loại bỏ để sử dụng trong

các sản phẩm sử dụng cho người hoặc động vật. Theo đó, việc sử dụng một số solvat nhất định là không thể trong các lĩnh vực này. Hơn nữa, rất khó để loại bỏ dung môi từ các dạng tinh thể của hợp chất, trong đó dung môi là một phần của mạng tinh thể. Khi có thể tạo ra một hợp chất dạng tinh thể rắn không solvat hóa, thì có thể loại bỏ bước khử solvat, tạo ra quy trình sản xuất hợp chất được cải thiện. Ví dụ, nếu dạng tinh thể I hoặc dạng tinh thể II được kết tinh trực tiếp từ một dung môi thích hợp mà không can thiệp vào việc chuẩn bị và bước khử solvat của dạng tinh thể được solvat hóa trung gian thì tiết kiệm đáng kể chi phí và đạt được quy trình hiệu quả hơn. Ví dụ, xem, E. Shefter and T. Higuchi, đã đo tỷ lệ hòa tan tương đối của một số dạng tinh thể đã solvat hóa và không solvat hóa của các dược phẩm quan trọng, J. Pharm. Sci., 52 (8), (1963), 781-91. Trong trường hợp hợp chất có công thức (Ia) được trình bày dưới đây, nhận thấy rằng sự kết tinh của hợp chất từ các dung môi quá trình chung, bao gồm các dung môi thơm như toluen và các dung môi tương tự, dẫn đến sự phân tách hợp chất dưới dạng solvat và phân tách hợp chất dưới dạng không solvat của hợp chất có công thức (Ia) là rất khó. Tuy nhiên, solvat không thể được sử dụng trực tiếp trong các ứng dụng dược phẩm hoặc thú y mà không làm giảm đáng kể lượng dung môi, điều này không khả thi về mặt thương mại. Do đó, việc phát hiện dạng tinh thể I và dạng tinh thể II không solvat hóa của hợp chất có công thức (Ia) thể hiện sự cải thiện đáng kể trong việc phát triển dược phẩm diệt ký sinh trùng để điều trị hoặc phòng ngừa ký sinh trùng ở động vật.

Theo một phương án khác của sáng chế, các solvat, bao gồm các hydrat, có một số thay đổi về tỷ lệ mol chính xác của các thành phần của chúng phụ thuộc vào nhiều điều kiện như được hiểu đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, tỷ lệ mol của các thành phần trong solvat cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thông tin về số lượng tương đối chung của các thành phần của solvat và trong nhiều trường hợp, tỷ lệ mol có thể thay đổi khoảng cộng trừ 20% so với phạm vi đã nêu. Ví dụ, tỷ lệ mol 1:1 được hiểu là bao gồm tỷ lệ 1:0,8 cũng như 1:1,2 cũng như toàn bộ các tỷ lệ riêng lẻ ở giữa.

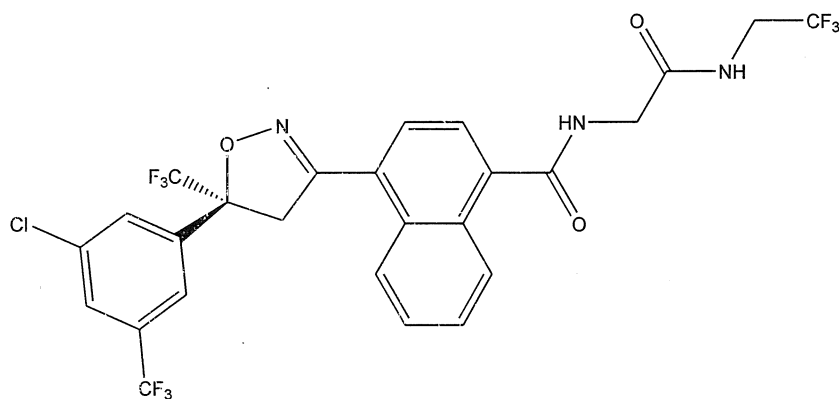
Sáng chế đề cập đến S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I hầu như không có dung môi hữu cơ liên kết, và không có nước liên kết, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và/hoặc biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) như được mô tả ở ví dụ 3.

Sáng chế cũng đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II hầu như không có dung môi hữu cơ liên kết, và không có nước liên kết, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và/hoặc biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) như được mô tả ở ví dụ 3.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II, hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm bước kết tinh hợp chất này từ hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi béo và đồng dung môi.

Các phương án của sáng chế như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế bao gồm các phương án như được mô tả sau đây.

1. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể I,



(Ia)

trong đó khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $15,42^\circ$, $15,80^\circ$, $16,07^\circ$, $17,65^\circ$, $20,16^\circ$, $22,15^\circ$, $23,68^\circ$, $26,52^\circ$, và $28,13^\circ$ ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

2. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $20,16^\circ$, và $22,15^\circ$ ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

3. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

4. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có một pic ở nhiệt độ khoảng 146°C , và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 143°C , được đo ở tốc độ gia nhiệt bằng $5^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

5. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có nhiệt nóng chảy ở khoảng $61,7 \text{ J/g}$.

6. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.2.

7. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó dạng tinh thể này được phân tách.

8. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó dạng tinh thể này là không được solvat hóa.

9. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này là hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh.

10. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 95%.

11. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 98%.

12. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 99%.

13. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 98,00% đến 99,00%.

14. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 99,95%.

15. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 100%.

16. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học khoảng 99,90%.

17. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 98,0 đến 99,0%.

18. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,0 đến 100%.

19. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 18, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 99,95% và độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,0 đến 100%.

20. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học khoảng 99,90% và độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh khoảng 99,90%.

21. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 20, trong đó hợp chất này ở dạng tinh thể hầu như tinh khiết.

22. Hợp chất (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể tương đương sinh học với hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 21.

23. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22, và ít nhất một tá dược được dùng.

24. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) nêu trên là hỗn hợp với một hoặc nhiều dạng đa hình phân biệt của, hoặc dạng vô định hình của hợp chất có công thức (Ia).

25. Dược phẩm theo phương án 24, trong đó dạng đa hình phân biệt nêu trên là dạng tinh thể II.

26. Dược phẩm theo phương án 24, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) nêu trên là trong hỗn hợp với hợp chất có công thức (Ia) ở dạng vô định hình.

27. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 26, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ở lượng ít nhất khoảng 50,0% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

28. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 27, trong đó dược phẩm này chứa khối lượng hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ở lượng ít nhất khoảng 70%, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

29. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ở lượng ít nhất khoảng 80% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

30. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 29, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ở lượng ít nhất khoảng 90% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

31. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 to 28, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ít nhất khoảng 95% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

32. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 31, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 1 ở

lượng ít nhất khoảng 99,0% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

33. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22, bao gồm các bước: (a) gia nhiệt hỗn hợp solvat toluen của (*S*)-afoxolaner trong dung môi, trong đó dung môi này là axetonitril, etyl axetat, dung môi béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng (ví dụ pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan và các dung môi tương tự) hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của chúng, cho đến khi hòa tan; (b) tùy ý bổ sung đồng dung môi; (c) giảm nhiệt độ của hệ dung môi này để gây ra quá trình hình thành nhân; (d) duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ bắt đầu quá trình hình thành nhân; và (e) phân tách hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) được lắng như vậy.

34. Quy trình theo phương án 33, trong đó đồng dung môi này là isobutyl keton hoặc axeton.

35. Quy trình theo phương án 33, trong đó dung môi béo này là dung môi alkan C₁-C₈ mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

36. Quy trình theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 35, trong đó rượu này là rượu alkyl mạch ngắn.

37. Quy trình theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 36, trong đó rượu này là etanol.

38. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 37, trong đó dung môi này là hỗn hợp chứa etanol và xyclohexan.

39. Quy trình theo phương án 38, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 10:90 đến khoảng 99:1 (thể tích/thể tích).

40. Quy trình theo phương án 38, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 1:99 đến 25:75 (thể tích/thể tích).

41. Quy trình theo phương án 38, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 3:97 đến 10:90 (thể tích/thể tích).

42. Quy trình theo theo phương án 38, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 5:95 đến 10:90 (thể tích/thể tích).

43. Quy trình theo theo phương án 38, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan ở khoảng 8:92 (thể tích/thể tích).

44. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 43, bao gồm bước tạo mầm tinh thể bằng (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I tinh khiết đồng phân đối ảnh.

45. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 44, trong đó bước gia nhiệt là bước gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

46. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 45, trong đó bước giảm nhiệt độ là bước giảm nhiệt độ đến nhiệt độ ở khoảng 10°C hoặc nhỏ hơn.

47. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 46, trong đó bước giảm nhiệt độ là bước giảm nhiệt độ đến nhiệt độ ở khoảng 5°C hoặc nhỏ hơn.

48. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 47, trong đó giảm nhiệt độ là ở tốc độ ở khoảng 3°C/giờ.

49. Quy trình điều chế (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I theo phương án 1, bao gồm các bước: (a) gia nhiệt hỗn hợp solvat toluen của (S)-afoxolaner có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh $\geq 97\%$ trong dung môi, trong đó dung môi này là axetonitril, etyl axetat, dung môi alkan mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của chúng, cho đến khi hòa tan; (b) tùy ý bổ sung đồng dung môi; (c) giảm nhiệt độ của hệ dung môi này để gây ra quá trình hình thành nhân; (d) duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ bắt đầu quá trình hình thành nhân; và (e) phân tách (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I được lắng như vậy.

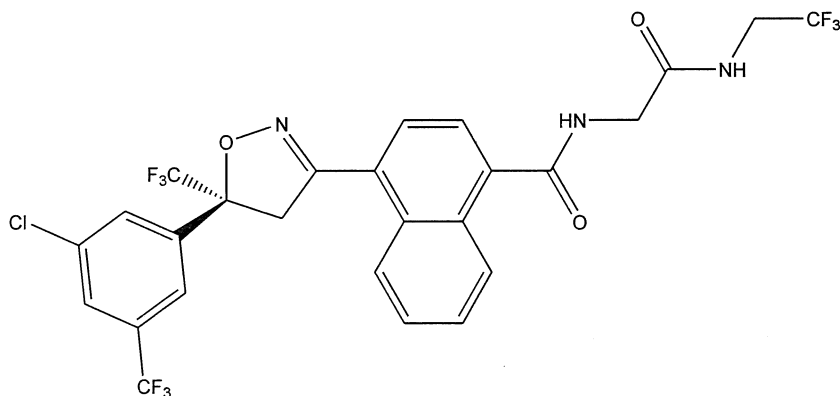
50. Quy trình theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 49, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) được phân tách là được làm giàu chất đồng phân đối ảnh bằng (S)-afoxolaner.

51. Hợp chất (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể được điều chế bằng quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 50.

52. Hợp chất (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể như được bộc lộ trong ví dụ bất kỳ.

53. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa hoặc phá hoại của ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu của (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 52 hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 32.

54. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể II,



(Ia)

trong đó khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $18,71^\circ$, $19,33^\circ$, $20,24^\circ$, $21,65^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ và $29,00^\circ$ ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

55. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 54, trong đó khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ ở $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

56. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 54 hoặc 55, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.3.

57. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 56, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có một pic ở nhiệt độ khoảng 149°C , và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 146°C , được đo ở tốc độ gia nhiệt bằng 5°C/phút .

58. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 57, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có nhiệt nóng chảy khoảng $65,7 \text{ J/g}$.

59. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 58, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.4.

60. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 59, trong đó dạng tinh thể này được phân tách.

61. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 60, trong đó dạng tinh thể là không được solvat hóa.

62. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 61, trong đó hợp chất này là hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh.

63. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 62, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 95%.

64. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 63, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 98%.

65. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 64, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 99%.

66. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 65, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 98,00% đến 99,00%.

67. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 66, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 99,95%.

68. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 67, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 100%.

69. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 68, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học khoảng 99,90%.

70. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 69, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 98,0 đến 99,0%.

71. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 70, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,0 đến 100%.

72. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 70, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 99,95% và độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,0 đến 100%.

73. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 72, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học khoảng 99,90% và độ tinh khiết quang học khoảng 99,90%.

74. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 73), ở dạng tinh thể hầu như tinh khiết.

75. Hợp chất (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể tương đương sinh học với hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 74.

76. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 75), và ít nhất một tá dược được dùng.

77. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 76, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) nêu trên là ở dạng hỗn hợp với một hoặc nhiều dạng đa hình phân biệt của, hoặc hợp dạng vô định hình của hợp chất ở dạng tinh thể công thức (Ia).

78. Dược phẩm theo phương án 77, trong đó dạng đa hình phân biệt nêu trên là dạng tinh thể I.

79. Dược phẩm theo phương án 77, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) nêu trên là ở dạng hỗn hợp với hợp chất có công thức (Ia) ở dạng vô định hình.

80. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 79, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 với lượng ít nhất 50,0% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

81. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 80, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 ở lượng ít nhất khoảng 70% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

82. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 81, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 ở lượng ít nhất khoảng 80% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

83. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 80, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 ở lượng ít nhất khoảng 90% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

84. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 83, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 ở lượng ít nhất khoảng 95% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

85. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 84, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 53 ở lượng ít nhất 99,0% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

86. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo phương án 54), quy trình này bao gồm các bước: (a) gia nhiệt hỗn hợp solvat toluen của (S)-afoxolaner trong dung môi, trong đó dung môi này là axetonitril, etyl axetat, dung môi béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng (ví dụ pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan và các dung môi tương tự) hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của chúng, cho đến khi hòa tan; (b) tùy ý bổ sung đồng dung môi; (c) giảm nhiệt độ của hệ dung môi

này để gây ra quá trình hình thành nhân; (d) duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ bắt đầu quá trình hình thành nhân; và (e) phân tách hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) được lắng như vậy.

87. Quy trình theo phương án 86, trong đó đồng dung môi là isobutyl keton hoặc axeton.

88. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 87, trong đó rượu này là etanol.

89. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 88, trong đó dung môi này là hỗn hợp chứa etanol và xyclohexan.

90. Quy trình theo phương án 89, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 15:85 đến 99:1 (thể tích/thể tích).

91. Quy trình theo phương án 89, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 1:99 đến 25:75 (thể tích/thể tích).

92. Quy trình theo phương án 89, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 3:97 đến 10:90 (thể tích/thể tích).

93. Quy trình theo phương án 89, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 5:95 đến 10:90 (thể tích/thể tích).

94. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 89 đến 91, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan ở khoảng 15:85 (thể tích/thể tích).

95. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 94, bao gồm bước tạo mầm tinh thể bằng (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II tinh khiết đồng phân đối ảnh.

96. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 95, trong đó bước gia nhiệt là bước gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

97. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 96, trong đó giảm nhiệt độ đến nhiệt độ ở khoảng 10°C hoặc nhỏ hơn.

98. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 97, trong đó bước giảm nhiệt độ là bước giảm nhiệt độ đến nhiệt độ ở khoảng 5°C hoặc nhỏ hơn.

99. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 98, trong đó giảm nhiệt độ là ở tốc độ ở khoảng $3^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$.

100. Quy trình điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II theo phương án 54, quy trình này bao gồm các bước (a) gia nhiệt hỗn hợp solvat toluen của (*S*)-afoxolaner có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 97% đến 100% trong dung môi, trong đó dung môi này là axetonitril, etyl axetat, alkan mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của chúng, cho đến khi hòa tan; (b) tùy ý bổ sung đồng dung môi; (c) giảm nhiệt độ của hệ dung môi này để gây ra quá trình hình thành nhân; (d) duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ bắt đầu quá trình hình thành nhân; và (e) phân tách (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II được lắng như vậy.

101. Hợp chất (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể được điều chế bằng quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 86 đến 100.

102. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa hoặc phá hoại của ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất công thức (Ia) ở dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 75 hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 76 đến 85.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều pic đặc trưng được biểu thị theo góc 2-theta (2θ) $\pm 0,2$ như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I có ít nhất bảy pic đặc trưng được biểu thị theo góc 2-theta (2θ) $\pm 0,2$ ở một hoặc nhiều vị trí như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I có đường thu nhiệt như được mô tả trong các ví dụ và thể hiện trên Fig.2. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I kết hợp với (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II và/hoặc (*S*)-afoxolaner vô định hình.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm diệt sinh vật gây hại hoặc ký sinh trùng chứa chỉ (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, và chất mang hoặc chất pha loãng nông dụng hoặc được dụng, trong đó ít nhất 80% (*S*)-afoxolaner ở dạng rắn là dạng tinh thể I.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều pic đặc trưng được biểu thị theo góc 2-theta (2θ) $\pm$ 0,2 như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II có ít nhất bảy pic đặc trưng được biểu thị theo góc 2-theta (2θ) $\pm$ 0,2 ở một hoặc nhiều vị trí như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II có đường thu nhiệt như được mô tả trong các ví dụ và thể hiện trên Fig.4.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II kết hợp với (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc (*S*)-afoxolaner vô định hình.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm diệt sinh vật gây hại hoặc ký sinh trùng chứa chỉ (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng hoặc nông dụng, trong đó ít nhất 80% (*S*)-afoxolaner ở dạng rắn là dạng tinh thể II.

Theo các phương án khác, dạng đa hình có thể chứa các tạp chất. Ví dụ không mang tính giới hạn về các tạp chất là các phân tử hữu cơ và vô cơ còn lại như dung môi, nước hoặc muối. Theo một phương án, dạng đa hình chứa tổng lượng tạp chất ít hơn 10% khối lượng.

Theo một phương án khác, dạng đa hình chứa tổng lượng tạp chất ít hơn 5%, ít hơn 4%, ít hơn 3%, ít hơn 2% khối lượng. Theo một phương án khác, dạng đa hình chứa tổng lượng tạp chất ít hơn 1 % khối lượng. Theo một phương án khác, dạng đa hình hầu như không chứa các tạp chất.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I, trong đó ít nhất 90% dạng rắn là dạng tinh thể I.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể, trong đó ít nhất 80% dạng rắn là solvat toluen ở dạng tinh thể.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến *S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II, trong đó ít nhất 90% dạng rắn là ở dạng tinh thể II.

Theo một phương án cụ thể, dạng đa hình tinh thể I là ở dạng tinh thể hầu như tinh khiết.

Theo một phương án khác, dạng đa hình tinh thể I có các dạng tinh thể khác ít hơn 10%. Tốt hơn nếu, có ít hơn 5%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 2%, và còn tốt hơn nữa nếu ít hơn 1% dạng tinh thể, hoặc dạng vô định hình, khác bất kỳ của hợp chất.

Tương tự, theo một phương án cụ thể, dạng đa hình tinh thể II là dạng tinh thể hầu như tinh khiết. Theo một phương án khác, dạng đa hình tinh thể II có các dạng tinh thể khác với lượng ít hơn 10%. Tốt hơn nếu, có ít hơn 5%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 2%, và còn tốt hơn nữa nếu ít hơn 1% dạng tinh thể, hoặc vô định hình dạng, bất kỳ khác của hợp chất.

Theo một phương án, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh (*S*)-afoxolaner từ kết hợp của dung môi rượu mạch ngắn và dung môi béo theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất từ dung môi alkyl este hoặc dung môi hỗn hợp chứa dung môi alkyl este. Các dung môi alkyl este bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung môi alkyl axetat như etyl axetat, isopropyl axetat, metyl axetat, và các dung môi tương tự.

Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất từ dung môi nitril hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi nitril. Dung môi nitril bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axetonitril. Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất từ kết hợp của dung môi béo và dung môi alkyleste. Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất từ nitril dung môi bao gồm axetonitril.

Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II có thể được kết tinh từ nước, etanol, isopropanol, metanol, toluen, diclometan, hexan, xyclohexan, diisopropylete hoặc clobutan, hoặc hỗn hợp của chúng. Các dung môi béo là hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng, bậc một, bậc hai hoặc bậc ba và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan, và các dung môi tương tự. Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh (*S*)-afoxolaner từ kết hợp dung môi của dung môi rượu mạch ngắn và dung môi

xycloalkyl. Theo một phương án khác, (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh (S)-afoxolaner từ kết hợp dung môi của dung môi alkyleste và dung môi béo. Theo một phương án khác, (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và/hoặc ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng cách kết tinh (S)-afoxolaner từ kết hợp dung môi của dung môi nitril và dung môi béo.

Theo một phương án của quy trình, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo này nằm trong khoảng từ 1:99 (thể tích/thể tích) đến 25:75 (thể tích/thể tích), rượu mạch ngắn so với dung môi béo. Theo một phương án khác, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo nằm trong khoảng từ 2:98 (thể tích/thể tích) đến 20:80 (thể tích/thể tích). Theo một phương án khác, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo nằm trong khoảng từ 4:96 đến 15:85. Theo một phương án khác, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo nằm trong khoảng từ 5:95 đến 10:90. Theo một phương án, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo khoảng 6:94 (thể tích/thể tích). Theo một phương án khác, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo khoảng 7:93 (thể tích/thể tích). Theo một phương án khác, tỷ lệ của dung môi rượu mạch ngắn so với dung môi béo khoảng 8:92 (thể tích/thể tích).

Tổng thể tích dung môi có thể được thay đổi trong quy trình. Tuy nhiên, khi sử dụng quá nhiều dung môi có thể ảnh hưởng đến hiệu suất của quy trình. Ngược lại, sử dụng quá ít dung môi có thể cho sản phẩm có chất lượng kém vì có nhiều khả năng xảy ra quá trình đồng kết tinh của dạng rắn thay thế hoặc tạp chất. Theo một phương án có thể sử dụng trong khoảng từ 7 thể tích đến 30 thể tích tổng dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi. Theo một phương án khác, có thể sử dụng trong khoảng từ 10 thể tích đến 25 thể tích của tổng dung môi hoặc dung môi hỗn hợp trong quá trình kết tinh. Theo một phương án khác, có thể sử dụng trong khoảng từ 12 thể tích đến 20 thể tích dung môi hoặc dung môi hỗn hợp. Theo các phương án khác, có thể sử dụng trong khoảng từ 12 thể tích đến 18 thể tích, trong khoảng từ 13 thể tích đến 17 thể tích hoặc trong khoảng từ 14 thể tích đến 16 thể tích. Theo một phương án, có thể sử dụng trong khoảng từ 15 thể tích tổng dung môi hoặc dung môi hỗn hợp để kết tinh (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I hoặc dạng tinh thể II.

Nguồn của (*S*)-afoxolaner có thể là (*S*)-afoxolaner vô định hình hoặc dạng rắn khác của hợp chất. Theo cách khác, có thể sử dụng dung dịch của (*S*)-afoxolaner trong dung môi khác. Theo một phương án, độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của (*S*)-afoxolaner được sử dụng trong quy trình là ít nhất khoảng 90% (ví dụ tỷ lệ 90:10, chất đồng phân đối ảnh (*S*) so với chất đồng phân đối ảnh (*R*)). Theo một phương án khác, độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của (*S*)-afoxolaner là ít nhất khoảng 95%. Tốt hơn nữa, độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh (*S*)-afoxolaner được sử dụng trong quy trình là ít nhất khoảng 98%. Theo một phương án, (*S*)-afoxolaner được hòa tan trong dung môi thích hợp ở nồng độ, trong đó hỗn hợp này là hỗn dịch ở nhiệt độ môi trường hoặc nhỏ hơn và là dung dịch ở nhiệt độ nâng cao và sau đó được làm lạnh từ từ để tạo kết tinh từ dung môi này. Theo một phương án khác, (*S*)-afoxolaner được hòa tan trong dung môi, trong đó mà nó tan khá tốt và sau đó dung môi thứ hai trong đó hợp chất là rất không tan được cho vào từ từ để gây ra quá trình kết tinh.

Tùy ý, có thể bổ sung mầm kết tinh vào để trợ giúp quá trình kết tinh. Mầm kết tinh nên được làm giàu chất đồng phân đối ảnh mong muốn để hướng quá trình kết tinh tạo thành chất đồng phân đối ảnh đó. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh của mầm có thể là giống hoặc khác với dung dịch afoxolaner mà nó được cho vào, nhưng tốt hơn nếu có lượng dư chất đồng phân đối ảnh cao, ví dụ ít nhất 90% ee, hoặc cao hơn. Tương tự, mầm có thể là hợp chất raxemic mong muốn để hướng quá trình kết tinh thành hợp chất raxemic đó.

Theo một phương án của sáng chế, mầm tinh thể có thể được bổ sung để gây ra quá trình kết tinh của (*S*)-afoxolaner. Lượng mầm tinh thể của (*S*)-afoxolaner được bổ sung vào sao cho nó vượt qua lượng bão hòa trong dung môi này được sử dụng sao cho có mặt mầm tinh thể không hòa tan trong dung dịch này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nhiệt độ cho mầm tinh thể sẽ phụ thuộc vào dung môi được sử dụng, và nếu hỗn hợp dung môi được sử dụng, nó sẽ phụ thuộc vào tỷ lệ của dung môi. Theo một phương án, trong đó hỗn hợp dung môi chứa dung môi béo và dung môi rượu mạch ngắn được sử dụng, bước bổ sung mầm tinh thể có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C. Theo một phương án khác, bước bổ sung mầm tinh thể có thể được thực hiện ở nhiệt độ vào nằm trong khoảng từ 52°C đến 58°C. Theo một phương án khác, bước bổ sung mầm tinh thể có thể được thực hiện ở nhiệt độ

vào nằm trong khoảng từ 53°C đến 57°C. Theo một phương án khác, bước tạo mầm tinh thể có thể được thực hiện ở 55°C.

Hỗn hợp này được để ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 65°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C hoặc nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C. Theo một phương án, hỗn hợp sau khi cho mầm tinh thể được làm quá bão hòa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 45°C và làm quá bão hòa và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến khoảng 60°C và làm quá bão hòa tiếp trước khi làm lạnh để phân tách thêm sản phẩm được kết tinh. Chu trình này có thể được lặp lại. Chu trình gia nhiệt/làm lạnh có thể được áp dụng để tăng kích thước của tinh thể tạo ra; tuy nhiên, không nhất thiết phải thực hiện quá trình này. Theo một phương án, hỗn hợp này được để kết tinh quá bão hòa ở nhiệt độ mong muốn trong ít nhất khoảng 15 phút. Theo các phương án khác, hỗn hợp này được để kết tinh quá bão hòa trong ít nhất khoảng 30 phút hoặc ít nhất khoảng 1 giờ. Theo các phương án khác, hỗn hợp này được để kết tinh quá bão hòa ở nhiệt độ mong muốn trong ít nhất khoảng 2 giờ, ít nhất khoảng 3 giờ, hoặc lâu hơn. Khoảng thời gian làm quá bão hòa có thể ảnh hưởng đến hiệu suất quy trình nếu thời gian quá bão hòa không đủ để đạt được độ hòa tan cân bằng ở nhiệt độ quá bão hòa ; tuy nhiên, miễn là hỗn hợp này ổn định trong suốt quá trình quá bão hòa không phải là yếu tố quyết định và hỗn hợp này có thể được ở nhiệt độ quá bão hòa trong lâu hơn. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm quá bão hòa ở nhiệt độ mong muốn trong nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 27 giờ. Sau đó, hỗn hợp đã kết tinh được làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 20°C và làm quá bão hòa trước khi phân tách tinh thể bằng cách lọc hoặc ly tâm. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C. Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 15°C hoặc nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C. Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C hoặc nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C và làm quá bão hòa trong thời gian đủ dài trước khi phân tách tinh thể.

Hỗn hợp đã được làm lạnh được làm quá bão hòa trong đủ dài trước khi phân tách. Khoảng thời gian quá bão hòa trước khi phân tách có thể được thay đổi mà không có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm lạnh ít nhất khoảng 15 phút. Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm quá bão hòa trong ít

nhất khoảng 30 phút hoặc ít nhất khoảng 1 giờ trước khi phân tách. Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm quá bão hòa trong ít nhất khoảng 2 giờ, ít nhất khoảng 3 giờ, ít nhất khoảng 4 giờ, ít nhất khoảng 5 giờ, hoặc lâu hơn. Theo các phương án khác, hỗn hợp này có thể được làm quá bão hòa trong ít nhất khoảng 10 giờ, ít nhất khoảng 15 giờ, ít nhất khoảng 20 giờ hoặc ít nhất khoảng 24 giờ, hoặc lâu hơn.

Theo một phương án khác của sáng chế, tinh thể có thể được thu gom bằng cách lọc hoặc ly tâm và tùy ý được rửa để loại bỏ etanol dư. Nếu muốn, cũng có thể thực hiện quá trình sấy. Cần phải lựa chọn điều kiện sấy thích hợp để tránh làm nóng chảy hợp chất có công thức (Ia). Ví dụ, cần phải tránh gia nhiệt quá mức trong quá trình sấy.

Sáng chế cũng đề cập đến (S)-afoxolaner tinh khiết đồng phân đối ảnh ở dạng tinh thể. Dạng tinh thể này có thể được bền hơn, dễ xử lý và bảo quản hơn, và dễ dàng tinh chế và dễ tổng hợp hơn theo cách tái sản xuất.

Theo một khía cạnh, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (Ia), ví dụ dạng đa hình tinh thể I, hoặc dạng đa hình tinh thể II, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Ví dụ, theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa dạng đa hình tinh thể I, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dạng đa hình tinh thể II và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp của dạng đa hình tinh thể I và dạng đa hình tinh thể II và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm dược phẩm cho động vật, ví dụ, động vật có vú, chúng có thể được cấp nguyên dạng hoặc dung dịch dược phẩm chứa, ví dụ, trong khoảng từ 0,1% đến 99,9% (khối lượng/khối lượng) (tốt hơn nữa nếu, trong khoảng từ 0,5 đến 90%) hoạt chất kết hợp với chất mang dược dụng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa trong khoảng từ 0,5% đến 50% (khối lượng/khối lượng), trong khoảng từ 0,5% đến 25% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng tinh thể I, dạng tinh thể II hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, dược phẩm chứa trong khoảng từ 0,5% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc trong khoảng từ 0,5% đến 10% (khối lượng/khối lượng) dưới dạng tinh thể I, dạng tinh thể II hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án khác, dược

phẩm chứa trong khoảng từ 0,1% đến 5% (khối lượng/khối lượng) hoặc trong khoảng từ 0,1% đến 2,5% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng tinh thể I, dạng tinh thể II hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng hoặc hỗn hợp của tinh thể (ví dụ dạng tinh thể I và dạng tinh thể II) và hợp chất có công thức (Ia) không ở dạng tinh thể mà có thể có lợi thế đặc biệt trong các dược phẩm giải phóng kéo dài. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp của các sản phẩm hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia).

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) chứa hỗn hợp của các dạng tinh thể (ví dụ dạng tinh thể I và dạng tinh thể II) và dạng không tinh thể. Ví dụ, % độ kết tinh của hợp chất có công thức (Ia) có thể là ít nhất khoảng 10%, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 20% (khối lượng) tổng hợp chất có công thức (Ia), tốt hơn nếu ở lượng ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60% (khối lượng) tổng hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án % độ kết tinh của hợp chất có công thức (Ia) có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 70%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 30% đến 50% (khối lượng), tổng hợp chất có công thức (Ia).

Các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả có thể được kết hợp với chất mang dược phẩm được dụng theo các kỹ thuật pha chế dược phẩm thông thường. Hơn nữa, chất mang có thể là nhiều loại chất khác nhau phụ thuộc vào dạng dược phẩm sử dụng mong muốn, ví dụ uống (ví dụ viên nén, viên nang hoặc viên nhai mềm) hoặc tiêm (bao gồm tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền). Để bào chế các dược phẩm dạng phân liều sử dụng qua đường miệng, môi trường dược thông thường bất kỳ cũng có thể được sử dụng. Các môi trường dược phẩm thông thường bao gồm, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu, chất hoạt động bề mặt, dung môi, chất kết dính, chất làm ẩm, và các chất tương tự trong trường hợp dược phẩm chất lỏng uống (như, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương và cồn thuốc ngọt); sol khí; hoặc các chất mang như tinh bột (ví dụ tinh bột ngô), các đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính (ví dụ povidon, polyetylen glycol rắn, và các chất tương tự), các tá dược rã và các chất tương tự, trong trường hợp dược phẩm rắn sử dụng qua đường miệng (như, bột, viên nang, viên nén và viên nhai mềm).

Chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt và chất làm trơn, ví dụ như natri lauryl sulfat, và magiê stearat, cũng như chất tạo màu, tác nhân giải phóng, tá dược bao, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và hương liệu, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm. Ví dụ về các chất chống oxy hóa được dùng bao gồm: chất chống oxy hóa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydr°Clorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và các chất tương tự; các chất chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxylanisol butyl hóa (BHA:butylated hydroxylanisole), hydroxytoluen butyl hóa (BHT:butylated hydroxytoluene), lecithin, propyl gallat, tocopherol, và các chất tương tự; và chất chelat hóa kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA:ethylenediamine tetraacetic acid), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các chất tương tự.

Ví dụ về các chất hoạt động bề mặt thích hợp cho dược phẩm bao gồm glyxeryl monooleat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat (Span® 20), rượu polyvinyllic, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, *d*- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), natri lauryl sulfat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit (ví dụ poloxame như LUTROL® F87 và các chất tương tự), dẫn xuất của dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor® EL), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 40 (Cremophor® RH 40), dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 60 (Cremophor® RH60); propylen glycol monolaurat (LAUROGLYCOL®); glyxerit este bao gồm glyxerol caprylat/caprat (CAPMUL® MCM), glyxerit được polyglycol hóa (GELUCIRE®), PEG 300 caprylic/capric glyxerit (Softigen® 767), PEG 400 caprylic/capric glyxerit (Labrasol®), PEG 300 oleic glyxerit (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 linoleic glyxerit (Labrafil® M-2125CS); polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat (PEG 400 monostearat), polyoxyl 40 stearat (PEG 1750 monostearat, và các chất tương tự. Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 10% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, chất hoạt động bề mặt có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (khối lượng/khối lượng).

Chất độn mà có thể được sử dụng trong dược phẩm uống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa sơ bộ, bột protein đậu tương, lõi ngô, và bột xay thô gluten ngô, và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất độn thường có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 80% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 10% đến 70% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 10% đến 60%, nằm trong khoảng từ 10% đến 50% (khối lượng/khối lượng), hoặc nằm trong khoảng từ 10% đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, chất độn có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30% đến 70%, nằm trong khoảng từ 30% đến khoảng 60%, nằm trong khoảng từ 30% đến 50% hoặc nằm trong khoảng từ 35% đến 55%.

Các chất kết dính mà có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế để sử dụng qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyvinylpyrrolidon (ví dụ Povidone), polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (Crospovidone), polyetylen glycol ở các cấp độ khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 và thậm chí cả PEG 20000, và các chất tương tự; co-polyme của vinylpyrrolidon và vinyl axetat (ví dụ Copovidone) như sản phẩm được bán bởi BASF với tên thương mại Kollidon® VA 64 và các chất tương tự; tinh bột như tinh bột khoai tây, tinh bột sắn hoặc tinh bột ngô; mật rỉ, sirô ngô, mật ong, siro cây thích và các đường thuộc các loại khác nhau; hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất kết dính. Theo một phương án, dược phẩm chứa chất kết dính Povidone K30 LP và PEG 3350 hoặc PEG 4000, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất kết dính thường có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, dược phẩm sẽ bao gồm chất kết dính ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến 15% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 10% (khối lượng/khối lượng).

Dung môi mà có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol lỏng ở các cấp độ khác nhau (PEG: polyetylen glycol) bao gồm PEG 200, PEG 300, PEG 400 và PEG 540; propylen carbonat; propylen glycol; triglyxerit bao gồm, nhưng không giới hạn ở caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit (ví dụ MIGLYOL® 810 và 812,

caprylic/capric/succinic triglycerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat, và các chất tương tự; nước, dung dịch sorbitol, glyxerol caprylat/caprat và glyxerit đã polyglycol hóa (GELUCIRE®), 2-pyrrolidon, N-metylpyrrolidon (NMP), dimetylaxetamit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Dung môi có thể được đưa vào trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 50% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án khác, nồng độ của dung môi sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến 40% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến 30% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 20% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, dung môi này sẽ có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng).

Chất làm ẩm mà có thể được sử dụng trong dược phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol (còn được gọi trong bản mô tả là glyxerin), propylen glycol, rượu xetylic và glyxerol monostearat, và các chất tương tự. Polyetylen glycol ở các cấp độ khác nhau cũng có thể được sử dụng làm chất làm ẩm. Chất làm ẩm thường có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 25% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, nồng độ của chất làm ẩm trong dược phẩm theo sáng chế sẽ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, dược phẩm theo sáng chế sẽ chứa trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng) chất làm ẩm.

Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) (ví dụ dạng tinh thể I và/hoặc dạng tinh thể II) có thể được chế hóa đến nồng độ mong muốn bất kỳ, tốt hơn nếu với lượng trị liệu hữu hiệu và không gây ra một hoặc nhiều tác dụng phụ không mong muốn.

Do dễ sử dụng, nên các dạng phân liều viên nén, viên nhai mềm và viên nang có thể là dạng phân liều đơn vị tiện lợi nhất, trong đó có thể sử dụng chất mang dược dụng dạng rắn. Nếu muốn, viên nén và các dạng phân liều viên nhai mềm có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) với lượng thay đổi, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong

được phẩm. Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể I hợp chất có công thức (Ia) với lượng ít hơn 1 % khối lượng. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 1 % khối lượng dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể I của hợp chất có công thức (Ia). Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 10% khối lượng dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể I hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 25% khối lượng dạng đa hình I của hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa dạng đa hình tinh thể I của hợp chất có công thức (Ia) với lượng ít hơn 50% khối lượng. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa dạng đa hình tinh thể I của hợp chất có công thức (Ia) với lượng ít hơn 99% khối lượng.

Theo các phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 30% khối lượng/khối lượng), ít nhất khoảng 50% (khối lượng/khối lượng) hoặc ít nhất khoảng 70% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng đa hình tinh thể I. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 80% (khối lượng/khối lượng), ít nhất khoảng 90% (khối lượng/khối lượng) hoặc ít nhất khoảng 95% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng đa hình tinh thể I. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 99% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng tinh thể I.

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 1 % khối lượng dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể II của hợp chất có công thức (Ia). Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 1 % khối lượng dạng tinh thể dạng đa hình tinh thể II của hợp chất có công thức (Ia). Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 10% khối lượng dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể II của hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 25% khối lượng dạng đa hình II của hợp chất có công thức (Ia).

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 50% khối lượng chất đa hình tinh thể II của hợp chất có công thức (Ia). Theo một phương án khác, dược phẩm chứa ít hơn 99% khối lượng dạng đa hình tinh thể II của hợp chất có công thức (Ia).

Theo các phương án khác, được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 30% (khối lượng/khối lượng), ít nhất khoảng 50% (khối lượng/khối lượng) hoặc ít nhất khoảng 70% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng chất đa hình tinh thể II. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 80% (khối lượng/khối lượng), ít nhất khoảng 90% (khối lượng/khối lượng) hoặc ít nhất khoảng 95% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng đa hình tinh thể II. Theo một phương án khác, được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 99% (khối lượng/khối lượng) hợp chất có công thức (Ia) dưới dạng tinh thể II.

Dược phẩm bao gồm bao gồm các dạng thích hợp qua đường miệng, ngậm dưới lưỡi, qua mũi, trực tràng, âm đạo, khu trú (ví dụ tại chỗ hoặc đồ), qua má và tiêm (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, và tiêm tĩnh mạch), mặc dù con đường phù hợp nhất sẽ phụ thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị. Các dược phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng phân liều đơn vị, và điều chế theo phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật dược. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế sử dụng qua đường miệng ở dạng thuốc viên, viên nang, dạng phân liều nhai mềm, viên ngậm hoặc viên nén. Theo các phương án khác, dược phẩm ở dạng hỗn dịch.

Dược phẩm chứa dạng tinh thể cụ thể có thể được xác định bằng cách so sánh các mẫu nhiễu xạ bột tia X của dược phẩm với mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể đặc hiệu tinh khiết. Sẽ hiểu rằng các dược phẩm bao gồm một dạng tinh thể cụ thể có thể biểu hiện các mẫu nhiễu xạ bột tia X không giống so với mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể đa hình cụ thể tinh khiết.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng tinh thể là tương đương sinh học bất kỳ một hoặc nhiều dạng đa hình I và II của (S)-afoxolaner được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, tương đương sinh học giữa hai dạng tinh thể sử dụng để chỉ các dạng tinh thể có độ sinh khả dụng hầu như tương tự, hiệu quả hầu như tương tự, độ an toàn hầu như tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, tương đương sinh học sử dụng để chỉ các dạng tinh thể khác thể hiện profin dược động học hoặc tác dụng điều trị hầu như tương tự. Tương đương sinh học có thể được chứng minh thông qua một số phương pháp *in vivo* và *in vitro*. Các phương pháp có thể bao gồm, ví dụ, các nghiên cứu dược động học, dược lực

học, lâm sàng và in vitro. Theo một số phương án, tương đương sinh học có thể được chứng minh bằng cách sử dụng bất kỳ biện pháp dược động học phù hợp hoặc kết hợp các biện pháp dược động học đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm liều nạp, liều ổn định, nồng độ thuốc ban đầu hoặc trạng thái ổn định, thời gian bán thải sinh học, tốc độ thải trừ, diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve), độ thanh thải, nồng độ đỉnh trong máu hoặc huyết tương (C_{max}), thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}), độ sinh khả dụng và hiệu lực. Theo một số phương án, tương đương sinh học đạt được với liều lượng tương tự. Theo phương án thay thế, sự tương đương sinh học đạt được với các liều lượng khác nhau.

Xét về trị số dược phẩm của (S)-afloxolaner ở dạng tinh thể, điều quan trọng là có thể có được nó bằng một quá trình tổng hợp hiệu quả có thể dễ dàng thay đổi quy mô và bổ sung (S)-afloxolaner ở dạng tinh thể với hiệu suất tốt và với độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh và độ tinh khiết hóa học tuyệt vời.

Hiện tại, các tác giả sáng chế đã phát triển một quy trình tổng hợp mới có thể tạo ra, bằng cách tái sản xuất và không cần tinh chế công sức, (S)-afloxolaner ở dạng tinh thể có độ tinh khiết tương thích với việc sử dụng làm dược chất.

Các ví dụ được trình bày để minh họa và giải thích thêm cho sáng chế và không nên được coi là giới hạn theo bất kỳ vấn đề nào. Trừ khi có quy định khác trong các ví dụ và các phần khác trong bản mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ, toàn bộ các phần và tỷ lệ phần trăm đều tính theo trọng lượng. Nhiệt độ được tính bằng độ °C. Cần hiểu rằng một số dấu hiệu của sáng chế, mà để cho rõ ràng được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất ở dạng kết hợp của phương án riêng biệt. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, mà để cho ngắn gọn được mô tả trong phương án đơn lẻ, cũng có thể được tạo ra một cách riêng biệt hoặc bất kỳ kết hợp phụ phù hợp nào hoặc phù hợp trong bất kỳ phương án được mô tả nào khác của sáng chế. Một số dấu hiệu được mô tả trong bối cảnh của các phương án khác nhau không được coi là các dấu hiệu cơ bản thiết yếu của các phương án đó, trừ khi phương án không hoạt động mà không có các dấu hiệu đó. Lợi ích, lợi thế khác và giải pháp cho các vấn đề đã được mô tả ở trên liên quan đến các phương án cụ thể. Tuy nhiên, lợi ích, lợi thế, giải pháp cho các vấn đề và bất kỳ dấu hiệu nào có thể gây ra bất kỳ lợi ích, lợi thế hoặc giải pháp nào xảy ra hoặc trở nên nhấn mạnh

hơn không được hiểu là một dấu hiệu thiết yếu, bắt buộc hoặc cần thiết của bộ yêu cầu bảo hộ bất kỳ hoặc toàn bộ yêu cầu bảo hộ.

Cần lưu ý rằng sáng chế không có dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế bất kỳ thành phần, sản phẩm, quy trình sản xuất sản phẩm nào, phương pháp sử dụng được công bố trước đó, đáp ứng các yêu cầu mô tả và yêu cầu thực hiện sáng chế của USPTO (35 USC 112, đoạn đầu tiên) hoặc EPO (điều 83 của EPC), để người nộp đơn bảo lưu quyền và từ đó có quyền thêm loại trừ của bất kỳ sản phẩm, phương pháp sản xuất sản phẩm hoặc quy trình sử dụng sản phẩm được mô tả trước đây.

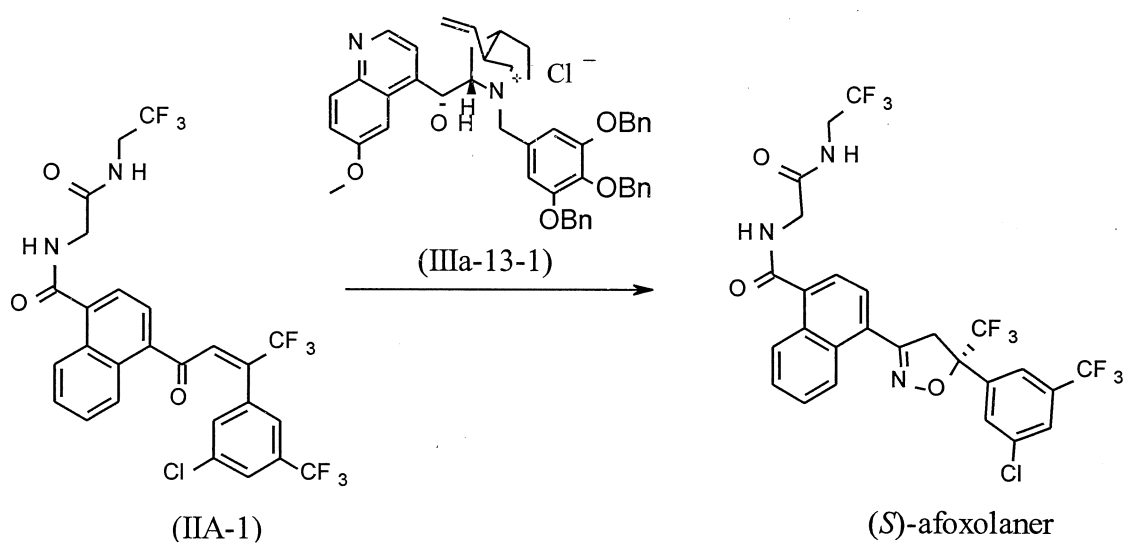
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế raxemic afoxolaner và (*S*)-afoxolaner

Raxemic afoxolaner có thể được điều chế bằng quy trình như quy trình được bộc lộ trong Patent Hoa Kỳ số US8410153, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Afoxolaner được làm giàu chất đồng phân đối ảnh (*S*) có thể được điều chế bằng quy trình như quy trình được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp Patent Hoa Kỳ số 62/319,207, là đơn ưu tiên của đơn US 15/480,316 được công bố là US 2017/0311601 A1, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Ví dụ 2 - Điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể của solvat toluen

(a) Điều chế (*S*)-afoxolaner:



1. Nạp 1 kilogram hợp chất (IIA-1) (1 đương lượng) và 9 thể tích diclometan (DCM) vào bình phản ứng và khuấy để hòa tan hợp chất này.

2. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và nạp 50g (5% khối lượng hợp chất (IIA-1)) của chất xúc tác chuyển pha phân tách đồng phân quang học (IIIa-13-1) và 1L DCM vào và hỗn hợp thu được được làm lạnh đến -13°C .

3. Nạp đồng thời dung dịch 19% (khối lượng/khối lượng) hydroxylamin sulfat (294g, 1,1 đương lượng) (được tạo ra bằng 294g $(\text{NH}_2\text{OH})\text{H}_2\text{SO}_4$ và 141g NaCl trong 1112mL nước) và 4,4 đương lượng NaOH dưới dạng dung dịch 17,6% (khối lượng/khối lượng) (286g NaOH và 158g NaCl trong 1180mL nước) vào hỗn hợp phản ứng.

4. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy mạnh trong khoảng 20 giờ ở nhiệt độ khoảng -13°C và sau đó được kiểm tra về mức độ biến đổi phản ứng bằng HPLC (đích $\leq 0,5\%$ theo diện tích);

5. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (3 thể tích) được cho vào ở nhiệt độ khoảng 0°C . Sau đó, dung dịch gồm 709 g KH_2PO_4 trong 4,2L nước được cho vào hỗn hợp này để điều chỉnh độ pH (đến 7-8) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ khoảng 20°C trong 30 phút.

6. Các lớp này được để lắng, lớp nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được rửa bằng 3L nước hai lần để tạo ra (S)-afoxolaner trong lớp hữu cơ.

b) Kết tinh solvat toluen

1. Sau bước chiết phân tách/rửa ở Ví dụ 2(a)(6) nêu trên, diclometan được loại bỏ bằng cách chưng cất trong chân không đến 1-2 thể tích và bổ sung toluen (khoảng 5-10 thể tích) vào.

2. Thể tích này được điều chỉnh bằng cách chưng cất thêm trong chân không và/hoặc bổ sung tiếp toluen đến 5-6 thể tích. Hỗn hợp này được chưng cất thêm đồng thời duy trì thể tích này để loại bỏ phần lớn dung môi phản ứng diclometan.

3. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 10°C và tạo mầm tinh thể bằng afoxolaner (hợp chất raxemic) và khuấy ở cùng nhiệt độ trong ít nhất 2 giờ;

4. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng $55-65^{\circ}\text{C}$, và làm quá bão hòa (theo một phương án trong ít nhất 17 giờ) và raxemat rắn được lọc ra. Chất rắn được lọc này được rửa bằng toluen;

5. Dịch lọc và rửa kết hợp được điều chỉnh đến thể tích ở khoảng 5-6 thể tích bằng cách chung cất trong chân không và/hoặc bổ sung toluen;

6. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 10°C và làm quá bão hòa trong ít nhất 5 giờ sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng toluen.

7. Bánh lọc được sấy ở nhiệt độ 50°C trong chân không để thu được solvat toluen ở dạng tinh thể của (S)-afoxolaner, dưới dạng tinh thể hình que.

Ví dụ 3: Điều chế (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I từ etanol/xyclohexan

Bổ sung (S)-afoxolaner solvat toluen (lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 96%, 591g), EtOH (etanol, 709mL), và xyclohexan (1773mL) vào bình có vỏ bọc dung tích 25L ở nhiệt độ 20°C. Sau khi bổ sung các chất, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 60°C ở tốc độ bằng 20°C/giờ và khuấy. Tốc độ gia nhiệt không phải là thông số chính và phụ thuộc vào thiết bị được sử dụng. Sau khoảng 1 giờ, bổ sung 6,4L xyclohexan nữa vào và tốc độ khuấy được điều chỉnh đến 100 vòng/phút (0,04 W.L-1) và làm nguội đến nhiệt độ 55°C. Hỗn hợp này có thể được tạo mầm tinh thể ở giai đoạn này để trợ giúp bước tạo tinh thể. Sau đó, hỗn hợp này được trải qua hai lần trình tự các bước sau:

Làm nguội đến nhiệt độ 30°C (-10°C/giờ)

Khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút

Tăng công suất khuấy đến 0,13 W.L-1

Gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C (15°C/giờ)

Khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ

Sau khi trình tự thứ hai kết thúc, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 10°C ở tốc độ bằng -5°C/giờ và khuấy trong tối thiểu 5 giờ ở nhiệt độ 10°C. Sau đó, hỗn dịch được lọc ở nhiệt độ 10°C và rửa hai lần ở nhiệt độ 10°C bằng xyclohexan (tức là 2 x 1,2L). Sau đó, tinh thể đã được lọc được sấy trong chân không (50 mbar) ở nhiệt độ 50°C trong 20 giờ để thu được 453,7g (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể không được solvat hóa với độ tinh khiết hóa học cao hơn 94%, (lượng dư chất đồng phân đối ảnh $\geq 96\%$). Phân tích nhiệt trọng (TGA: Thermogravimetric analysis) cho thấy không có tổn thất khối lượng biểu thị sự có mặt của dạng tinh thể solvat. (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể không được solvat hóa được xác định là dạng tinh thể I theo XRPD.

Ví dụ 4: Điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II từ etanol/xyclohexan

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự Ví dụ 3 nhưng sử dụng solvat toluen của (*S*)-afoxolaner 100% tinh khiết quang học và 15/85% thể tích/thể tích etanol so với xyclohexan là dung môi kết tinh để thu được (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể II. Phân tích nhiệt trọng (TGA) cho thấy không có tổn thất khối lượng biểu thị sự có mặt của solvat dạng tinh thể. (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể không được solvat hóa được xác định là dạng tinh thể II theo XRPD.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và dạng tinh thể II

Bảng 1 thể hiện các pic của mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và dạng tinh thể II, được đo bằng cách sử dụng thiết bị và các thông số sau:

Thiết bị: Thiết bị nhiễu xạ Bruker D8 Advance

Nguồn CuK α 1 λ = 1,5406Å; CuK α 2 λ = 1,54436Å

Bộ tạo: 40kV- 30mA

Bộ phát hiện: lynx Eye.

Bộ cầm mẫu PMMA

Quay Phi:

Tốc độ quay: 30 vòng/phút

Khoảng góc: 2° đến 40° theo theta-theta

Khoảng phân cực biến thiên : 12mm (V12)

Kích cỡ bước: 0,02°

Thời gian bước 10,6 giây

Dạng tinh thể I có các pic rõ nhất ở góc 2θ = 10,03°, 10,48°, 13,16°, 15,42°, 15,80°, 16,07°, 17,65°, 20,16°, 22,15°, 23,68°, 26,52°, và 28,13°. Trong khi đó, dạng tinh thể II có các pic rõ nhất ở góc 2θ = 5,99°, 12,99°, 15,80°, 18,71°, 19,33°, 20,24°, 21,65°, 22,17°, 26,11°, 29°.

Bảng 1:

Danh mục các pic XRPD của dạng tinh thể I					Danh mục các pic XRPD của dạng tinh thể II				
Pic số	Góc (2 θ)	Trị số D (Å)	Cường độ (I)	I/Imax (%)	Pic số	Góc (2 θ)	Trị số D (Å)	Cường độ (I)	I/Imax (%)
1	5,02	17,576	187	2,9	1	5,99	14,7493	3182	43,7
2	5,87	15,045	513	8,0	2	10,08	8,7712	995	13,7
3	6,07	14,560	656	10,3	3	10,51	8,4084	1717	23,6
4	10,03	8,810	1725	27,0	4	11,97	7,3855	1513	20,8
5	10,48	8,437	1776	27,8	5	12,99	6,8089	4067	55,8
6	11,74	7,532	348	5,4	6	13,51	6,5508	506	6,9
7	12,16	7,273	790	12,4	7	15,80	5,6046	7286	100
8	13,16	6,723	1635	25,6	8	16,29	5,4384	693	9,5
9	13,57	6,520	363	5,7	9	17,63	5,0263	1338	18,4
10	15,42	5,742	1003	15,7	10	18,00	4,9236	1260	17,3
11	15,80	5,604	3492	54,6	11	18,44	4,8071	884	12,1
12	16,07	5,511	2125	33,2	12	18,71	4,7400	1618	22,2
13	17,65	5,021	3249	50,8	13	19,33	4,5872	2761	37,9
14	18,29	4,847	643	10,1	14	20,24	4,3843	4113	56,5
15	19,00	4,668	1558	24,4	15	20,67	4,2943	2805	38,5
16	19,44	4,563	1635	25,6	16	21,09	4,2099	1317	18,1
17	20,16	4,400	6394	100	17	21,65	4,1013	5788	79,4
18	20,90	4,246	1830	28,6	18	22,17	4,0068	6022	82,7
19	21,50	4,129	1010	15,8	19	23,11	3,8462	1007	13,8
20	22,15	4,010	4327	67,7	20	23,58	3,7702	2753	37,8
21	23,04	3,857	991	15,5	21	24,07	3,6944	1037	14,2
22	23,68	3,754	2089	32,7	22	24,62	3,6137	2338	32,1
23	24,66	3,608	1298	20,3	23	25,19	3,5321	1035	14,2
24	25,04	3,553	2004	31,3	24	25,60	3,4766	857	11,8
25	25,34	3,511	1379	21,6	25	26,11	3,4098	5723	78,5
26	26,09	3,412	1195	18,7	26	26,93	3,3080	915	12,6
27	26,33	3,382	1489	23,3	27	27,19	3,2776	1137	15,6
28	26,52	3,358	1774	27,7	28	27,67	3,2218	734	10,1
29	26,92	3,309	1162	18,2	29	28,12	3,1705	1466	20,1
30	27,38	3,254	732	11,4	30	29,00	3,0761	3663	50,3
31	28,13	3,169	1596	25,0	31	29,57	3,0187	1271	17,4
32	28,88	3,089	781	12,2	32	30,22	2,9555	2397	32,9
33	29,55	3,020	1305	20,4	33	30,67	2,9130	872	12
34	30,77	2,904	1210	18,9	34	31,24	2,8611	790	10,8

Phân tích biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai của (S)-afoxolaner ở dạng tinh thể I và dạng tinh thể II

Dạng tinh thể I và dạng tinh thể II được đo bằng cách sử dụng thiết bị và các thông số sau:

Thiết bị: PerkinElmer Diamond DSC

Khí: Nitơ 20mL/phút

Khay: Khay nhôm 50 μ L

Nắp đáy: Nắp nhôm có lỗ có kích cỡ bằng 100 μ m

Tốc độ: 5°C/phút

Dạng tinh thể I: biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có pic ở nhiệt độ ở khoảng 146°C, và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 143°C.

Dạng tinh thể II: biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có pic ở nhiệt độ ở khoảng 149°C, và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 146°C.

Ví dụ 5: Điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I từ etyl axetat

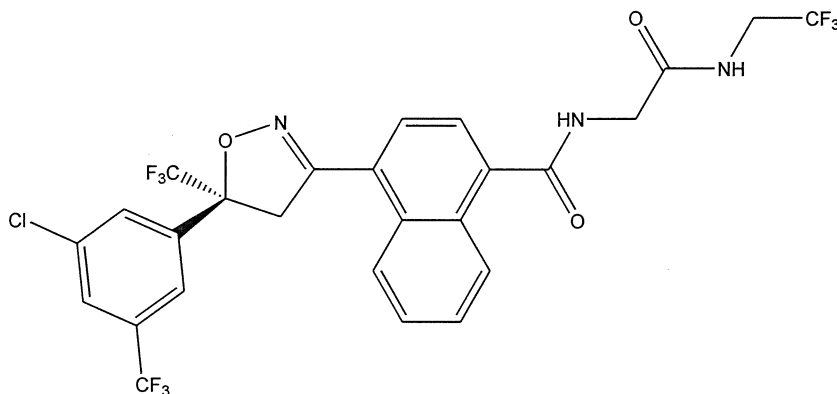
Theo quy trình của ví dụ 3, nhưng bằng cách sử dụng etyl axetat thay cho hỗn hợp EtOH/xyclohexan và sau khi kết thúc trình tự thứ hai, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 4°C ở tốc độ bằng -5°C/giờ và khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ 4°C để thu được dạng tinh thể I của (*S*)-afoxolaner.

Ví dụ 6: Điều chế (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I từ axetonitril

Theo quy trình của ví dụ 3, nhưng bằng cách sử dụng axetonitril thay cho hỗn hợp EtOH/xyclohexan hỗn hợp, và sau khi kết thúc trình tự thứ hai, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 4°C ở tốc độ bằng -5°C/giờ và khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ 4°C để thu được dạng tinh thể I của (*S*)-afoxolaner.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể I,



(Ia)

trong đó dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: 10,03°, 10,48°, 13,16°, 15,42°, 15,80°, 16,07°, 17,65°, 20,16°, 22,15°, 23,68°, 26,52°, và 28,13° ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

2. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: 10,03°, 10,48°, 13,16°, 20,16°, và 22,15° ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

3. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

4. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có một pic ở nhiệt độ khoảng 146°C, và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 143°C, được đo ở tốc độ gia nhiệt bằng 5°C/phút.

5. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có nhiệt nóng chảy khoảng 61,7 J/g.

6. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.2.

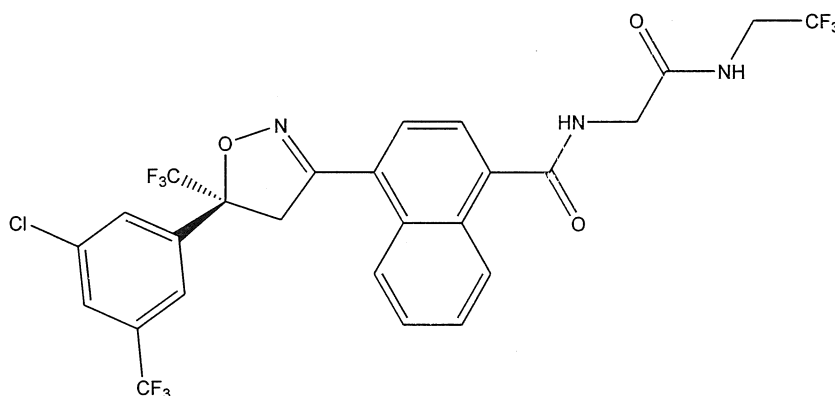
7. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh.

8. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất bằng 97% (khối lượng/khối lượng).

9. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh bằng 98%.

10. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất này ở dạng tinh thể hầu như tinh khiết.

11. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể II,



(Ia)

trong đó dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $18,71^\circ$, $19,33^\circ$, $20,24^\circ$, $21,65^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ và $29,00^\circ$ ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

12. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba hoặc nhiều pic được chọn từ nhóm bao gồm: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

13. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.3.

14. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có một pic ở nhiệt độ khoảng 149°C , và nhiệt độ bắt đầu ở khoảng 146°C , được đo ở tốc độ gia nhiệt bằng 5°C/phút .

15. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có nhiệt nóng chảy ở khoảng 65,7 J/g.

16. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.4.

17. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, trong đó hợp chất này là hợp chất tinh khiết đồng phân đối ảnh.

18. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 11, trong đó hợp chất này có độ tinh khiết hóa học ít nhất bằng 97%.

19. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (Ia) còn chứa dạng tinh thể II và/hoặc dạng đa hình của hợp chất có công thức (Ia), khác biệt ở chỗ hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc nhiều píc được chọn từ nhóm bao gồm: 5,99°, 12,99°, 15,80°, 18,71°, 19,33°, 20,24°, 21,65°, 22,17°, 26,11° và 29,00° ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

20. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể I theo điểm 1, và ít nhất một tá dược được dùng.

21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược phẩm này còn chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể II và/hoặc dạng đa hình của hợp chất có công thức (Ia), khác biệt ở chỗ hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ bột tia X có ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc nhiều píc được chọn từ nhóm bao gồm: 5,99°, 12,99°, 15,80°, 18,71°, 19,33°, 20,24°, 21,65°, 22,17°, 26,11° và 29,00° ở góc $2\theta \pm 0,2$ như được xác định trên thiết bị nhiễu xạ bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia), được ký hiệu là dạng tinh thể I theo điểm 1 ở lượng ít nhất bằng 90% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của hợp chất có công thức (Ia) trong dược phẩm.

23. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, bao gồm các bước: (a) gia nhiệt hỗn hợp solvat toluen của (S)-afoxolaner trong dung môi, trong đó

trong đó dung môi này là axetonitril, etyl axetat, dung môi béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của chúng, cho đến khi hòa tan; (b) giảm nhiệt độ của hệ dung môi này để gây ra quá trình hình thành nhân; (c) duy trì hỗn hợp này ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ bắt đầu quá trình hình thành nhân; và (d) phân tách hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) được lắng như vậy.

24. Quy trình theo điểm 23, trong đó rượu này là rượu alkyl mạch ngắn.

25. Quy trình theo điểm 24, trong đó rượu alkyl mạch ngắn này là etanol.

26. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 23 đến 25, trong đó dung môi béo này là dung môi alkan mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

27. Quy trình theo điểm 23, trong đó dung môi này là hỗn hợp chứa etanol và xyclohexan.

28. Quy trình theo điểm 27, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan nằm trong khoảng từ 3:97 đến 10:90 (thể tích/thể tích).

29. Quy trình theo điểm 27, trong đó hỗn hợp chứa etanol và xyclohexa có tỷ lệ etanol so với xyclohexan khoảng 8:92 (thể tích/thể tích).

30. Quy trình theo điểm 23, trong đó quy trình này còn bao gồm bước tạo mầm tinh thể bằng (*S*)-afoxolaner ở dạng tinh thể I tinh khiết đồng phân đối ảnh.

31. Quy trình theo điểm 23, trong đó bước gia nhiệt là bước gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

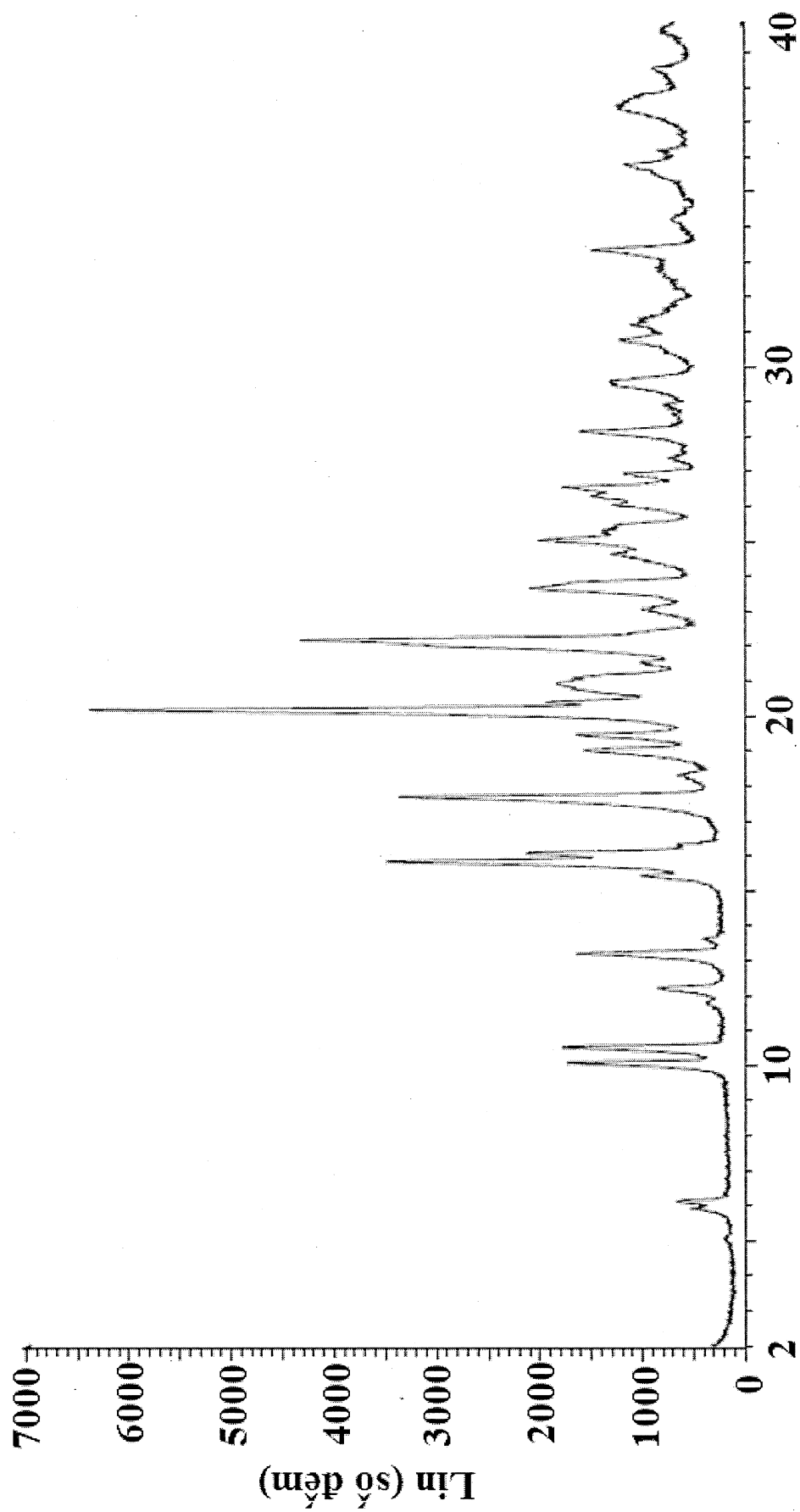
32. Quy trình theo điểm 23, trong đó bước giảm nhiệt độ là bước giảm nhiệt độ đến khoảng 5°C.

33. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó ít nhất khoảng 90% (khối lượng/khối lượng) hợp chất ở dạng tinh thể này là dạng tinh thể I.

34. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 95% (khối lượng/khối lượng).

35. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học ít nhất khoảng 99% (khối lượng/khối lượng).

36. Hợp chất ở dạng tinh thể có công thức (Ia) theo điểm 1, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 99,00% đến 99,95% (khối lượng/khối lượng) và độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 99,0% đến 100%.



Thang 2-Theta

Fig.1

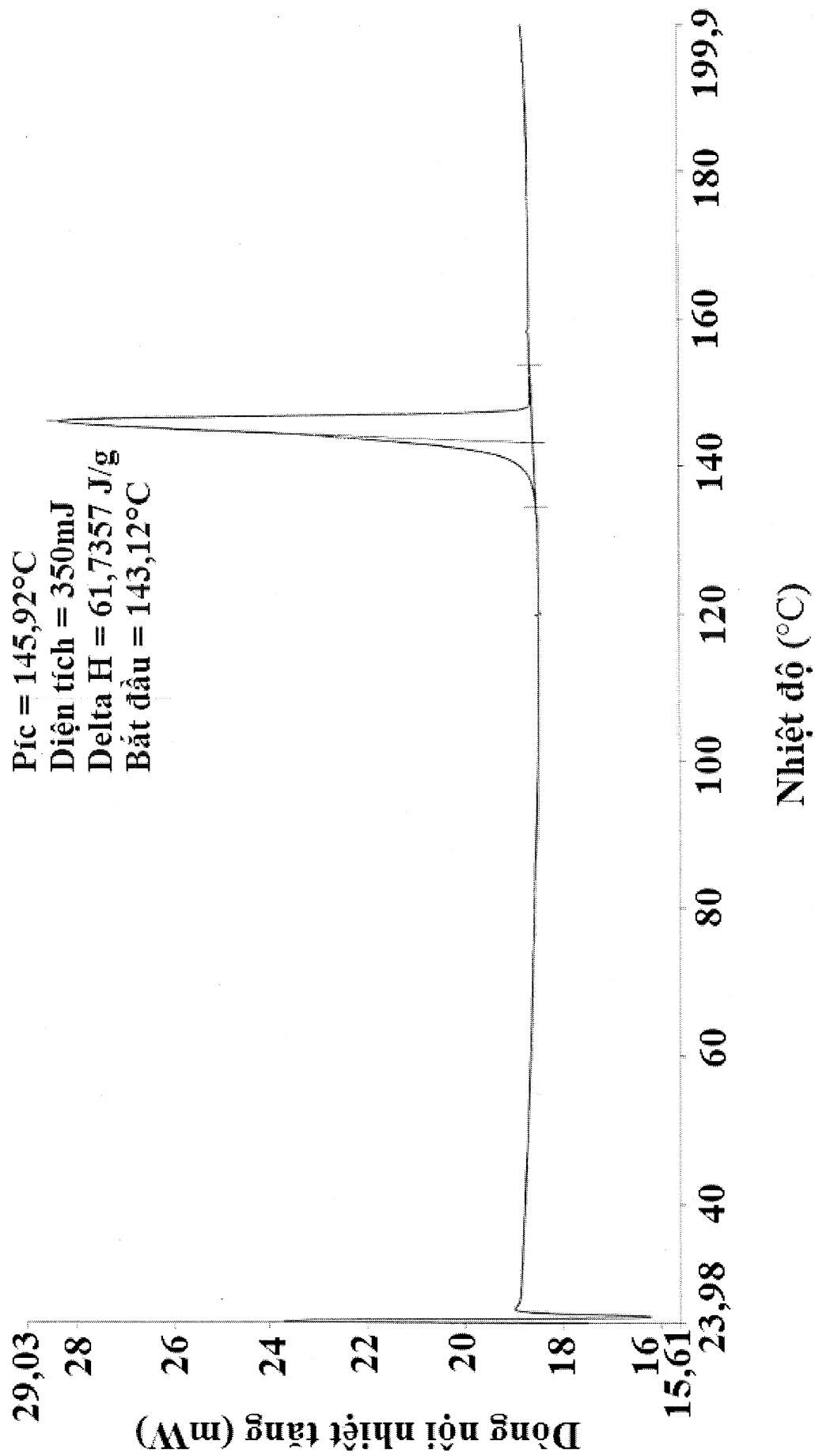
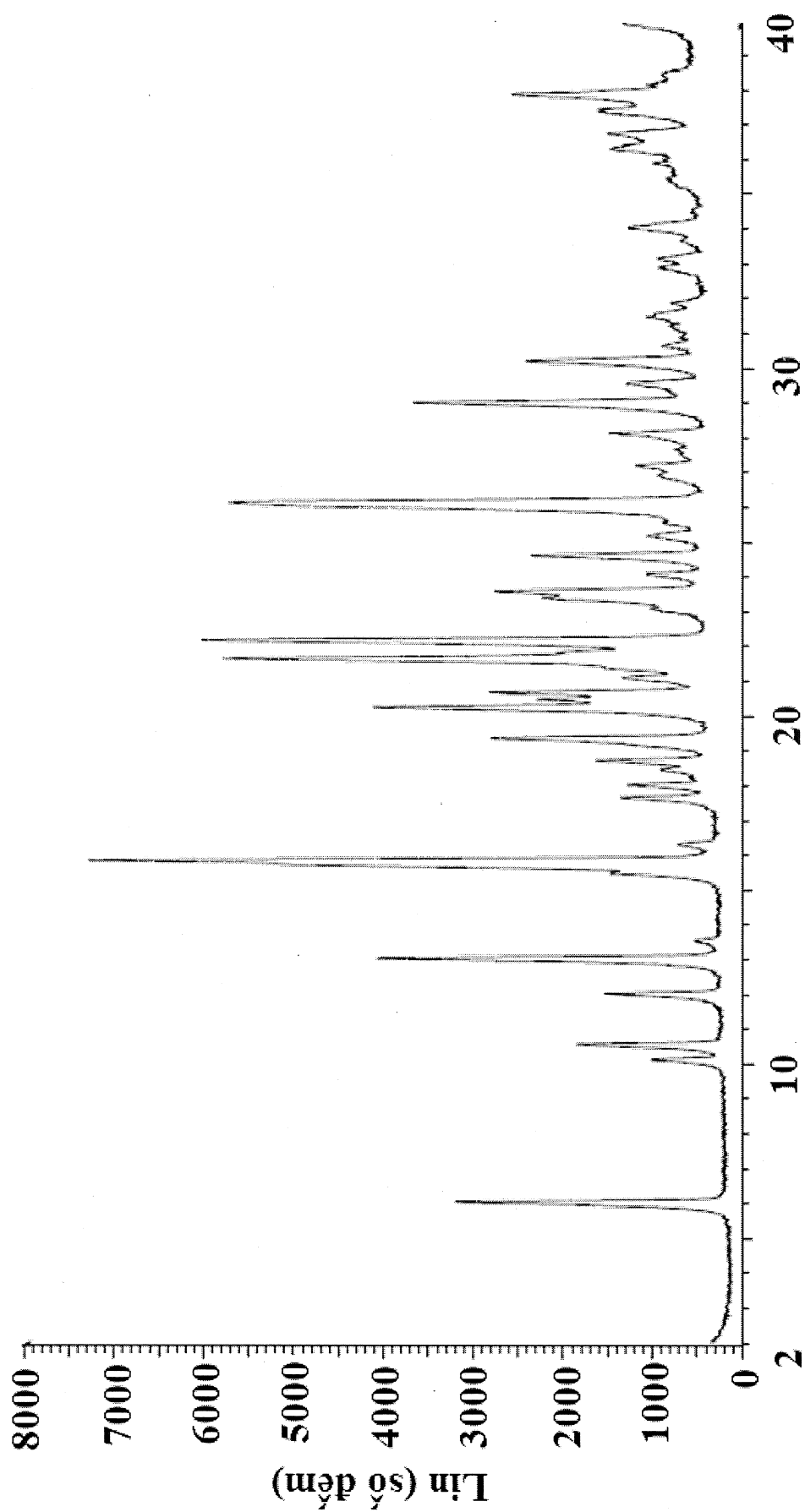
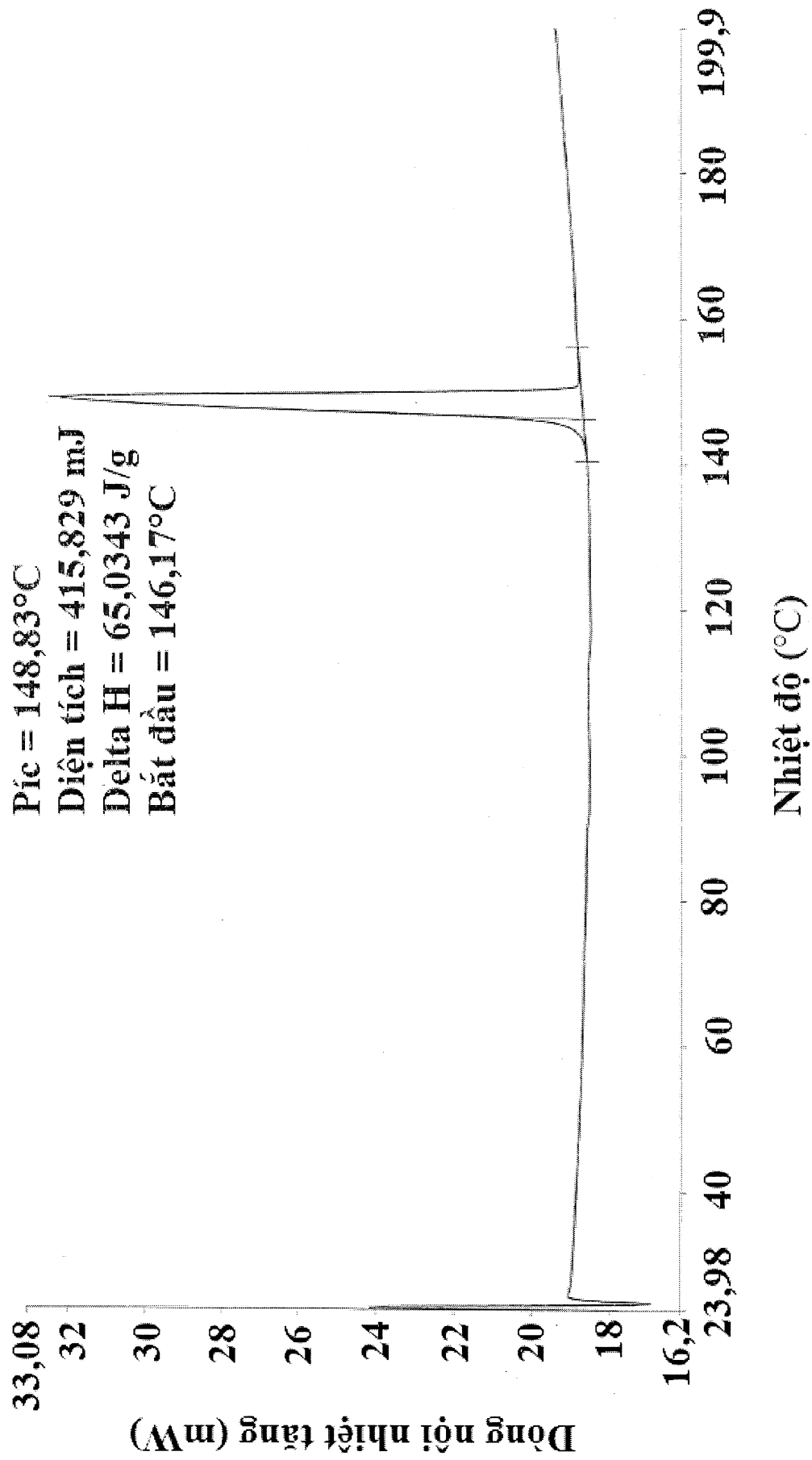


Fig.2



Thang 2-Theta

Fig.3


Fig.4