

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 390**

51 Int. Cl.:  
**C07D 493/22** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)  
**A01N 43/02** (2006.01)  
**C07D 493/22** (2006.01)  
**C07D 313/00** (2006.01)  
**C07D 311/00** (2006.01)  
**C07D 311/00** (2006.01)  
**C07D 307/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04254592 .1**  
96 Fecha de presentación: **30.07.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1505069**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Un procedimiento de purificación de moxidectina por cristalización**

30 Prioridad:  
**07.08.2003 US 493317 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.09.2012**

73 Titular/es:  
**WYETH LLC  
FIVE GIRALDA FARMS  
MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:  
**Sorokin, Isidoro Hector;  
Di Raimonda, Paola y  
Chou, Chin-Liang**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 387 390 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un procedimiento de purificación de moxidectina por cristalización

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en general a la purificación de compuestos químicos con propiedades farmacológicas y usos veterinarios. Más concretamente, la invención se refiere a procedimientos novedosos de purificación de moxidectina, y a la moxidectina obtenida de esta manera.

**Antecedentes de la invención**

10 La presente invención se refiere a la purificación del compuesto antihelmíntico conocido como moxidectina. El nombre químico de la moxidectina es [6R, 23E, 25S (S)]-5-O-desmetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino) milbemicina B. La composición de Imoxidectina y diversos usos de la misma se describen en la patente de EE.UU. 4.916.154, Asato, y col., y en 4.900.753, Sutherland, y col. Las características morfológicas, los compuestos y los procedimientos de producción de la moxidectina se desvelan adicionalmente en la patente de EE.UU. N° 5.106.994, y en su correspondiente europea expedida, EP 170.006. En la patente de EE.UU. N° 4.988.824 se desvela otro procedimiento utilizado para purificar moxidectina.

15 La moxidectina resulta útil como antiparasitario en la prevención, el tratamiento o el control de las infecciones por helmintos, ectoparásitos, insectos, ácaros y nemátodos e infestaciones en animales de sangre caliente, así como en los cultivos agrícolas. Es especialmente útil para que los criadores de ganado bovino y ovino controlen tales parásitos como las garrapatas y los gusanos. La moxidectina puede administrarse al ganado y a otros animales de varias maneras, que incluyen, como tópico o solución oral, como inyección subcutánea, o por vía oral en forma de pastilla o comprimido.

20 Dos procedimientos actualmente utilizados para purificar moxidectina se describen como ejemplos 17 y 19 de la patente de EE.UU. N° 4.988.824. Los procedimientos de los ejemplos 17 y 19 producen unos niveles de pureza del 89% y del 71%, respectivamente. Otro procedimiento actualmente conocido y utilizado para purificar moxidectina implica las siguientes etapas: disolver moxidectina en metilciclohexano, (MCH), y añadir agua a la solución de moxidectina/MCH que da como resultado la precipitación de la moxidectina durante un período prolongado de tiempo. El procedimiento da como resultado un producto con un 90-92% de pureza, pero puede tardar días en completarse. Los procedimientos actuales tienen un alto costo, requieren mucho tiempo y dan como resultado un producto final con un nivel de pureza que no es lo suficientemente alto para muchas aplicaciones.

25 Un mayor nivel de pureza permitiría además formulaciones adecuadas de preparaciones farmacéuticas para usos animales y humanos. Para el experto en la técnica también resultaría útil un procedimiento que permitiera convertir la moxidectina amorfa en moxidectina cristalina con una mayor pureza.

30 Otros procedimientos de moxidectina actualmente disponibles para el experto en la técnica pueden lograr un mayor nivel de pureza, pero por lo general utilizarán disolventes más peligrosos tales como cloroformo y diclorometano. También pueden implicar procedimientos más complicados tales como las etapas de cromatografía normal y de fase inversa (medios con sílice).

35 Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica es un nuevo procedimiento para purificar moxidectina que sea rentable, que requiera menos tiempo, y que produzca un producto final con un nivel de pureza mayor que el actualmente disponible. También se necesita moxidectina con un nivel de pureza mayor que el disponible de otra manera en la técnica que sea segura para su uso en una amplia variedad de aplicaciones farmacéuticas, que incluyen aquellas para usos animales e incluso humanos. La presente invención pretende abordar por lo menos uno de los problemas de los procedimientos de la técnica anterior.

**Sumario de la invención**

40 En una forma de realización de la invención se proporciona un procedimiento para purificar moxidectina que comprende combinar moxidectina con un primer disolvente, que está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, metilciclohexano, hexano, alcohol bencílico, tolueno, heptano y mezclas de los mismos, para producir una solución de moxidectina. A continuación, se concentra la solución a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 50°C, y posteriormente la temperatura de la solución de moxidectina se enfría hasta una temperatura en el intervalo comprendido aproximadamente entre 40°C y 30°C. Un segundo disolvente, que es un disolvente orgánico no polar, se combina con la solución de moxidectina; y, posteriormente, la solución de moxidectina se agita al tiempo que se reduce la temperatura hasta el intervalo comprendido aproximadamente entre 30°C y 10°C, para generar cristales de moxidectina a partir de la solución. A continuación, se purifican los cristales de la solución de moxidectina, por ejemplo, se filtran y se secan.

55 En una forma de realización adicional, el procedimiento para purificar moxidectina sólida implica disolver moxidectina sólida en metilciclohexano, (MCH), lo que da como resultado una solución de moxidectina/MCH. A continuación, la solución de moxidectina/MCH se concentra a una temperatura del recipiente de aproximadamente 45°C a 50°C al

vacío. Se añade n-heptano a la solución de moxidectina/MCH, en una relación MCH:n-heptano de aproximadamente 1:4, bajo agitación. A continuación, se deja madurar la solución resultante durante aproximadamente 4 a 5 horas a aproximadamente 30°C, y posteriormente se deja madurar la solución adicionalmente a una temperatura de aproximadamente 10°C durante aproximadamente 2 a 3 horas para generar cristales de moxidectina. La moxidectina cristalina resultante obtenida de esta manera se filtra y se seca al vacío.

La invención también proporciona un procedimiento para generar cristales de moxidectina a partir de moxidectina amorfa. De acuerdo con esta forma de realización, primero se añade la moxidectina amorfa a un primer disolvente, que está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, hexano, alcohol bencílico, tolueno, heptanos y mezclas de los mismos, para producir una solución de moxidectina. A continuación, utilizando preferentemente la destilación, se hace que el porcentaje en peso de moxidectina dentro de la solución se encuentre en el intervalo comprendido aproximadamente entre el 40-44% a una temperatura en el intervalo comprendido aproximadamente entre 45-50°C para la solución. A continuación, se enfría la solución y se añade a la solución de moxidectina un segundo disolvente, que está seleccionado del grupo que consiste en hexano, heptano, tolueno, isooctano y mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo comprendido aproximadamente entre 30-35°C para la solución. A continuación, se reduce la temperatura de la solución hasta aproximadamente 10°C durante un período de aproximadamente 2 a 8 horas, al tiempo que se agita la solución de manera que la agitación aumente durante el período de tiempo anteriormente indicado para lograr la cristalización de la moxidectina. A continuación, los cristales de moxidectina se secan y se recuperan.

El procedimiento de la invención proporciona cristales de moxidectina purificados de acuerdo con las diversas formas de realización descritas en el presente documento que tienen aproximadamente un 94-96% de pureza, o más. En un aspecto el procedimiento de la invención proporciona cristales de moxidectina que tienen por lo menos aproximadamente un 94% de pureza. En un aspecto adicional los cristales tienen por lo menos aproximadamente un 96% de pureza. Preferentemente, los cristales de moxidectina están prácticamente libres de disolvente y son adecuados para una amplia gama de aplicaciones farmacéuticas, que incluyen las de los ámbitos veterinario y humano.

Estos y otros objetos de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada de la invención proporcionada a continuación en la presente memoria.

#### **Descripción detallada de la invención**

La moxidectina en su forma cristalina puede ser convenientemente incorporada en muchas formulaciones farmacéuticas veterinarias. Estas formulaciones veterinarias son útiles como antihelmínticos, ectoparasiticidas, insecticidas, acaricidas y nematocidas, - para prevenir y controlar enfermedades en los animales de sangre caliente, tales como aves de corral, ganado vacuno, ovejas, cerdos, conejos, caballos, perros, gatos y seres humanos y de cultivos agrícolas. La moxidectina es adecuada para su incorporación en formulaciones tópicas, orales, subcutáneas y diversas otras formulaciones veterinarias y farmacéuticas. Las formulaciones farmacéuticas y veterinarias puede administrarse en una variedad de formas, que incluyen: formulaciones de liberación sostenida e inyectables, soluciones, suspensiones, embolados, comprimidos orales y soluciones orales líquidas para uso como antihelmíntico para animales.

La presente invención implica fabricar una solución de moxidectina y un primer disolvente. La moxidectina puede obtenerse de cualquier fuente disponible para el experto en la técnica. Preferentemente, la moxidectina está en su forma no purificada o "cruda" o amorfa. Puede derivarse de un procedimiento (industrial) a pequeña o gran escala utilizado por lo general para producir moxidectina. La moxidectina puede obtenerse a partir de una reacción química de desbloqueo, tal como por hidrólisis alcalina. A modo de ejemplo no limitativo, el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. N° 4.988.824 es un procedimiento útil para generar moxidectina. Por lo general, la moxidectina útil en el procedimiento descrito en lo sucesivo tendrá una pureza inicial (en seco) inferior a aproximadamente un 92%, muchas veces en el intervalo comprendido aproximadamente entre el 90-92%.

El primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, metilciclohexano, hexano, alcohol bencílico, tolueno, heptano, y mezclas de los mismos. Los perfiles de costes y de seguridad influirán adicionalmente en la selección de un disolvente adecuado. Los disolventes más preferentes serán fisiológicamente tolerados en cantidades despreciables y por lo tanto serán adecuados para su inclusión en cantidades traza en las preparaciones farmacéuticas. De éstos, se utiliza preferentemente metilciclohexano (MCH), como primer disolvente. La moxidectina se combina con el primer disolvente en una relación en peso en el intervalo comprendido aproximadamente entre 1:1 y 1:2 para producir la solución de moxidectina.

Después de combinar la moxidectina y el primer disolvente, a continuación se concentra la solución de moxidectina resultante, preferentemente al vacío. Como resultado de esta etapa de concentración, se hace que el porcentaje de la moxidectina en la solución de moxidectina sea aproximadamente un 40-50% en peso, y preferentemente aproximadamente un 40-44% en peso. La concentración de la moxidectina en la solución se logra por lo general a una temperatura igual a o por debajo de aproximadamente 50°C, siendo preferente una temperatura en el intervalo comprendido aproximadamente entre 40-50°C, y siendo especialmente deseable una temperatura en el intervalo comprendido aproximadamente entre 45-50°C. La destilación, utilizando el protocolo aceptado, es el medio

preferente para obtener la concentración de moxidectina deseable. En otra forma de realización más, la solución de moxidectina/primer disolvente (por ejemplo, MCH) se destila al vacío a una temperatura del recipiente de aproximadamente 45° a 50°C. El uso de vacío y el control del intervalo de temperaturas se utilizan para minimizar

5 Después de ello, la temperatura de la solución de moxidectina concentrada se enfría y se regula hasta aproximadamente 30°C, y puede variar en un intervalo comprendido aproximadamente entre 30-40°C.

10 A continuación, se añade a la solución de moxidectina un segundo disolvente. Este segundo disolvente es un disolvente orgánico no polar. De manera más deseable, el segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en hexano, heptano, tolueno, isooctano, y mezclas de los mismos. De éstos, el n-hexano y el n-heptano son con frecuencia especialmente preferentes. Los expertos en la materia pueden seleccionar otros disolventes orgánicos no polares adecuados, y pueden determinarse mediante la evaluación de las propiedades físicas y químicas de las especies moleculares a cristalizar. Los perfiles de costes y de seguridad también influirán con frecuencia en la selección de un disolvente orgánico no polar adecuado. Los disolventes orgánicos no polares más preferentes serán fisiológicamente tolerados en cantidades despreciables y por lo tanto serán adecuados para su inclusión en cantidades traza en las preparaciones farmacéuticas.

15 El segundo disolvente se añade en una relación en peso con respecto al primer disolvente en el intervalo comprendido aproximadamente entre 2:1 y 6:1. Es más preferente que esta relación en peso sea aproximadamente 3:1. Preferentemente, el segundo disolvente se añade bajo agitación, tal como removiendo.

Preferentemente, se evitan los disolventes más peligrosos tales como cloroformo y diclorometano, como parte del

20 Después de añadir el segundo disolvente, la solución de moxidectina se regula adicionalmente hasta una temperatura aproximadamente entre 30°C-10°C; e incluso más preferentemente aproximadamente entre 25-10°C. De manera aún más deseable, la temperatura de la solución se reduce gradualmente desde el extremo superior al extremo inferior de los intervalos que acaban de describirse, preferentemente bajo agitación, tal como removiendo suavemente. Esta parte del procedimiento de la invención generará cristales de moxidectina a partir de la solución. Preferentemente, se utiliza un período de tiempo de aproximadamente 2 a 12 horas, más preferentemente de aproximadamente 3 a 6 horas para lograr la formación cristalina óptima. Esto en sí mismo es un avance sobre el estado de la técnica, en la que con frecuencia era necesario dedicar hasta 48 horas o más a la cristalización.

30 Después de ello, los cristales de moxidectina se filtran a partir de la solución. Esto también puede lograrse bajo agitación suave. Una vez obtenidos, los cristales de moxidectina se secan, preferentemente al vacío. Los cristales de moxidectina secos deben estar de manera deseable prácticamente libres de disolvente, es decir, deben contener como máximo sólo las cantidades traza de disolvente residual dentro de los estándares farmacéuticos.

35 Los cristales de moxidectina resultantes obtenidos de acuerdo con el procedimiento de purificación de la invención tendrán por lo general un nivel de pureza en el intervalo comprendido aproximadamente entre el 94%-96%, que es superior al nivel de pureza inicial del 90%-92% obtenido con frecuencia como resultado de fabricar moxidectina amorfa utilizando el protocolo de síntesis conocido. En cualquier caso, la invención contempla un nivel de pureza final que es aproximadamente de un 1,5 a un 10% o superior, más preferentemente aproximadamente de un 2 a un 6% superior que el nivel de pureza inicial de la moxidectina. Los niveles de pureza pueden medirse mediante cromatografía líquida de alta presión, (HPLC) utilizando el protocolo aceptado. También pueden utilizarse otros procedimientos disponibles en la técnica para medir la pureza, ejemplos de los cuales se pondrán de manifiesto para una persona capacitada en esta técnica. Las condiciones de HPLC adecuadas también se pondrán de manifiesto para una persona capacitada en esta técnica e incluyen las condiciones utilizadas cuando se realizaron los ejemplos descritos en el presente documento, a saber, el rendimiento de la separación por HPLC en una columna C-18 en fase inversa utilizando acetonitrilo al 60% como fase móvil y la detección se realizó utilizando un detector de ultra violeta (UV) a 242 nm.

45 Los cristales de moxidectina de la invención pueden utilizarse en una amplia variedad de aplicaciones farmacéuticas, especialmente de productos veterinarios. De esta manera, la moxidectina obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento puede incorporarse en varios productos antiparasitarios, endectocidas y antihelmínticos, así como otras aplicaciones relacionadas.

Si se desea, el procedimiento de la invención puede repetirse una o más veces adicionales para optimizar la pureza.

50 El siguiente ejemplo ilustra uno o más aspectos preferentes de la invención y se proporciona solamente a modo de ilustración, y no debe interpretarse como limitativo del ámbito de la misma.

### Ejemplo 1

La Tabla Uno registra los resultados de purificación obtenidos mediante el procedimiento de la invención, al variar diferentes aspectos del procedimiento.

Tabla 1

Sólidos MTM Utilizados (Gramos)	MCH Utilizado (Gramos)	Pureza Inicial del MTM Utilizado	% de conc. de ST después de la destilación del MCH	Disolvente utilizado	Relación en peso del disolvente respecto al MCH	Temperatura de cristalización °C	% de pureza del MTM (después del aislamiento)*
5	7,7	92,6%	39,0%	n-Hexano	3:1	Temperatura ambiente (TA)	94,0%
5	7,5	93,1%	40,0%	n-Hexano	3:1	(TA)	96,3%
5	7,5	93,1%	40,0%	n-Hexano	4:1	(TA)	94,2%
5	7,5	93,1%	40,0%	n-Hexano	5:1	(TA)	94,5%
16,2	24,28	93,8%	40,0%	n-Heptano	3:1	10°C	96,1%
19,8	29,73	93,8%	40,0%	n-Heptano	3:1	25°C	95,0%
9,9	14,91	93,0%	40,0%	n-Heptano	3:1	25°C	95,6%

\* (% de pureza del MTM (Material Técnico de Moxidectina) después del aislamiento es la pureza libre de disolvente)  
ST = Sólidos Totales

- 5 La presente invención proporciona varias ventajas sobre los procedimientos actualmente utilizados para la purificación de moxidectina, como se ilustra en la patente de EE.UU. número 4.988.824 en los ejemplos 17 y 19. La presente invención puede llevarse a cabo en cuestión de horas, mientras que los procedimientos actualmente utilizados pueden tardar días en completarse. La presente invención produce un producto de moxidectina cristalina con un nivel de pureza de aproximadamente el 94% al 96%, mientras que los procedimientos actualmente utilizados dan como resultado un producto final con un nivel de pureza inferior al 92%. Además, la presente invención da como resultado un ahorro de costes en comparación con los procedimientos actualmente utilizados.
- 10 Una ventaja adicional de la presente invención se refiere a la producción discontinua. La utilización de la presente invención permite la recuperación de moxidectina que no es lo suficientemente pura para satisfacer los estándares de la memoria descriptiva definidos o que se ha descompuesto. La recuperación puede lograrse simplemente repitiendo el procedimiento de cristalización, aumentando de esta manera el nivel de pureza de la moxidectina para satisfacer los estándares de la memoria descriptiva definidos, al tiempo que se ahorra un lote que de otra forma habría sido desperdiciado.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de purificación de moxidectina, comprendiendo dicho procedimiento:
- 5 a) combinar moxidectina con un primer disolvente para producir una solución de moxidectina,  
 b) concentrar dicha solución a una temperatura igual o inferior a 50°C, y posteriormente enfriar la temperatura de dicha solución de moxidectina hasta una temperatura en el intervalo comprendido entre 40° y 30°C;  
 c) combinar un segundo disolvente con dicha solución de moxidectina; y, posteriormente  
 d) agitar la solución de moxidectina al tiempo que se reduce la temperatura hasta el intervalo comprendido entre 30° y 10°C, para generar cristales de moxidectina a partir de dicha solución;  
 10 e) filtrar dichos cristales a partir de dicha solución de moxidectina; y  
 f) secar dichos cristales;
- en el que dicho primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, metilciclohexano, hexano, alcohol bencílico, tolueno, heptano y mezclas de los mismos; y
- en el que dicho segundo disolvente es un disolvente orgánico no polar.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que dicho primer disolvente es metilciclohexano (MCH).
3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que dichos cristales secados tienen una pureza de por lo menos el 94%.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dichos cristales secados tienen una pureza del 94-96%.
- 20 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que dicho segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en hexano, heptano, tolueno, isooctano y mezclas de los mismos.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5 en el que dicho segundo disolvente es n-hexano o n-heptano.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que después de la etapa (b) la solución de moxidectina tiene un intervalo de concentraciones de ST entre el 40-50%.
- 25 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que después de la etapa (b) la solución de moxidectina tiene un intervalo de concentraciones de ST entre el 40-44%.
9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que dicho segundo disolvente se añade en un intervalo de relaciones en peso entre 2:1 y 6:1 con respecto a dicho primer disolvente.
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que dicho segundo disolvente se añade bajo agitación.
- 30 11. Un procedimiento según la reivindicación 10 en el que la agitación de dicha solución de moxidectina se realiza a una velocidad de 15-30 rpm al tiempo que se añade dicho segundo disolvente; y posteriormente la velocidad de agitación de dicha solución de moxidectina se aumenta hasta una velocidad de 50-70 rpm.
12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que en la etapa (d) dicha temperatura se reduce hasta el intervalo comprendido entre 25° y 10°C.
- 35 13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que en la etapa (d) dicha temperatura se reduce durante un período de tiempo de 2 a 12 horas.
14. Un procedimiento según la reivindicación 13 en el que dicha temperatura se reduce gradualmente durante dicho período de tiempo.
- 40 15. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que dicho disolvente orgánico no polar es n-heptano y dicho primer disolvente es MCH, y en el que adicionalmente dicho n-heptano se añade a dicha solución de moxidectina/MCH en una relación n-heptano:MCH de aproximadamente 3:1.
16. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico no polar es n-hexano y dicho primer disolvente es MCH, y en el que adicionalmente dicho n-hexano se añade a dicha solución de moxidectina/MCH en una relación n-hexano:MCH de aproximadamente 3:1.
- 45 17. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el que en la etapa (b) dicha solución se concentra al vacío.
18. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que en la etapa (b) dicha solución se concentra a una temperatura en el intervalo comprendido entre 40° y 50°C.

19. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que la etapa (b) dicha solución se concentra a una temperatura en el intervalo comprendido entre 45° y 50°C.
20. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el que en la etapa (a) dicha moxidectina es moxidectina amorfa.
- 5 21. Un procedimiento según la reivindicación 20 en el que dicha moxidectina se obtiene a partir de una reacción química de desbloqueo.
22. Un procedimiento según la reivindicación 21 en el que dicha reacción química es una reacción de hidrólisis alcalina.
23. Un procedimiento según la reivindicación 20 en el que dicha moxidectina amorfa tiene una pureza del 90-92%.
- 10 24. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en el que dicha moxidectina se combina con dicho primer disolvente en una relación en peso de 1:1 a 1:2.
25. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que la pureza de la moxidectina se aumenta en un 2 a un 5%.
26. Un procedimiento para purificar moxidectina sólida según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:
- 15 a) disolver moxidectina sólida en metilciclohexano, (MCH), que da como resultado una solución de moxidectina/MCH;  
 b) concentrar dicha solución de moxidectina/MCH a una temperatura del recipiente de 45° a 50°C al vacío;  
 c) añadir n-heptano a la solución de moxidectina/MCH, en una relación n-heptano:MCH de aproximadamente 4:1, bajo agitación;
- 20 d) dejar madurar la solución resultante durante 4 a 5 horas a aproximadamente 30°C;  
 e) dejar madurar dicha solución a una temperatura de aproximadamente 10°C durante 2 a 3 horas para generar cristales de moxidectina; y  
 f) filtrar y secar dicha moxidectina cristalina al vacío.
- 25 27. Un procedimiento según la reivindicación 26 en el que dicha moxidectina cristalina tiene por lo menos un 94% de pureza.
28. Un procedimiento según la reivindicación 27 en el que dicha moxidectina cristalina tiene por lo menos un 94-96% de pureza.
29. Un procedimiento para generar cristales de moxidectina a partir de moxidectina amorfa, que comprende:
- 30 a) añadir moxidectina amorfa a un primer disolvente para producir una solución de moxidectina; y, posteriormente,  
 b) hacer que el porcentaje en peso de moxidectina dentro de dicha solución se encuentre en el intervalo comprendido entre el 40-44%, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 45°-50°C para dicha solución;
- 35 c) enfriar dicha solución y añadir un segundo disolvente a dicha solución de moxidectina a una temperatura en el intervalo comprendido entre 30°-35°C para dicha solución;  
 d) reducir la temperatura de dicha solución hasta aproximadamente 10°C durante un período de 2 a 8 horas, al tiempo que se agita dicha solución de manera que dicha agitación aumente durante dicho período para lograr la cristalización de dicha moxidectina, y
- 40 e) secar dichos cristales de moxidectina;
- en el que dicho primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, hexano, alcohol bencílico, tolueno, heptanos y mezclas de los mismos, y
- en el que dicho segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en hexano, heptano, tolueno, isooctano y mezclas de los mismos.
- 45 30. Un procedimiento según la reivindicación 29 en el que dichos cristales de moxidectina son por lo menos un 2-5% más puros que dicha moxidectina amorfa.