



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0108449-6 B1

(22) Data do Depósito: 05/02/2001

(45) Data de Concessão: 27/02/2018



(54) Título: FORMULAÇÕES DE PASTA APERFEIÇOADA, SUAS APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODO PARA MATAR INSETOS, BEM COMO PROCESSO PARA PREPARAR AS REFERIDAS FORMULAÇÕES

(51) Int.Cl.: A61K 47/02; A61K 47/18; A61K 47/26; A61K 47/34; A61K 47/10

(30) Prioridade Unionista: 16/02/2000 US 09/504,741

(73) Titular(es): Merial, Inc

(72) Inventor(es): CHEN JUN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES DE PASTA APERFEIÇOADA, SUAS APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODO PARA MATAR INSETOS, BEM COMO PROCESSO PARA PREPARAR AS REFERIDAS FORMULAÇÕES"**.

5 CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção fornece formulações de pasta aperfeiçoadas adequadas para uso farmacêutico e veterinário bem como métodos para tratar vários estados de doenças usando estas formulações. Esta invenção fornece um método aperfeiçoado para fabricar formulações de pasta.

10 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Fig. 1 descreve a mudança de viscosidade como uma função de conteúdo de CAB-O-SIL aumentado onde nenhum modificador de viscosidade foi adicionado.

Fig. 2 descreve o impacto do modificador de viscosidade, PEG 300, na viscosidade da pasta no início e após armazenamento por 6 dias a 60°C.

Fig. 3 descreve a representação esquemática da competição de moléculas de PEG em excesso com as moléculas de PEG ligadas transversalmente.

Fig. 4 descreve o estudo da sensibilidade desvio de curso do produto intermediário em baixo desvio de curso.

Fig. 5 descreve o estudo da sensibilidade de desvio de curso do produto final em alto desvio de curso.

Fig. 6 descreve o modelo de difração de raio X de pó (XRPD) de forma A.

Fig. 7 descreve o modelo de XRPD de forma B.

25 FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

Ao agentes terapêuticos são administrados a animais e humanos por uma variedade de rotas. As rotas incluem, por exemplo, ingestão oral, aplicação tópica ou administração parenteral. A rota particular selecionado pelo versado depende de fatores tais como as propriedades físicoquímicas do agente terapêutico, a condição do hospedeiro, e econômicas.

Um método de formular um agente terapêutico para administração oral, tópica, dérmica ou subdérmica é formular o agente terapêutico



como uma pasta. Pastas têm a vantagem de serem relativamente fáceis de usarem. A desvantagem associada com seu uso é que freqüentemente estes produtos tipicamente não retém boa estabilidade química e física durante a validade do produto. Portanto, há uma necessidade por formulações de pastas aperfeiçoadas as quais não exibam estas propriedades indesejáveis.

Uma das causas destas desvantagens é a inclusão de sílica fumada como um agente de viscosidade. Sílica fumada está comercialmente disponível e vendida, por exemplo, sob os nomes comerciais CAB-O-SIL (Cabot, TD11) e AEROSIL (Degussa, Technical Bulletin Pigments, No. 11 e No. 49). Sílica fumada é um material extremamente leve (densidade 0,04 g/ml), a qual torna seu manuseio e processamento difíceis. Além do mais, devido a esta densidade leve, sílica fumada, quando misturada com um veículo, induz uma quantidade significativa de ar no produto. Isto ocorre mesmo na quantidades relativamente pequenas (6 a 8%) tipicamente usadas para fazer pastas (6 a 8%). A não ser que a pasta seja processada a vácuo ou uma etapa de desaeração seja adicionada no final do processo, não é possível remover tais quantidades grandes de bolhas de ar da pasta.

A fim de demonstrar os problemas causados com uso de sílica fumada tal como CAB-O-SIL, a viscosidade de uma pasta como uma função de conteúdo de CAB-O-SIL foi medida. Fig. 1 descreve a mudança de viscosidade da pasta onde nenhum modificador de viscosidade foi adicionado. Triacetina foi usada como o veículo neste estudo. Quando o conteúdo de CAB-O-SIL foi então menor do que 5%, a pasta permaneceu fina como um líquido de fluxo livre e ar atraído poderia facilmente escapar. Após 5%, a viscosidade aumentou drasticamente e o ar adicional entrado em contato com a pasta pelo CAB-O-SIL não poderia escapar e permaneceu na pasta. Quando aproximadamente 7% de CAB-O-SIL foi adicionado, a pasta teve um valor de penetração de 35 mm. Esta quantidade é comparável com o valor de penetração inicial de outras pastas comercialmente conhecidas tais como GASTROGARD (20-40 mm). Portanto, na ausência de um modificador de viscosidade, pelo menos 7% de CAB-O-SIL foi necessário para fazer pastas com viscosidade útil. Devido a baixa densidade de CAB-O-SIL (0,04 g/ml), a

quantidade de ar atraído é significativa. Assim, a não ser processando sob vácuo ou adicionando uma etapa de desaeração no final, é impossível remover tais quantidades grandes de ar na pasta e não pode controlar a precisão da dose.

5 Modificadores de viscosidade incluem compostos que têm dois ou mais grupos funcionais os quais são capazes de formar ligações de hidrogênio com os silanóis na superfície das partículas de sílica fumada. Compostos os quais funcionam como modificadores de viscosidade incluem, por exemplo, os polietileno glicóis ("PEGs"). Estes compostos são polímeros
10 líquidos e sólidos os quais correspondem à fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$, onde n é maior do que ou igual a 4, e são descritos em "The Merck Index", 10^a ed., M. Windholz e S. Budavari eds., p. 1092, Merck & Co. Inc. Rahway, NJ (1983).

 Enquanto não desejando ser ligado a toeria, a fim de compreender o mecanismo dos modificadores de viscosidade, é necessário compreender como CAB-O-SIL engrossa uma formulação. As ligações de hidrogênio entre os grupos silanol na superfície das partículas de CAB-O-SIL são responsáveis por este efeito de espessamento. Partículas de CAB-O-SIL são conectadas através de ligações de hidrogênio para formar uma rede tridi-
15 mensional. Os modificadores de viscosidade têm dois ou mais grupos funcionais (por exemplo, -OH ou NH_2). Estes grupos formam ligações de hidrogênio com os silanóis na superfície de partículas de CAB-O-SIL. Estes modificadores de viscosidade atuam como ligadores transversais para estenderem a estrutura de rede e também aumentarem a densidade de ligação
20 transversal. Isto é porque a adição de uma quantidade pequena dos modificadores de viscosidade dramaticamente aumentaram a viscosidade das pastas.

 A fim de demonstrar isto, pastas de placebo contendo 4% de CAB-O-SIL e 0,1-3,0% de polietileno glicol ("PEG") 300 em triacetina foram
30 preparadas e seus valores de viscosidade foram medidos usando penetrômetro (Fig. 2). Antes da adição de PEG 300, a viscosidade era muito baixa para ser testada em penetrômetro (> 65 mm). A viscosidade pulou dramati-



camente com só a adição de somente 0,1% de PEG 300. A viscosidade aumentou mais quando mais PEG 300 foi adicionado. Após o nível de PEG alcançar 0,5%, o aumento de viscosidade atingiu o platô. De 0,5-3,0%, a viscosidade permaneceu aproximadamente a mesma, embora um ligeiro decréscimo em viscosidade foi visto quando mais do que 2% de PEG foi adicionado.

Fig. 3 descreve o que é acreditado estar acontecendo no nível molecular. Fig. 3 descreve a competição de moléculas de PEG em excesso com as moléculas de PEG de ligação transversal no nível molecular. A figura indica que os grupos silanol na superfície de partículas de CAB-O-SIL foram saturados quando mais do que 0,5% de PEG foi adicionado. As moléculas de PEG extras poderiam não mais aumentar a viscosidade porque ela poderia não achar dois grupos silanol livres em duas partículas diferentes para aumentar mais a viscosidade. Ao contrário, as moléculas de PEG realmente competem com as moléculas de PEG ligadas que ligam transversalmente duas partículas (Fig. 3). Como um resultado, algumas das ligações transversais dissociam-se e a viscosidade ligeiramente diminui. Baseado em Fig. 2, o limite ideal de PEG 300 é aproximadamente 0,2% a cerca de 1,5% para esta pasta particular.

Assim, como descrito em Fig. 1 as pastas anteriores usam uma quantidade relativamente alta de sílica fumada para alcançar a própria viscosidade. O efeito disto é que uma grande quantidade de ar será atraída na pasta, a qual causa, por exemplo, imperícia na dose, encolhimento, separação líquida (chicotada) e descoloração da pasta. Além disso, o agente terapêutico pode também oxidar. Além do mais, quando uma quantidade grande de sílica fumada é usada em uma pasta oral, a pasta confere uma sensação arenosa a boca. Esta sensação arenosa torna o produto menos gostoso. Além disso, os custos de fabricação para prepararem as pastas são caros porque o processo deve ocorrer sob vácuo ou uma etapa de desaeração subsequente no final do processo é exigida. Custos de fabricação adicionais são incorridos porque sílica fumada é relativamente cara e muito difícil de manusear devido a sua densidade extremamente baixa. A presente inven-

ção supera estes bem como outras desvantagens.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma formulação de pasta estável para um amplo limite de produtos veterinários e farmacêuticos. A presente invenção também fornece um processo aperfeiçoado para fazer os produtos de pasta inventivos. As formulações da presente invenção exibem boa estabilidade química e física sobre validade e mantém a integridade química, textura, consistência e viscosidade sobre um amplo limite de temperatura. O processo de fabricação inventivo fornece um processo simples, rápido e econômico para preparar as formulações de massa inventivas que evitam aquecer e esfriar durante fabricação e atração de ar, um problema comum na fabricação de formas de dosagem de pasta.

Estas e outras concretizações são reveladas ou são óbvias, provenientes de e abrangidas pela Descrição Detalhada seguinte.

15 DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção fornece uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária compreendendo:

- (a) uma quantidade efetiva de um agente terapêutico;
- (b) sílica fumada;
- 20 (c) um modificador de viscosidade;
- (d) um veículo;
- (e) optativamente, um absorvedor; e
- (f) optativamente, um corante, estabilizador, tensoativo, ou conservante.

25 Esta invenção também fornece um processo para preparar uma formulação de pasta compreendendo as etapas de:

- (a) dissolvendo ou dispersando o agente terapêutico no veículo misturando;
- (b) adicionando a sílica fumada ao veículo contendo o agente terapêutico dissolvido e misturando até a sílica estar dispersa no veículo;
- 30 (c) permitindo o intermediário formado em (b) a sedimentar por um tempo suficiente a fim de permitir o ar atraído durante etapa (b) escapar;

e

(d) adicionado o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma pasta uniforme.

As etapas estão ilustrando, mas não limitando. Por exemplo, etapa (a) pode ser movida à última etapa.

Mais preferido são pastas farmacêuticas e veterinárias compreendendo:

(a) um agente terapêutico selecionado do grupo consistindo em inseticidas, acaricidas, parasitocidas, realçadores de crescimento, NSAIDS solúvel em óleo ou um inibidor de bomba de próton;

(b) sílica fumada;

(c) um modificador de viscosidade;

(d) um absorvedor;

(e) um corante; e

(f) um veículo o qual é triacetina, um monoglicerídeo, um diglicerídeo, ou um triglicerídeo.

Também preferidos são pastas compreendendo:

(a) um agente terapêutico selecionado do grupo consistindo em avermectinas, milbemicinas, ácido nordulispórico e seus derivados, estrogênios, progestinas, androgênios, derivados piridil metil substituídos, fenilpirazóis, inibidores de COX-2 ou derivados de 2-(2-benzimidazolil)-pirimidina;

(b) sílica fumada;

(c) um modificador de viscosidade;

(d) um absorvedor;

(e) um corante; e

(f) um veículo hidrófilo o qual é triacetina, um monoglicerídeo, um diglicerídeo, ou um triglicerídeo.

As composições acima onde o modificador de viscosidade é PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propileno glicol, monooleato de sorbitano de polioxietileno (20) (polysorbate 80 ou Tween 80), polioxâmeros (por exemplo, Pluronic L 81); o absorvedor é carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido, ou celulo-

se e seus derivados; e o corante é dióxido de titânio óxido de ferro, ou Laca de Alumínio FD&C Blue Nº 1 são mais especialmente preferidos.

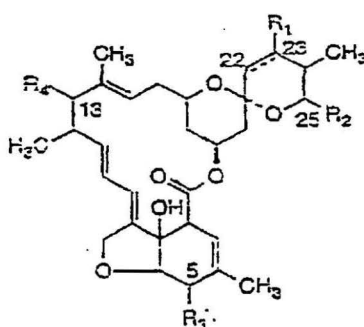
Os agentes terapêuticos os quais são usados nas formulações inventivas são aqueles os quais são conhecidos ao versado como agentes os quais podem ser formulados como pastas. Classes de agentes terapêuticos contempladas pelas formulações inventivas incluem inseticidas, acaricidas, parasitocidas, realçadores de crescimento, óleo solúvel, drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDS), inibidores de bomba de próton e compostos antibacteriais. Classes específicas de compostos os quais estão dentro dessas classes incluem, por exemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico e seus derivados, estrogênios, progestinas, androgênios, derivados de piridilmetil substituídos, fenilpirazóis, inibidores de COX-2, derivados de 2-(2-benzimidazolil)-pirimidinas e antibióticos macrolida.

As séries de avermectina e milbemicina de compostos são agentes antelmínticos fortes e antiparasíticos contra um amplo limite de parasitas internos e externos. Os compostos os quais pertencem a esta série são ou produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos disso. A estrutura destas duas séries de compostos estão proximamente relacionadas e eles ambos dividem um anel de lactona macrocíclico de 16 membros complexo; entretanto, a milbemicina não contém o substituinte de aglicona na posição 13 do anel de lactona. As avermectinas de produto natural são reveladas em Patente U.S. 4.310.519 a Albers-Schonberg, e outros, e os compostos de 22, 23-dihidro avermectinas são revelados em Chabala, e outros, Patente U.S. 4.199.569. Para uma discussão geral de avermectinas, as qual inclui uma discussão de seus usos em humanos e animais, veja (Ivermectin and Abamectin", Campbell, ed., Springer-Verlag, Nova Iorque (1989). Milbemicinas ocorrendo naturalmente são descritas em Aoki e outros, Patente U.S. 3.950.360 bem como nas várias referências citadas em "The Merck Index" 12º ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Derivados semi-sintéticos dessas classes de compostos são bem conhecidas na técnica e são descritos, por exemplo, em Patente U.S. 5.077.308, Patente U.S. 4.859.657, Patente U.S. 4.963.582, Patente U.S.

4.855.317, Patente U.S. 4.871.719, Patente U.S. 4.874.749, Patente U.S. 4.427.663, Patente U.S. 4.310.519, Patente U.S. 4.199.569, Patente U.S. 5.055.596, Patente U.S. 4.973.711, Patente U.S. 4.978.677, e Patente U.S. 4.920.148.

5 Avermectinas e milbemicinas dividem o mesmo anel de lactona macrocíclico de 16 membros; entretanto, milbemicinas não possuem o substituinte de dissacarídeo na posição 13 do anel de lactona.

Enquanto muitos compostos de avermectina são conhecidos na técnica, uma estrutura da classe de compostos é como segue:



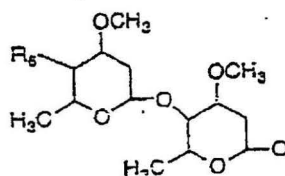
10 onde a linha pontilhada indica uma ligação simples ou dupla nas posições 22, 23;

R_1 é hidrogênio ou hidróxi desde que R_1 esteja presente somente quando a linha pontilhada indique uma ligação simples;

R_2 é alquila de 1 a 6 átomos de carbono ou alquenila de 3 a 6 átomos de carbono ou cicloalquila de 3 a 8 átomos de carbono;

R_3 é hidróxi, metóxi ou $=NOR_5$ onde R_5 é hidrogênio ou alquila inferior; e

R_4 é hidrogênio, hidróxi ou

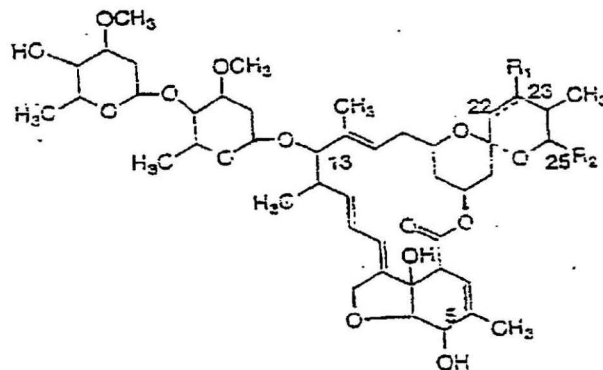


20 onde R_6 é hidróxi, amino, mono ou dialquilamino inferior ou alquilamino inferior.

Os compostos preferidos são avermectina Bla/Blb (abamectina), 22,23-dihidro avermectina Bla/Blb (ivermectina) e o derivado de 4"-

acetilamino-5-cetoximino de avermectina Bla/Blb. Ambos abamectina e ivermectina são aprovados como agentes antiparasítico de amplo espectro.

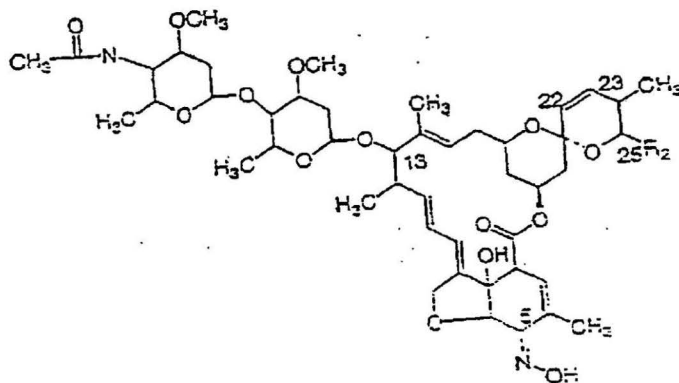
As estruturas de abamectina e ivermectina são como segue:



- 5 onde para abamectina a linha pontilhada representa uma ligação dupla e R_1 não está presente e para ivermectina a ligação dupla representa uma ligação simples e R_1 é hidrogênio; e

R_2 é isopropila ou sec-butila.

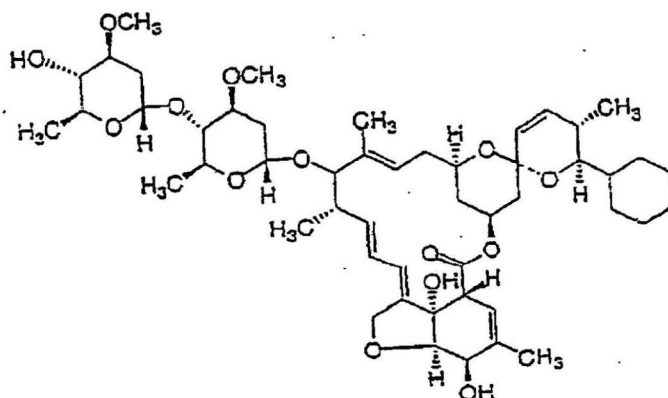
Os derivados de 4"-acetil amino-5-cetoximino de avermectina Bla/Blb tem a fórmula estrutural seguinte:



- 10 onde R_2 é isopropila ou sec-butila.

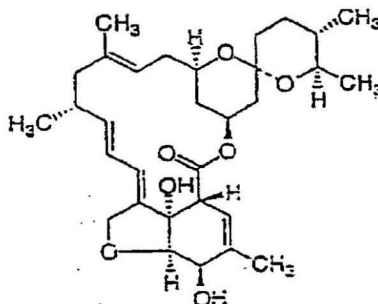
Os produtos de avermectina são geralmente preparados como uma mistura de pelo menos 80% do composto onde R_2 é sec-butila e não mais do que 20% do composto onde R_2 é isopropila.

- 15 Outras avermectinas preferidas, incluem ememectina, epinomectina e doramectina. Doramectina é revelada em Patente U.S. 5.089.490 e EP 214 738. O composto tem a estrutura seguinte:

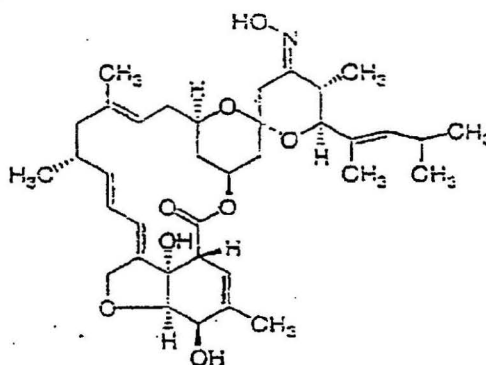


Nas formulações presentes, ivermectina é especialmente preferida.

Uma estrutura representativa para uma milbemicina é aquela para milbemicina α_1 :



5 Uma milbemicina especialmente preferida é moxidectina, cuja estrutura é como segue:



O composto é revelado em No. de Patente U.S. 5.089.490.

Os derivados de avermectina de monossacarídeo são também preferidos especialmente onde uma substituição de oxima está presente na posição 5 do anel de lactona. Tais compostos estão descritos, por exemplo, em EP 667.054. Selamectina é um composto especialmente preferido desta classe de derivados.



Ácido nodulispórico e seus derivados são uma classe de agentes acaricida, antiparasítico, inseticida e antelmíntico bem conhecidos a um versado da técnica. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir em humanos e animais. Estes compostos são descritos, por exemplo, em Patente U.S. 5.399.582 e WO 96/29073. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados em combinação com outros inseticidas, parasiticidas, e acaricidas. Tais combinações incluem agentes antelmínticos, tais como aqueles revelados acima os quais incluem ivermectina, avermectina, e emamectina, bem como outros agentes tais como tiabendazol, febantel ou morantel; fenilpirazóis tais como fipronil; e reguladores de crescimento de insetos tais como lufenurona. Tais combinações são também contempladas na presente invenção.

Geralmente, todas as classes de inseticidas são fornecidas para esta invenção. Um exemplo desta classe inclui derivados de piridilmetil substituídos tais como imidacloprida. Agentes desta classe são descritos, por exemplo, em Patente U.S. 4.742.060. Estaria bem dentro do nível de perícia do versado decidir qual composto individual pode ser usado na formulação inventiva para tratar uma infecção particular de um inseto.

Fenilpirazóis são outra classe de inseticidas os quais possuem excelente atividade inseticida contra todas pestes de insetos incluindo pestes sugadoras de sangue tais como carrapatos, pulgas, etc., os quais são parasitas em animais. Estas classes de agentes matam insetos atuando no receptor de ácido gama-butírico de invertebrados. Tais agentes são descritos, por exemplo, em No. de Patente U.S. 5.567,429, No. de Patente U.S. 5.122.530, e EP 295.117. Um fenilpirazol especialmente preferido é fipronil, cujo nome químico é 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilpirazol. Fipronil é bem conhecido na técnica como um agente de pulga e carrapato. Estaria dentro do nível do versado decidir quais compostos individuais podem ser usados nas formulações inventivas.

Reguladores de crescimento de inseto são outra classe de inseticidas ou acaricídeos, os quais são também fornecidos para as formulações inventivas. Compostos pertencendo a este grupo são bem conhecidos ao

versado e representam um amplo limite de classes químicas diferentes. Todos estes compostos atuam interferindo com o desenvolvimento ou crescimento das pestes de insetos. Reguladores de crescimento de insetos são descritos, por exemplo, em Patente U.S. 3.748.356; Patente U.S. 3.818.047; 5 Patente U.S. 4.225.598; Patente U.S. 4.798.837; e Patente U.S. 4.751.225, bem como em EP 179.022 ou U.K. 2.140.010. Reguladores de crescimento de insetos especialmente preferidos incluem diflubenzurona, lufenurona, metopreno, fenoxicarb, piriproxifeno, e ciromazina. Novamente, estaria dentro do nível do versado decidir quais compostos individuais podem ser usa-
10 dos nas formulações inventivas.

Estrogênios, progestinas, e androgênios referem-se a classes de compostos químicos os quais são também bem conhecidos a um versado nesta técnica e usadas, por exemplo, para regular fertilidade em humanos e animais. De fato, estrogênios e progestinas estão entre as drogas mais am-
15 plamente prescritas e são usadas, por exemplo, sozinhas ou em combinação para contracepção ou terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa. Estrogênios e progestinas ocorrem naturalmente ou são sinteticamente preparados. Esta classe de compostos também inclui antagonistas receptores de estrogênios ou progesterona. Antiestrogênios, tais como ta-
20 moxifeno e clomifeno, são usados para tratar câncer de mama e infertilidade. Antiprogestivos são usados como contraceptivos e drogas anticâncer, bem como para induzir de parto e terminar uma gravidez.

Os androgênios e antiandrogênios estruturalmente relacionados para os estrogênios e progestinas conforme elas são biossintetizadas de
25 colesterol. Estes compostos são baseados em testosterona. Androgênios são usados para hipogonadismo e promovem desenvolvimento de músculo. Antiandrogênios são usados, por exemplo, no tratamento de hiperplasia e carcinoma da próstata, acne, e calvície de padrão masculino bem como na inibição do impulso sexual em homens que são ofensores sexuais. Estrogê-
30 nio, progestinas, e androgênios são descritos, por exemplo, em "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9^a ed., J.G. Handman e L. Elimbird, eds., C. 57 a 60, pp. 1411 - 485, McGraw Hill, New York (1996)

ou em "Principles of Medicinal Chemistry", 2ª ed., W.O. Foye, ed., C. 21, pp. 495-559, Lea & Febiger, Philadelphia (1981).

Estrogênios, progestinas e androgênios são também usados em animais de cultivo agrícola como promotores de crescimento para animais comestíveis. É conhecido na técnica que compostos destas classes agem como esteróides promotores de crescimento em animais tais como cabra, ovelhas, porcos, aves comestíveis, coelhos, etc. Sistemas de distribuição para promoverem o crescimento de animais são descritos, por exemplo, em Patente U.S. 5.401.507, Patente U.S. 5.288.469, Patente U.S. 4.758.435, Patente U.S. 4.686.092, Patente U.S. 5.072.716 e Patente U.S. 5.419.910.

Compostos de estrogênio, progestina e androgênio específicos são bem conhecidos ao versado. Compostos especialmente preferidos pertencendo a esta classe incluem progesterona, benzoato de estradiol e trembolona acetato.

NSAIDS são bem conhecidos na técnica. Estas classes de compostos os quais pertencem a este grupo incluem derivados de ácido salicílico, derivados de para-aminofenol, ácidos indol e indeceno acéticos, ácidos heteroaril acéticos, ácidos arilpropionícos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos, e alcanos. NSAIDS exercem suas atividades interferindo com biossíntese de prostaglandina por irreversibilidade ou reversibilidade inibindo cicloxigenase. Compostos deste grupo possuem propriedades analgésicas, antipiréticas e não esteroidais. Compostos pertencendo a estas classes são descritos, por exemplo, em Capítulo 27 de Goodman e Gilman em páginas 617 a 658 ou em Cap. 22 de Foye em páginas 561 a 590 bem como em Patentes U.S. 3.896.145; Patente U.S. 3.337.570; Patente U.S. 3.904.682; Patente U.S. 4.009.197; Patente U.S. 4.223.299; e Patente U.S. 2.562.830, bem como os agentes específicos relacionados em The Merck Index. Esta invenção contempla aqueles compostos que são solúveis em óleo.

NSAIDS solúveis em óleo são também conhecidos ao versado. Classes de NSAIDS as quais são preferidas são ácidos indol e indeceno acéticos e ácidos heteroaril acéticos. Compostos especialmente preferidos

incluem indometacina, cetorolac, caprofen, flumixina, cetoprofen, meloxicam, naproxeno, e fenilbutazona.

Inibidores de COX-2 são uma classe especialmente preferida de NASIDS. Como com outros NASIDS, inibidores de COX-2 são efetivos em tratamento de doenças mediadas por cicloxigenase tais como inflamação, analgesia e febre. Estes compostos são especialmente efetivos em tratar câncer, artrite reumatóide e osteoartrite. Estes compostos têm a vantagem de não afetarem a integridade do trato gastrointestinal e o fluxo de sangue renal. Exemplos destes compostos incluem derivados de (metilsulfonil)fenil-2-5(H)-furanona. Estes derivados são descritos, por exemplo, em aplicação co-pendente USSN 09/097.537, agora permitiu, a qual sucessivamente é um CIP de aplicação USN 08/728.512, registrada em 9 de Outubro de 1996, a qual sucessivamente está baseada nos. de aplicações provisórias 60/005.371 e 06/011.673. Inibidores de COX-2 especialmente preferidos incluem 3-(ciclopropilmetóxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona ou 3-(ciclopropiletóxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona ou sais ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos. Um inibidor de COX-2 especialmente preferido é forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetóxi)-4-[4(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

Forma polimórfica B pode ser caracterizada pelos parâmetros seguintes:

sistema cristalino	trigonal
grupo de espaço	R-3
descrição	hexagonal
dimensões de unidade de célula	
a (Å)	18,183
b (Å)	18,183
c (Å)	26,950
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	120
volume de unidade de célula (Å ³)	7716,5

número de moléculas por unidade de célula Z	18
Temperatura de medição (°K)	20°C (293)
gravidade específica calculada	1,303
coeficiente de absorção de peso (cm ⁻¹)	2,11

Polimorfo B pode ser além disso caracterizado pelos dados de difração de raio X seguintes calculados de estrutura cristalina.

Tabela 1: Dados de Difração de Raio X em Pó calculados de estrutura cristalina

d (Angs)	Intensidade
13,596	w
10,238	w
9,092	s
8,983	m
7,558	vw
6,798	vw
6,39	m
6,39	vw
6,194	vw
5,812	m
5,812	w
5,444	w
5,444	vw
5,249	s
5,119	s
5,1	vw
4,546	vw
5,532	s
4,532	s
4,492	m
4,461	m
4,448	w
4,311	vw
4,311	vw

d (Angs)	Intensidade
3,209	vw
3,195	w
3,195	vw
3,184	m
3,184	vw
3,179	vw
3,128	vw
3,067	vw
3,031	vw
3,001	vw
3,001	vw
2,994	vw
2,958	vw
2,958	vw
2,932	vw
2,906	vw
2,906	vw
2,888	vw
2,853	vw
2,844	vw
2,813	vw
2,768	vw
2,753	vw
2,729	vw

4,155	s
4,155	m
4,056	vw
4,056	vw
4,027	vw
4,027	vw
3,995	m
3,995	w
3,895	w
3,74	vw
3,665	vw
3,665	vw
3,581	m
3,489	vw
3,489	vw
3,459	vw
3,436	vw
3,436	vw
3,413	w
3,413	vw
3,399	vw
3,393	m
3,393	vw
3,233	vw
3,029	w

2,729	vw
2,722	vw
2,722	vw
2,719	vw
2,667	w
2,667	vw
2,634	vw
2,624	vw
2,608	vw
2,522	vw
2,519	vw
2,519	vw
2,512	vw
2,504	vw
2,504	vw
2,501	vw
2,464	vw
2,464	vw
2,455	vw
2,438	vw
2,428	vw
2,428	vw
2,417	vw
2,364	vw
2,339	vw
2,301	vw

Por via de comparação, os parâmetros e os dados de difração de raio X calculados de estrutura cristalina de polimorfo A são descritos abaixo:

5 TABELA 2 Dados de Difração de Raio X em Pó para Polimorfo A de cristal único

d (Å)	Intensidade
14,20	m

d (Å)	Intensidade
3,72	m

10,09	s
9,88	s
6,97	vw
5,33	m
5,09	w
5,09	vw
5,08	m
4,94	m
4,78	w
4,78	m
4,78	m
4,73	m
4,45	m
4,33	m
4,33	m
4,33	m
4,32	m
4,20	vw
4,20	w
4,04	w
3,81	w
3,81	vw
3,79	vw
3,75	w

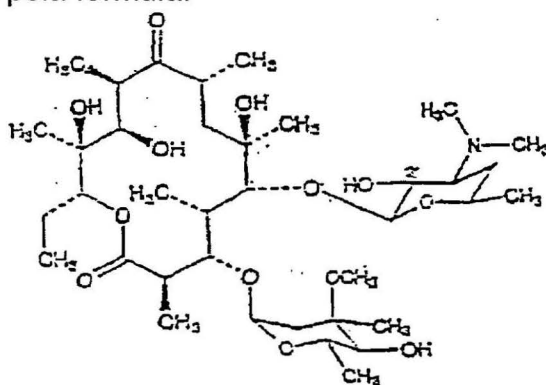
3,72	m
3,70	w
3,70	w
3,67	w
3,67	w
3,60	w
3,58	w
3,58	w
3,55	w
3,51	w
3,49	vw
3,39	m
3,39	m
3,32	vw
3,29	w
3,13	vw
3,11	w
2,94	vw
2,86	vw
2,86	vw
2,85	w
2,82	vw
2,63	w
2,31	vw

O modelo de difração de raio X em pó de polimorfos A e B é representado em figuras 6 e 7, respectivamente.

- Compostos os quais inibem secreção de ácido gástrico no estômago ou atuam como inibidores de bomba de próton são bem conhecidos ao versado e são também fornecidos na presente invenção. Estes compostos incluem 2-(2-benzimidazolil-piridinas) e seus sais. Tais compostos são descritos, por exemplo em EP 005 129, Patente U.S. 4.255.431 bem como em Patente U.S. 5.629.305. Estes compostos são também conhecidos a tratarem infecções por Heliobactéria, Patente U.S. 5.093.342, e para agirem

como sinergistas quando combinados com um ácido degradável em antibiótico, veja por exemplo U.S. 5.629.305. Estas combinações sinérgicas podem também ser formuladas nas pastas da presente invenção. Omeprazol ou seus sais é um compostos especialmente preferido.

5 Antibióticos de macrolida são também agentes terapêuticos preferidos. Macrolidas como uma classe inclui a eritromicina e seu derivado bem como outros derivados tais como azalidas. Eritromicina (PM 733.94 dáltons) é o nome comum para um antibiótico de macrolida produzido pelo crescimento de uma classe de *Streptomyces erythreus*. É uma mistura de
10 três eritromicinas, A, B e C consistindo amplamente de eritromicina A a qual está representada pela fórmula:



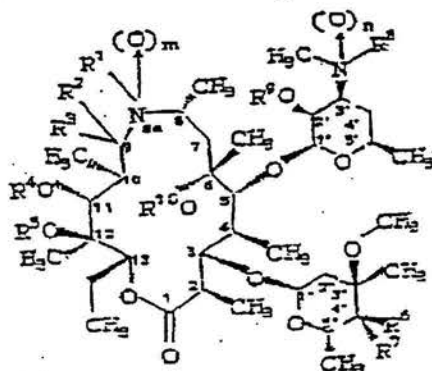
Seu nome químico é (3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,
13S*,14R*)-4-[(2,6-dideóxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)-óxi]-
14-etil-7,12,13-triidróxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6[[3,4,6-trideóxi-3-(dime-
15 tilamino)- β -D-xilohexapiranosil]óxi]oxaciliclotetradecano-2,10-diona,
(C₃₇H₆₇NO₁₃).

Eritromicina tem uma ação ampla e essencialmente bacteriostática contra muitas bactérias Gram-positiva e algumas Gram-negativas bem como outros organismos incluindo micoplasmas, espiroquetas, clamídias e
20 riquetsias. Em humanos, ela encontra utilidade no tratamento de uma variedade ampla de infecções. Ela encontra ampla aplicação em prática veterinária no tratamento de doenças infecciosas tais como pneumonia, mastite, metrite, rinite e bronquite em, por exemplo, cabra, suíno e ovelha.

Outros derivados de eritromicinas incluem carbomicina, claritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, micamicina, oleandomici-
25

na, pristinamicina, rocitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, e virginiamicina. Assim como as eritromicinas, vários desses derivados existem como misturas de componentes. Por exemplo, carbomicina é uma mistura de carbomicina A e carbomicina B. Leucomicina
 5 existe como uma mistura de componentes A₁, A₂, A₃, A₉, B₁-B₄, U e V em várias proporções. Componente A₂ é também conhecida como josamicina e leucomicina V é também conhecido como miocomicina. Os componentes principais da midecamicinas é midecamicina A e os componentes menores são midecamicinas A₂, A₃ e A₄. Igualmente, micamicina é uma mistura de
 10 diversos componentes, micamicina A e B. Micamicina A é também conhecida como virginiamicina M₁. Pristinamicina é composta de pristinamicinas I_A, I_B, e I_C, os quais são idênticos virginiamicinas B₂, B₁₃ e B₂ respectivamente, e pristinamicina II_A e II_B, os quais são idênticos a virgiamicinas M₁, e 26,27-dihidrovirginiamicina M₁. Espiramicina consiste em três componentes, espi-
 15 romicina I, II e III. Virginiamicina é composta de virgiamicina S₁ e virginiamicina M₁. Todos estes componentes podem ser usados nesta invenção. Fontes destes macrolidas são bem conhecidas ao versado e são descritas na literatura em referências tais como "The Merck Index", 12^a ed., S. Budarari, ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (1996).

20 Azalidas são antibióticos de macrolidas semi-sintéticos relacionados a eritromicina A e exibem características de solubilidade similares. Esta classe inclui compostos da estrutura geral



e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres disso, e os complexos farmaceuticamente aceitáveis disso, onde

R¹ é hidrogênio;

hidróxi;

alcóxi C₁₋₄;

formila;

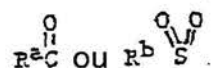
alquilcarbonila C₁₋₁₀, alcóxicarbonila, ariloxicarbonila, aralcoxi-
 5 carbonila C₁₋₁₀, alquilsulfonila C₁₋₁₀, ou arilsulfonila, onde dito grupo alquila
 ou arila C₁₋₁₀ é não-substituído ou substituído por 1-3 halo (F, Cl, Br), hidróxi,
 amino, grupos acilamino C₁₋₅ ou alquila C₁₋₄; ou alquila C₁₋₁₀, alquenila C₂₋₁₀,
 alquinila C₂₋₁₀ não-substituídos ou substituídos onde ditos substituintes são
 independentemente 1-3 de

10 (a) arila ou heteroarila optativamente substituído por 1-3 halo (F,
 Cl, Br, I), alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄)amino ou hidróxi,

(b) heterocíclica optativamente substituído por hidróxi, amino, al-
 quilamino C₁₋₄, di(alquila C₁₋₄)amino, alquilcarbonilóxi C₁₋₄ ou alquilcarboni-
 15 lamino C₁₋₄,

(c) halo (F, Cl, Br ou I),

(d) hidróxi optativamente acilado por um grupo



onde

20 R^a é hidrogênio, alquila, C₁₋₆ arila, heteroarila, aralquila, ou hete-
 roaralquila,

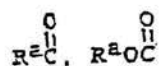
E

R^b é alquila ou arila C₁₋₆,

(e) alcóxi C₁₋₁₀,

25 (f) arilóxi ou heterocarilóxi optativamente substituído por 1-3 gru-
 pos halo, hidróxi, amino ou alquila C₁₋₄,

(g) amino ou alquilamino C₁₋₁₀ optativamente acilado por um
 grupo



ou R^b SO₄, onde

R^a e



R^b são definidos acima,

(g) di(alquila C₁₋₁₀)amino,

(h) arilamino, heteroarilamino, aralquilamino ou heteroarilalquilamino onde dito grupo arila ou heteroarila é optativamente substituído por 1-

5 3 grupos halo, hidróxi, amino ou alquila C₁₋₄,

(i) mercapto,

(j) alquiltio C₁₋₁₀, alquilsulfinila ou alquilsulfonila, ariltio, arilsulfinila ou arilsulfonila onde dito grupo arila é optativamente substituído por 1-3 grupos halo, hidróxi, amino ou alquila C₁₋₄,

10 (k) formila,

(l) alquilcarbonila C₁₋₁₀.

(m) arilcarbonila, heteroarilcarbonila, aralquilcarbonila ou heteroarilalquilcarbonila onde dito grupo arila ou heteroarila é optativamente substituído por 1-3 grupos halo, hidróxi, amino ou alquila C₁₋₄,

15 (n) carbóxi,

(o) alcoxicarbonila C₁₋₁₀,

(p) ariloxicarbonila, heteroariloxicarbonila, aralquilcarbonila ou heteroarilalcoxycarbonila onde dito grupo arila ou heteroarila é optativamente substituído por 1-3 grupos halo, hidróxi, amino ou alquila C₁₋₄,

20 (q) carbamoíla ou sulfamoíla onde o átomo N é optativamente substituído por 1-2 grupos alquila C₁₋₆ ou por uma cadeia de alquilenos C₄₋₆,

(r) ciano,

(s) isonitrilo,

(t) nitro,

25 (u) azido,

(v) iminometila optativamente substituído em nitrogênio ou carbono com alquila C₁₋₁₀,

(w) oxo, ou

(x) tiono;

30 onde dita cadeia alquila, se mais do que dois átomos de carbonos em comprimento, pode ser optativamente interrompida por 1-2 grupos oxa, tia ou aza (-NR- onde R é hidrogênio ou alquila C₁₋₃).



R^{10} é hidrogênio ou

R^1 e R^{10} juntos são alquilenos C_1-C_3 optativamente substituído por um grupo oxo;

R^1 e R^4 juntos são alquilenos C_1-C_3 optativamente substituído por um grupo oxo;

R^2 e R^3 são hidrogênio, alquila C_{1-10} , arila

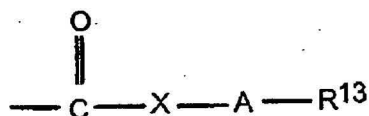
R^2 e R^3 juntos são oxo e tiono;

R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio e alquilcarbonila;

R^4 e R^5 são juntos carbonila;

R^6 e R^7 são ambos hidrogênio ou um de R^6 e R^7 é hidrogênio ou o outro é hidróxi, um derivado de acilóxi tomado junto do grupo consistindo em formilóxi, alquilcarbonilóxi C_{1-10} , arilcarbonilóxi e aralquilcarbonilóxi, ou

-NHR¹² onde R^{12} é hidrogênio, arilsulfonila ou heteroarilsulfonila optativamente substituído por 1-3 grupos halo ou alquila C_{1-3} , alquilsulfonila, ou



Onde

X é uma ligação de conexão, O ou NH,

A é uma ligação de conexão ou alquilenos C_1-C_3

R^{13} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila, aralquila, heteroarila, heterociclila, ou cicloalquila C_3-C_7 , qualquer um dos quais grupos R^{13} outros além de hidrogênio podem ser substituídos por um ou mais de halogênio, hidroxila, alcóxi C_1-C_3 , ciano, isonitrilo, nitro, amino, mono ou di- (C_1-C_3) alquilamino, mercapto, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinila C_1-C_3 , alquilsulfonila C_1-C_3 , ariltio, arilsulfinila, sulfamoíla, arilsulfonila, carbóxi, carbamoíla, alquilcarbonila C_1-C_3 , ou alcoxicarbonila;

R^6 e R^7 são juntos oxo, hidroximino, alcoximino, aralcoximino ou aminoimino;

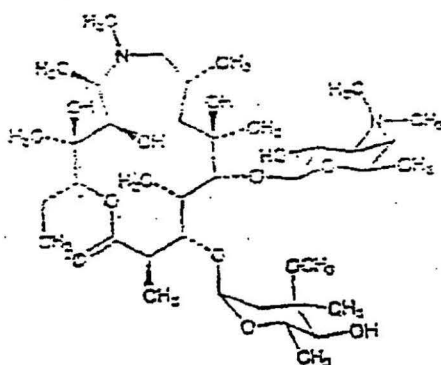
R^8 é metila, aralcoxicarbonila, e arilsulfonila;

R^9 é hidrogênio, formila, alquilcarbonila C_{1-10} , alcoxicarbonila C_{1-10} , e arilalcoxicarbonila;

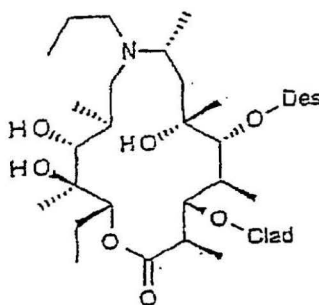
m e n são independentemente números inteiros de zero a um; e dito complexo de metal é tomado do grupo consistindo em cobre, zinco, cobalto, níquel, e cádmio.

Estes compostos são revelados em EP 568 699, aqui contida incorporada por referência. Azalidas como uma classe de componentes é bem conhecida na técnica e derivados adicionais são descritos, por exemplo, em Nos. de Patente U.S. 5.869.629; 5.629.296; 5.434.140; 5.332.807; U.S. 5.250.518; 5.215.890; e 5.210.235, todas incorporadas aqui contidas por referência.

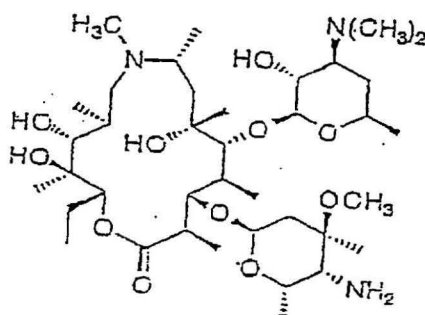
Particularmente preferido é azitromicina. A estrutura de azitromicina é



Compostos denominados aqui contidos fórmula I e fórmula II têm as estruturas seguintes:



onde Des é desosomina e Clad é cladinose (fórmula I) e





(fórmula II). O composto de fórmula II são também conhecidos como 8a-azalida. Estes compostos são revelados em EP 508 699, aqui contida por referência. Os sais de adição básicos e ácidos correspondentes e derivados de ésteres das macrolidas, incluindo os compostos de azalidas, são também contemplados. Estes sais são formados dos ácidos a bases orgânicos e inorgânicos correspondentes. Estes derivados incluem sais de cloridrato e fosfato costumeiros bem como os ésteres de acetato, propionato e butirato. Estes derivados podem ter nomes diferentes. Por exemplo, o sal de fosfato de oleandomicina é matromicina e o derivado de triacetila é troleandomicina. Rocitamicina é 4-B-butanoato, 3B -propionato de leucomicina V.

O termo "agente terapêutico" também inclui os sais de ácidos ou base aceitáveis farmacologicamente ou na veterinária, onde aplicável, destes compostos. O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos ou orgânicos aceitáveis farmacologicamente ou na veterinária. Ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais tais como ácidos hidrôhalicos, tais como ácidos hidrobromídicos e clorídricos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos e ácidos nítricos. Ácidos orgânicos incluem todos os ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos e ácidos graxos alifáticos, alicíclicos e aromáticos, aceitáveis farmacologicamente ou na veterinária. Ácidos preferidos são ácidos carboxílicos alifáticos C_1 - C_{20} saturados ou insaturados de cadeia reta ou ramificados, os quais são optativamente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila, ou ácidos carboxílicos aromáticos C_6 - C_{12} . Exemplos de tais ácidos são ácido carbônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, ácidos α -hidróxi, tais como ácido glicólico e ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metano sulfônico, e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido maléico. Um exemplo de um ácido tricarboxílico é ácido cítrico. Ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos saturados e insaturados aceitáveis farmacologicamente ou na veterinária tendo 4 a 24 átomos de carbono. Exemplos incluem ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido lino-

lênico, e ácido fenilesteárico. Outros ácidos incluem ácido glucônico, ácido glicoheptônico e ácido lactobiônico.

O termo "base" contempla todas as bases inorgânicos ou orgânicas aceitáveis farmaceuticamente ou na veterinária. Tais bases incluem, por exemplo, os sais de metais alcalinos ou sais de metais alcalinos terrosos, tais como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. Bases orgânicas incluem os sais de hidrocarbila ou de amino heterocíclica comuns, os quais incluem, por exemplo, os sais de morfolina e piperidina.

Os derivados de éster e amina destes compostos, onde aplicáveis, são também contemplados. Compostos específicos os quais pertencem a estas classes de agentes terapêuticos são bem conhecidos do versado da técnica.

Um aspecto importante da presente invenção é a combinação de um modificador de viscosidade à formulação. A adição do modificador de viscosidade fornece uma formulação de pasta a qual contém menos sílica fumada do que a quantidade normalmente usada em uma pasta convencional. A formulação inventiva permite todo o ar que é introduzido na formulação pela sílica fumada de escapar quando a viscosidade é baixa. O modificador de viscosidade é então adicionado para levar a viscosidade da pasta ao nível desejado sem a introdução de mais ar no produto final. Enquanto não desejando ser ligado por teoria, é acreditado que devido a seus grupos funcionais, os modificadores de viscosidade atuam como ligadores transversais e estendem a rede tridimensional formada pela interação da sílica e o veículo hidrófobo. Os modificadores de viscosidade também estendem a densidade da ligação transversal na formulação.

Modificadores de viscosidade contendo hidróxi especialmente preferidos incluem PEG 200, PEG 300, PEG 400, e PEG 600. Outros modificadores de viscosidade contendo hidroxila incluem misturas de copolímeros de bloco de compostos de polioxialquileno, isto é, poloxâmeros incluindo misturas de poloxâmeros de óxido de etileno e óxido de propileno, tais como aquelas descritas em Nos. de Patente U.S. 4.343.785; 4.465.663; 4.511.563; e 4.476.107, as descobertas das quais são desse modo incorporadas aqui

contidas por referência. Versões comerciais destes tensoativos de poloxâ-
meros não-iônicos estão disponíveis proveniente de BASF - Wyandotte Co.,
Wyandotte, Mich, e incluem vários Plurônicos tais como Pluronic L81, Pluro-
nic F108, e F127 e aqueles Plurônicos descritos em "Pluronic & Tetronic
5 Surfactants", BASF Corp., 1987, bem como em "The Merck Index". 10ª ed.,
em página 1090 e em Remington Pharmaceutical Science. Outros modifica-
dores de densidade adequados úteis como os da presente invenção inclu-
em: monoleato de polioxietileno sorbitano (Polysorbato 80); polietileno glicóis
(Pluracóis); etoxilatos de nonilfenóis (Surfônicos); e paraisooctifeniléteres de
10 polietilenoglicol de etoxilatos álcoois lineares (Tritons).

Ésteres de ácido mono ou digraxos de propileno glicol são tam-
bém fornecidos nas formulações inventivas. Estes ésteres incluem, por
exemplo, dicaprilato de propileno glicol; dilaurato de propileno glicol, hidroxi-
estearato de propileno glicol, isoestearato de propileno glicol, laurato de pro-
15 pileno glicol, ricinolato de propileno glicol, e estearato de propileno glicol,
mais preferivelmente diésteres de ácido caprílico-cáprico de propileno glicol
conforme está disponível sob o Nome Comercial MIGLYCOL 840.

Outros compostos os quais funcionam como modificadores de
viscosidade são aqueles os quais contém ambos grupos de função hidróxi e
20 amino. Tais grupos incluem, por exemplo, monoetanolamina, dietanolamina
e trietanolamina. Estes compostos, bem como seus usos, são bem conheci-
dos a um versado nas técnicas farmacêuticas e veterinárias.

A quantidade de modificador de viscosidade varia de formulação
a formulação e determinação da quantidade exigida está bem dentro da pe-
25 rícia de rotina de um versado na técnica de formulação. Preferido é aproxi-
madamente 0,01 a cerca de 20% de modificador de viscosidade, baseado
em peso total da composição. Uma quantidade especialmente preferida é
aproximadamente 0,05 a cerca de 5%, com aproximadamente 0,1 a cerca de
2% sendo mais preferido.

30 Sílica fumada é usada como o agente de espessamento. Nas
pastas de acordo com esta invenção, a quantidade de sílica fumada é muito
baixa. Isto permite um intermediário com uma baixa viscosidade, a qual su-

cessivamente permite um escape rápido do ar por leveza. Após deixar o intermediário sedimentar por aproximadamente 10 minutos, nenhum ar foi detectado no intermediário. Pastas preferidas compreendem de aproximadamente 1 a cerca de 20%, baseado em peso total de solução, com de aproximadamente 1% a cerca de 6% sendo preferido. Quantidades de aproximadamente 0,02% a cerca de 20%, aproximadamente 1% a 6,5% ou aproximadamente 1 a cerca de 4% ou 5%, são também preferidas. Uma pasta onde a quantidade de sílica é aproximadamente 4,25% é especialmente preferida.

10 O veículo é outro componente importante da formulação. Ele é a fase líquida que dissolve a droga ativa para dar uma excelente uniformidade e biodisponibilidade de conteúdo. Compostos os quais atuam como veículos incluem solventes que são adequados para aplicações farmacêuticas, tais como triacetina, mono, di-, ou tri-glicerídeos de cadeia curta ou média, glicerina, água, propileno glicol, N-metila pirrolidinona, formal glicerol, polietileno glicol, copolímeros de tribloco de polietileno glicol-polipropileno glicol-polietileno glicol, óleo de vegetal, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de milho, óleo mineral, óleo de amendoim, óleo de rícino, óleo de algodão, transcutool, benzila álcool, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ou semelhantes.

20 Estes compostos podem ser usados sozinhos ou como misturas. Triacetina é especialmente preferida conforme ela tem alguma solubilidade em água que permite uma fácil limpeza do equipamento de fabricação. Diferentemente de algumas pastas baseadas em água, triacetina não suporta crescimento microbial, a qual elimina a necessidade de um conservante. Misturas

25 de outros veículos com triacetina são também preferidas. A quantidade e tipo de veículo hidrófobo para uma formulação particular está bem dentro do nível de perícia do versado.

Quando presente, qualquer um dos corantes farmacêuticos ou veterinários convencionais podem ser usados. Tais corantes incluem, por exemplo, tinturas, lacas de alumínio, corantes baseados em óxido de ferro, caramelo ou combinações de vários corantes. Preferivelmente até aproximadamente 20% em peso de composição total, pode estar presente com

30

aproximadamente 0,001 ou 0,01% a cerca de 10% e 0,001 a cerca de 4% sendo mais preferido.

Absorvedores podem também ser adicionados à formulação da pasta. Tais compostos são bem conhecidos na técnica ao versado bem
5 como seu uso em pastas. Estes compostos efetivamente previnem ou aliviam a separação da fase do produto durante armazenamento. Absorvedores incluem carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido, celulose e seus derivados, ou misturas de absorvedores com carbonato de magnésio sendo especialmente preferido. A inclusão destes compostos é opcional com quan-
10 tidades de 0% a cerca de 30%, 0 a cerca de 15% ou aproximadamente 1% a cerca de 15% ou aproximadamente 1% a cerca de 10%, baseado em peso total da composição sendo especialmente preferido.

Além disso ao agente terapêutico, o modificador de viscosidade, e o veículo, a formulação pode conter outros ingredientes inertes tais como
15 antioxidantes, conservantes, estabilizadores ou tensoativos. Estes compostos são bem conhecidos na técnica de formulação. Antioxidante tal como um alfa tocoferol, n-propila galato, BHA (hidróxi anisol butilado), BHT (hidróxi tolueno butilado), monotioglicerol e semelhantes, podem ser adicionados à presente formulação. Os antioxidantes são geralmente adicionados à for-
20 mulação em quantidades de aproximadamente 0,01 a cerca de 2,0% em peso, baseado em peso total da formulação. Conservantes tais como os parabenos (metilparabeno e/ou propilparabeno) são adequadamente usados na formulação em quantidades variando de aproximadamente 0,01 a cerca de 2.0%. Outros conservantes incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de
25 benzetônio, ácido benzóico, benzila álcool, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imiduréia, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, feniletila álcool, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timerosal, e semelhantes.

30 Tensoativos podem também ser adicionados para ajudarem a solubilizar droga ativa, para prevenir cristalização, e para prevenir separação de fase. Alguns exemplos dos tensoativos são: glicerila monooleato, ésteres

de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, ésteres de sorbitano, polivinila álcool, Plurônicos, laurila sulfato de sódio, etc. Novamente, estes compostos, bem como suas quantidades são bem conhecidas na técnica.

5 A instante formulação é igualmente aplicável a outros compostos usados para pastas contanto que tais compostos sejam solúveis no veículo. Compostos adicionais que podem ser usados nesta formulação são outros agentes antiparasíticos e antibióticos, suplementos de vitamina e minerais terapêuticos, e outros agentes que são assistidos em seu efeito terapêutico tendo estabilidade aumentada durante um período de tempo prolongado.
10 Novamente, tais compostos seriam bem conhecidos ao versado.

As pastas são administradas aos animais de sangue quente, tais como humanos, cabras, ovelhas, porcos, gatos, cachorros, cavalos e semelhantes, por administração oral, tópica, dérmica e subdérmica. As pastas inventivas podem também ser administradas a humanos. A quantidade de
15 agente terapêutico depende do agente terapêutico individual, o animal sendo tratado, o estado da doença, e a seriedade do estado da doença. A determinação daqueles fatores está bem dentro do nível de perícia do versado. Geralmente, tal preparação normalmente contém aproximadamente 0,0005 a cerca de 50% de agente terapêutico em peso total de composição. Formulações preferidas são aquelas contendo aproximadamente 0,01 a 10% de
20 agente terapêutico e formulações especialmente preferidas são aquelas contendo aproximadamente 2,5 a cerca de 5% de agente terapêutico. Outras quantidades preferidas incluem aproximadamente 0,1 a cerca de 0,01 a cerca de 50% ou aproximadamente 10% ou aproximadamente 0,5% a cerca de
25 3%. Para as avermectinas e milbemicinas, as formulações geralmente serão preparadas para administrarem de aproximadamente 0,1 a cerca de 2 mg/kg, preferivelmente de aproximadamente 0,4 a cerca de 0,85 mg/kg e mais preferivelmente de aproximadamente 0,6 a cerca de 0,7 mg/kg do ingrediente ativo. Em um volume de dose preferido de aproximadamente 1 ml
30 para tratar 50 kg de peso corporal animal a formulação contém de aproximadamente 5 a cerca de 50 mg do agente ativo por ml de solução ou aproximadamente 0,5 a cerca de 10%, preferivelmente aproximadamente 2,5 a

cerca de 5% p/v. Entretanto dependendo da atividade do composto e do animal sendo tratado, doses tão baixas quanto 0,3% do ingrediente ativo são usáveis. Para ácido nodulispórico e seus derivados, uma formulação contendo aproximadamente 0,0005 a cerca de 5% do composto ativo é preferida.

A presente invenção também fornece um processo para preparar formulações de pastas o qual é fácil e relativamente econômico. Porque sílica fumada é um material relativamente caro e difícil de manusear, o uso de um modificador de densidade reduz o custo total do produto e minimiza a questão de manuseio do material. O processo de produção está descrito como segue:

1. Em um misturador próprio, carregue todo ou uma porção do veículo. Adicione a droga ativa e misture-a até toda a droga estar dissolvida.

2. Adicione o corante e carbonato de magnésio, se necessário. Aplique ação de mistura apropriada para uniformemente dispersar o dióxido de titânio e carbonato de magnésio.

3. Adicione sílica fumada ao misturador em uma única carga ou em porções. Aplique ação de mistura apropriada para uniformemente dispersar a sílica fumada.

4. Adicione a porção restante da triacetina ao misturador. Aplique ação de mistura apropriada para produzir um intermediário uniforme.

5. Deixe o intermediário sedimentar a uma quantidade própria de tempo para deixar o ar que foi atraído com a adição de sílica fumada escapar.

6. Adicione o modificador de viscosidade e misture até um produto de pasta uniforme ser produzido.

Em comparação, como processo para preparar produtos de pasta anteriores, tais como pasta de EQVALAN e pasta de GASTROGARD, os quais são produzidos usando formulações e processos diferentes, esta invenção tem a seguinte vantagem. Primeiro, o processo é muito mais simples. Um lote de 300 kg pode ser feito em menos do que 2 horas, enquanto 5 horas ou mais são necessários para pastas de EQVALAN e GASTRO-

GARD. Segundo, nenhum aquecimento ou esfriamento é exigido durante a produção deste produto, a qual quanto diminuir a demanda de equipamento e custo. Muitos outros produtos de pasta exigem aquecimento e/ou esfriamento. Terceiro, este produto não é muito sensível a corte. Durante produção, mistura adicional das pastas inventivas, a uma certa extensão, tem pouco efeito na consistência final do produto. Esta robustez fornece um processo de produção magnânimo. Muitos outros produtos de pasta são sensíveis a corte e parâmetro de produção de cuidado deve ser mantido para assegurar qualidade do produto. Quarto, as pastas inventivas exibem pouca sensibilidade à temperatura. Armazenagem prolongada sob condição de armazenagem acelerada mostrou pouca mudança física ou química. Enquanto muitos outros produtos de pasta mudam a viscosidade, e/ou secam, e/ou separam significativamente quando armazenados sob condições de temperatura alta (por exemplo 60°C)/ou baixa (por exemplo -20°C).

As formulações de pasta inventivas podem ser usadas para tratar vários estados de doença administrando ao hospedeiro em necessidade disso uma quantidade efetiva da pasta contendo o agente terapêutico. O determinante de um protocolo de tratamento de uma indicação específica estaria bem dentro do nível de perícia de um versado nas técnicas farmacêutica e veterinária. Estados de doença os quais podem ser tratados pelas formulações inventivas incluem, por exemplo, tratando inflamação, tratando dor ou febre de osteoartrite e de artrite reumatóide, tratando ou prevenindo infestações de inseto ou parasíticas, tratando ou prevenindo infecções bacteriais; ou inibindo excesso de secreções ácidas no estômago para tratar úlceras do estômago. Os hospedeiros incluem todos os animais, por exemplo, gatos, cachorros, cabra, ovelha, cavalos, porcos, e humanos.

EXEMPLOS

Uma melhor compreensão da presente invenção e de suas vantagens será tida dos exemplos seguintes, dados por via de ilustração.

Exemplo 1

O valor de penetração de pastas de placebo foram determinadas a fim de demonstrarem a capacidade do modificador de viscosidade para

aumentar a viscosidade da pasta em baixos valores de sílica fumada. Pastas de penetração contendo 4% de CAB-O-SIL e 0,25% a 2% de um modificador de viscosidade foram preparadas em um veículo misturado (triacetina: migliol 840). Os valores de penetração da composição resultante são relacionados abaixo.

Tabela 4 Valor de penetração de pasta de placebo (mm)

Modificador de Viscosidade	Inicial	10 dias a 50°C	1 mês a 50°C
MEA 0,25%	23,4	22,7	23,7
MEA 0,5%	25,2	25,8	25,3
MEA 1,0%	24,3	22,7	21,9
MEA 1,5%	28,1	23,8	26,2
TEA 0,5%	25,6	21,9	20,7
Tween 80 1%	32,0	20,5	21,2
PEG300 1%	33,4	26,6	26,5
PEG 300 2%	38,4	26,1	29,1
Pluronic L81 1%	43,9	27,0	27,0
Nenhum	Muito fina para ser testada (>65)	38,9	42,2

Após dois meses de armazenagem à temperatura ambiente, pastas mudaram para amarelo pálido quando MEA foi adicionado. Grau de amarelamento: MEA1,5%>MEA 1,0%>MEA 0,5%>MEA>0,25%. Nenhuma mudança de cor significativa em pastas com outros aditivos. Também pasta com MEA teve um odor ácido, as quais outras pastas não tiveram.

Na Tabela, MEA é a abreviação para monoetanolamina e TEA é a abreviação para trietanolamina. Os resultados demonstram que os modificadores de viscosidade têm a capacidade para aumentar dramaticamente a viscosidade da pasta de placebo em níveis de CAB-O-SIL baixos. Os resultados em Tabela 6 também demonstram que a viscosidade de todas as pastas aumentou ligeiramente ao longo do tempo. Este resultado é consistente com os dados apresentados em Fig. 2 os quais demonstram que após armazenamento por 6 dias a 60°C a viscosidade aumentou ligeiramente.

Deste dado, esperaria-se que este aumento pararia após uns poucos dias.

Exemplo 2

As estabilidades físicas das três pastas de acordo com a presente invenção foram preparadas e colocadas em uma seringa branca de 6,1 ml. As formulações foram como segue:

5 Tabela 5 formulação de pasta contendo o inibidor COX-2, fórmula III

	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Inibidor de Cox-2 ^a	1,16%	1,16%	1,16%
CAB-O-SIL	3,5%	4,0%	4,0%
P EG 300	----	1,0%	1,0%
Monoetanolamina	0,2%	----	----
Dióxido de Titânio	----	2,0%	----
Triacetina	QS	QS	QS

^a 3-(ciclopropilmetóxi)-5,5-dimetila-4-(4-metilsulfonila)fenila)-5H-furan-2-ona.

a. Estabilidade Química

10 A estabilidade química destas formulações foi testada durante condições de armazenamento aceleradas. Os resultados destes testes são fornecidos em Tabela 4.

15 Tabela 6. Estabilidade química de formulação de pasta contendo o inibidor de COX-2, 3-(ciclopropilmetóxi)-5,5-dimetila-4-(4-metilsulfonila) fenila)-5H-furan-2-ona.

	% de inicial após 10 dias a 60°C	% de inicial após 4 semanas a 60°C	% de inicial após 4 semanas a 40°C	% de inicial após 4 semanas a 40°C/75% de RH
Fórmula A	99,3 %	101 %		
Fórmula B	98,3 %	99,4 %	99,0 %	99,0 %
Fórmula C	99,4 %	99,4 %		

Destes dados pode-se concluir que as formulações inventivas seriam estáveis para uma validade de dois anos.

b. Viscosidade

20 A maioria dos produtos semi-sólidos mudam de viscosidade durante armazenamento. Uma viscosidade de produto útil necessária a ser

mantida por toda a validade de um produto para assegurar aceitação animal e facilidade de uso. Já que a viscosidade geralmente muda mais e mais rápido sob temperatura maior, a mudança de viscosidade de Formulação A e B foi estudada a 60°C (Tabela 7).

- 5 Tabela 7 Mudança de viscosidade de Formulação A e B sob condições de armazenamento aceleradas.

	Inicial	1 semana a 60°C	4 semanas a 60°C	4 semanas a 40°C	4 semanas a 40°C/75% de RH
Formulação A	22,8	22,9	22,9		
Formulação B	23,7	17,7	15,2	18,5	18,7

- Formulação A usou MEA como o modificador de viscosidade e mostrou quase nenhuma mudança em viscosidade após mesmo 4 semanas a 60°C. Formulação B usou PEG 300 como o modificador de viscosidade e
10 teve um ligeiro aumento em viscosidade após 4 semanas a 60°C e este aumento é esperado a parar após grande armazenagem. A mudança de viscosidade sob 40°C/75% de RH foi similar àquela a 40°C, indicando que a umidade não teve impacto em viscosidade da pasta. Em contraste a pastas de Eqvalan e Gastrogard, onde Tixina R foi usada como o espessador e sua
15 viscosidade aumentou de 20-40 mm 6 mm após 4 semanas a 60°C, a viscosidade aumentou nestas formulações é insignificante.

A viscosidade destas pastas em temperatura de uso extremo não tem sido medida. Mas baseado em observação visual, estas pastas tiveram boa consistência em um amplo limite de temperatura.

- 20 c. Flagelação

Ligeira separação de fase comparável àquela de GASTROGARD, foi observada em todas as três formulações, com Formulação tendo separação ligeiramente menor.

- d. Contração e Descoloração

- 25 Descoloração não foi observada em pastas exceto que aquelas usando MEA como o modificador de viscosidade. Formulação A (contendo 0,20% MEA) mudou ligeiramente amarelo mas ainda transparente. Esta descoloração ligeira é conhecida por MEA e não tem impacto na droga.

Não ocorreu redução em todas três formulações.

e. Atração de Ar

Nenhuma atração de ar foi percebida nas pastas.

Exemplo 3.

Tabela 8 relaciona as concentrações de pastas de placebo preparadas a fim de investigar flagelação:

Tabela 8 Pastas de Placebo

Fórmula D	Fórmula E	Fórmula F
4% CAB-O-SIL	4,5% CAB-O-SIL	5% CAB-O-SIL
1% PEG 300	1% PEG 300	1% PEG
1% MgCO ₂	---	---
94% de Triacetina	94,5% de Triacetina	94% de Triacetina

Flagelação (separação de fase) em todas estas pastas foi reduzida com flagelação quase despercebível em Formulação D.

Exemplo 4

A mudança de viscosidade destas duas pastas sob condições aceleradas é mostrada em Tabela 9

Tabela 9 Mudança de viscosidade de pastas de placebo contendo 1% de PEG 300 e quantidades diferentes de CAB-O-SIL sob condições de armazenamento aceleradas.

Formulação	conteúdo de CAB-O-SIL	Inicial (mm)	6 dias a 60°C	1-4 dias a 60°C
D	4,0 %	34,2	27,4	----
E	4,5 %	23,9	18,4	18,8
F	5,0 %	21,1	13,0	11,9

A pasta de Fórmula F com 5% de CAB-O-SIL pareceu ser desnecessariamente superespessada. A pasta de Fórmula E com 4,5% de CAB-O-SIL foi melhor equilibrada com respeito a viscosidade e flagelação. Além do mais, Fórmula E pareceu fornecer a melhor viscosidade durante armazenagem.

Exemplo 5

A pasta seguinte foi preparada de acordo com o processo da

presente invenção.

Tabela 10. Exemplo de formulação com um inibidor de COX-2

Ingrediente	Composição no exemplo específico
Inibidor de COX-2 ^a	0,82 %
Dióxido de titânio	0,2 %
Carbonato de magnésio	2 %
Sílica fumada	4,25 %
Polietileno Glicol (PEG) 300	0,4 %
Triacetina	QS

^a 3-(ciclipropilmetóxi)-5,5-dimetila-4-(4-metilsulfonila)fenila)-5H-furan-2-ona.

- 5 Uma porção de triacetina foi carregada em um misturador seguido pela adição do inibidor de COX-2. Os compostos foram misturados até toda a droga ser dissolvida. A seguir, dióxido de titânio e carbonato de magnésio foram adicionados. Mistura continuou até o dióxido de titânio e carbonato de magnésio estarem uniformemente dispersados. Subseqüente a isto,
- 10 sílica fumada foi adicionada ao misturador e mistura ocorreu até a sílica estar uniformemente dispersa. A porção restante da triacetina ao misturador. Mistura ocorreu até um intermediário uniforme ser obtido. O intermediário foi permitido sedimentar por 10 minutos até o ar que foi atraído com a adição de sílica fumada escapar. PEG foi adicionado e mistura ocorreu até um produto
- 15 de pasta uniforme ser produzido.

Exemplo 6

A pasta seguinte foi preparada usando um processo similar àquele de Exemplo 5. Uma pasta uniforme foi obtida.

Tabela 11 Exemplo de formulação com um inibidor de COX-2

Ingrediente	Composição no exemplo específico
Inibidor de COX-2 ^a	1,64 %
Laca de alumínio de FD&C Azul # 1	0,005 %
Carbonato de magnésio	2 %
Sílica fumada	4,25 %
Polietileno Glicol (PEG) 300	0,4 %
Triacetina	QS

47

^a 3-(ciclopropilmetóxi)-5,5-dimetila-4-(4-metilsulfonila)fenila)-5H-furan-2-ona.

Exemplo 7

A pasta seguinte foi preparada usando um processo similar àquele em Exemplo 6. Uma pasta uniforme foi obtida.

Tabela 12 Exemplo de formulação com um inibidor de COX-2

Ingrediente	Composição no exemplo específico
Inibidor de COX-2 ^a	2,5 %
Dióxido de titânio	1 %
Sílica fumada	4 %
Monoetanolamina	1,0 %
Triacetina	50 %
Miglyol 840	QS

^a 3-(ciclopropilmetóxi)-5,5-dimetila-4-(4-metilsulfonila)fenila)-5H-furan-2-ona.

Exemplo 8

A fim de testar a robustez da pasta obtida pelo processo inventivo, uma pasta de placebo foi preparada pelo processo seguinte:

1. Carregue triacetina. Ligue o misturador em parafuso e pique até a droga estar completamente dissolvida.
 2. Pare misturador, adicione dióxido de titânio e ligue o triturador para dispersar.
 3. Pare o misturador, adicione CAB-O-SIL em várias porções ao misturador. Após cada porção ser adicionada, ligue o misturador e umedecer o pó.
 4. Após todo CAB-O-SIL, ser adicionado, misture até uniforme.
 5. Pare misturador e espere por 10 minutos para deixar o ar escapar.
 6. Adicione carbonato de magnésio. Adicione a triacetina restante e PEG 300 ao misturador. Ligue mistura em parafuso até uniforme.
- Para determinar a robustez da pasta obtida pelo processo inventivo, a amostra intermediária (4% de CAB-O-SIL em triacetina) em etapa 5

foi testada com viscosímetro de Brookfield (Fig. 4). Sua viscosidade pareceu não ser muito sensível à condição de teste de baixo corte. Como mostrado em Fig. 4, a viscosidade permaneceu quase constante por todo o curso de uns 5 minutos medindo no recipiente de teste. Para avaliar a sensibilidade de corte do produto final, a pasta final em etapa 6 foi sujeita a alto corte usando um homogenizador a 2500 rpm. Amostras foram coletadas em intervalos de tempo diferentes e testadas usando viscosímetro de Brookfield e penetrômetro (Fig. 5). Ambos o teste de Brookfield e teste de penetrômetro do produto final inicial e o produto final envelhecido a 60°C demonstraram que a pasta em etapa 6 foi somente um pouco sensível a corte. Baseado nestes dados, nós concluímos que supermistura durante produção não deveria ter muito impacto na viscosidade da pasta.

Exemplo 9 Conversão de polimorfo A e polimorfo B agitando em metanol sem formação de caroço

A um frasco de 5 ml foi adicionado 1 g de metanol e 1,5 g de polimorfo A.

A agitação foi mantida à temperatura ambiente por 50 minutos. Todo polimorfo A foi convertido a polimorfo B após este tempo. Os resultados na forma polimórfica foram confirmados por difração de raio X.

A forma polimórfica B pode ser formulada como descrito em exemplos 5-7.

A descrição acima da invenção é pretendida a ser ilustrativa e não limitante. Várias mudanças ou modificações na concretização descrita pode ocorrer àqueles peritos na técnica. Estas podem ser feitas sem desviar-se do objetivo ou espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária **caracterizada pelo** fato de compreender:

(a) uma quantidade eficaz de um agente terapêutico consistindo em 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)-fenil)-5H-furano-2-ona ou 3-(ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)-fenil)-5H-furano-2-ona;

(b) sílica pirogenada;

(c) modificador de viscosidade selecionado do grupo consistindo em PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, glicerol, propilenoglicol ou polioxâmeros;

(d) veículo;

(e) opcionalmente, um absorvente selecionado do grupo constituído por carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido e celulose ou de seus derivados, e

(f) opcionalmente, um estabilizante, tensoativo, conservante ou um corante selecionado de dióxido de titânio, corante ou laca.

2. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de, com base no peso total, a composição compreende:

(a) 0,01 a 50% do agente terapêutico;

(b) 0,02 a 20% de sílica pirogenada;

(c) 0,01 a 20% do modificador de viscosidade;

- (d) 0 a 30% de um absorvente;
- (e) 0 a 20% de um corante; e
- (f) um veículo.

3. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada pelo** veículo ser selecionado do grupo consistindo em triacetina, mono-, di-, ou triglicerídeos de cadeia curta a média, glicerina, água, propilenoglicol, N-metil pirrolidinona, polietileno glicol, glicerol formal, copolímeros triblocos de polietileno glicol-polipropileno glicol-polietileno glicol, transcitol, álcool benzílico, N, N-dimetilformamida e dimetilsulfóxido.

4. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com as reivindicações 1 a 3, **caracterizada pelo** fato de, com base no peso total, a composição compreende:

- (a) 0,01 a 50% do agente terapêutico;
- (b) 1 a 6,5% de sílica pirogenada;
- (c) 0,05 a 5% do modificador de viscosidade;
- (d) 1 a 10% de um absorvente;
- (e) 0,01 a 10% de um corante;
- (f) um veículo.

5. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que o inibidor de COX-2 é a forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(4-metilsulfonil)-fenil-5,5-

dimetil]-5H-furano-2-ona, que apresenta os seguintes parâmetros:

sistema cristalino: trigonal;

grupo de espaço: R-3;

descrição: hexagonal;

dimensões de unidade de célula:

$a(\text{\AA})$: 18,183

$b(\text{\AA})$: 18,183

$c(\text{\AA})$: 26,950

$\alpha(^{\circ})$: 90

$\beta(^{\circ})$: 90

$\gamma(^{\circ})$: 120;

volume de unidade de célula ($\text{\AA}^3$): 7716,5

número de moléculas por unidade de célula Z: 18

temperatura de medição ($^{\circ}\text{K}$): 20 $^{\circ}\text{C}$ (293)

gravidade específica calculada: 1,303

coeficiente de absorção de peso (cm^{-1}): 2,11;

e os seguintes dados de difração de raio-X em pó calculados da estrutura cristalina:

d (Angs)- intensidade: 13,596 - w; 10,238 - w; 9,092 - s; 8,983 - m; 7,558 - vw; 6,798 - vw; 6,39 - m; 6,39 - vw; 6,194 - vw; 5,812 - m; 5,812 - w; 5,444 - w; 5,444 - vw; 5,249 - s; 5,119 - s; 5,1 - vw; 4,546 - vw; 5,532 - s; 4,532 - s; 4,492 - m; 4,461 - m; 4,448 - w; 4,311 - vw; 4,311 - vw; 4,155 - s; 4,155 - m; 4,056 - vw; 4,056 - vw; 4,027 -

vw; 4,027 - vw; 3,995 - m; 3,995 - w; 3,895 - w; 3,74 - vw;
 3,665 - vw; 3,665 - vw; 3,581 - m; 3,489 - vw; 3,489 - vw;
 3,459 - vw; 3,436 - vw; 3,436 - vw; 3,413 - w; 3,413 - vw;
 3,399 - vw; 3,393 - m; 3,393 - vw; 3,233 - vw; 3,209 - w;
 3,209 - vw; 3,195 - w; 3,195 - vw; 3,184 - m; 3,184 - vw;
 3,179 - vw; 3,128 - vw; 3,067 - vw; 3,031 - vw; 3,001 - vw;
 3,001 - vw; 2,994 - vw; 2,958 - vw; 2,958 - vw; 2,932 - vw;
 2,906 - vw; 2,906 - vw; 2,888 - vw; 2,853 - vw; 2,844 - vw;
 2,813 - vw; 2,768 - vw; 2,753 - vw; 2,729 - vw; 2,729 - vw;
 2,722 - vw; 2,722 - vw; 2,719 - vw; 2,667 - w; 2,667 - vw;
 2,634 - vw; 2,624 - vw; 2,608 - vw; 2,522 - vw; 2,519 - vw;
 2,519 - vw; 2,512 - vw; 2,504 - vw; 2,504 - vw; 2,501 - vw;
 2,464 - vw; 2,464 - vm; 2,455 - vw; 2,438 - vw; 2,428 - vw;
 2,428 - vw; 2,417 - vw; 2,364 - vw; 2,339 - vw; 2,301 - vw.

6. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de, com base no peso total, a composição compreende:

- (a) 2,50% de um agente terapêutico;
- (b) 4,0% de sílica pirogenada;
- (c) 1,0% do monoetanolamima;
- (d) 1,0% de dióxido de titânio;
- (e) 50,0% de triacetina;
- (f) 41,5% de diéster de propilenoglicol caprílico-cáprico 840.

7. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária,

de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de, com base no peso total, a composição compreende:

- (a) 0,82% de um agente terapêutico;
- (b) 4,25% de sílica pirogenada;
- (c) 2,0% de carbonato de magnésio;
- (d) 0,20% de dióxido de titânio;
- (e) 0,4% de polietileno glicol 300 e
- (f) 92,33% de triacetina.

8. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada pelo** fato de ser para a administração oral.

9. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada pelo** fato de ser para administração tópica, dérmica ou transdérmica.

10. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada pelo** fato de compreender um antioxidante e o antioxidante ser selecionado do grupo consistindo em alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sódio, metabissulfato de sódio, galato de n-propila, BHT, BHA e monotioglicerol.

11. Formulação de pasta farmacêutica ou veterinária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada pelo** fato de compreender um conservante e o

conservante ser selecionado do grupo consistindo em parabenos, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, ácido benzóico, álcool benzílico, bronopol, cetrimida, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, imidouréia, cresol, fenol, fenoxietanol, feniletanol, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico e timerosal.

12. Uso de uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 **caracterizado pelo** fato de ser para preparação de um medicamento para tratar a inflamação, dor, febre, artrite reumatóide ou osteoartrite em um hospedeiro em necessidade do mesmo.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que o hospedeiro é um equino, bovino, caprino, suíno ou humano.

14. Processo para a preparação de uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária compreendendo:

(a) uma quantidade eficaz de um agente terapêutico, selecionado dentre 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)-fenil)-5H-furano-2-ona e 3-(ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)-fenil)-5H-furano-2-ona;

(b) sílica pirogenada;

(c) um modificador de viscosidade selecionado dentre PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, glicerol, propilenoglicol e poloxâmeros; e

(d) um veículo,

caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) dissolver ou dispersar o agente terapêutico no veículo através de mistura;

(b) adicionar sílica pirogenada ao veículo hidrofóbico contendo o agente terapêutico dissolvido e misturar até que a sílica seja dispersa no veículo;

(c) permitir que o intermediário formado em (b) descanse por tempo suficiente para permitir que o ar aprisionado durante a etapa (b) escape; e

(d) adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário por mistura para produzir uma massa uniforme.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** não requerer aquecimento ou esfriamento.

[Handwritten signature]

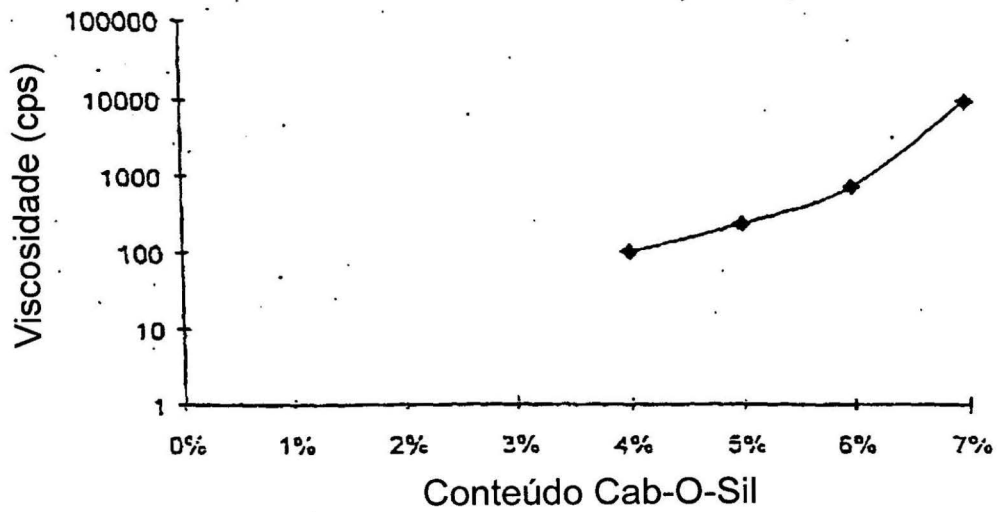


FIG. 1

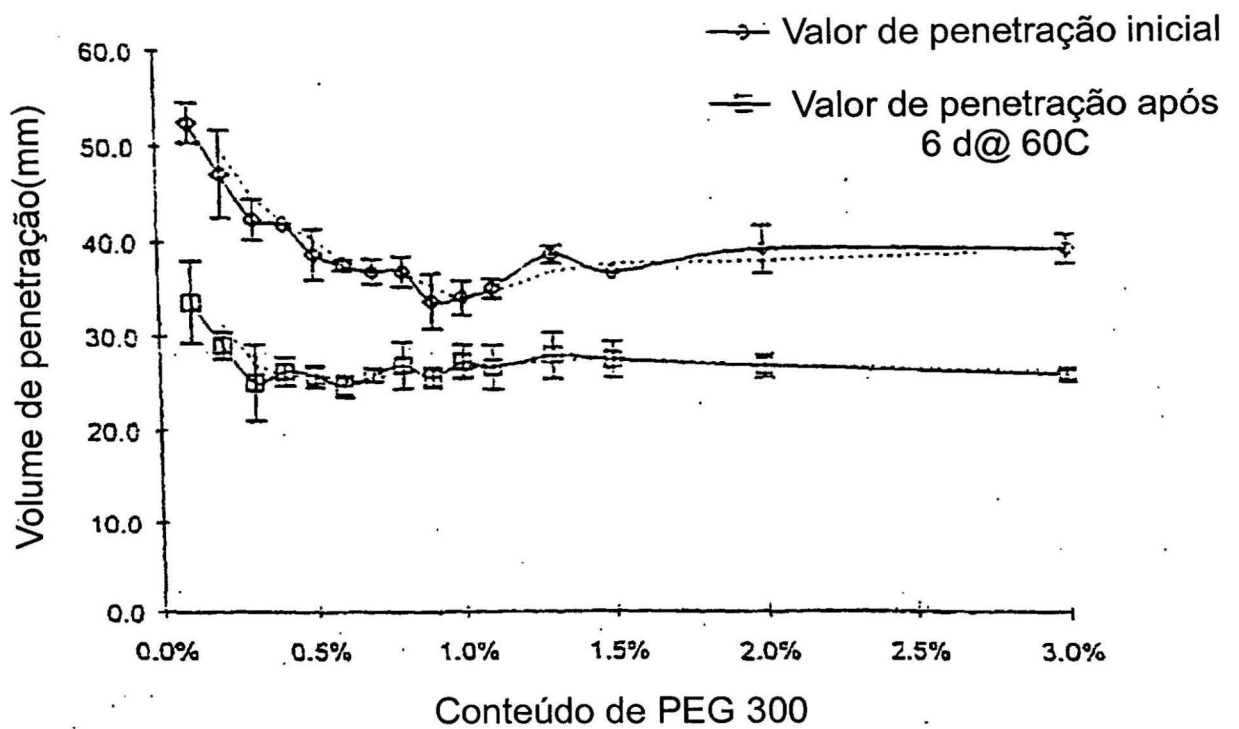


FIG. 2

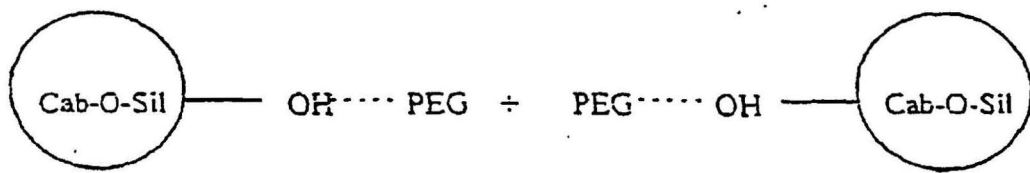
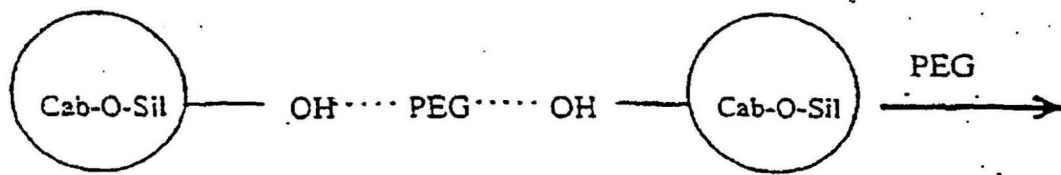


FIG.3

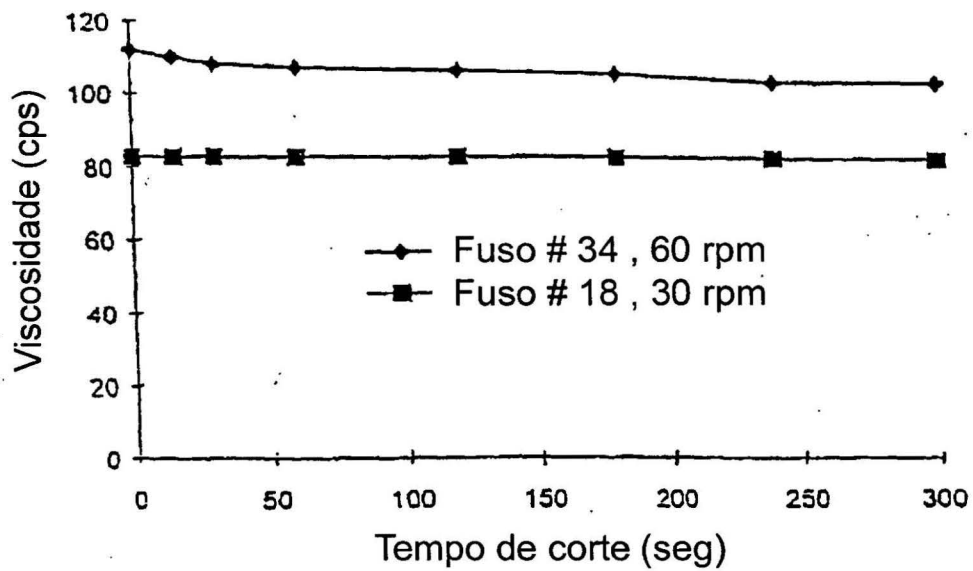


FIG.4

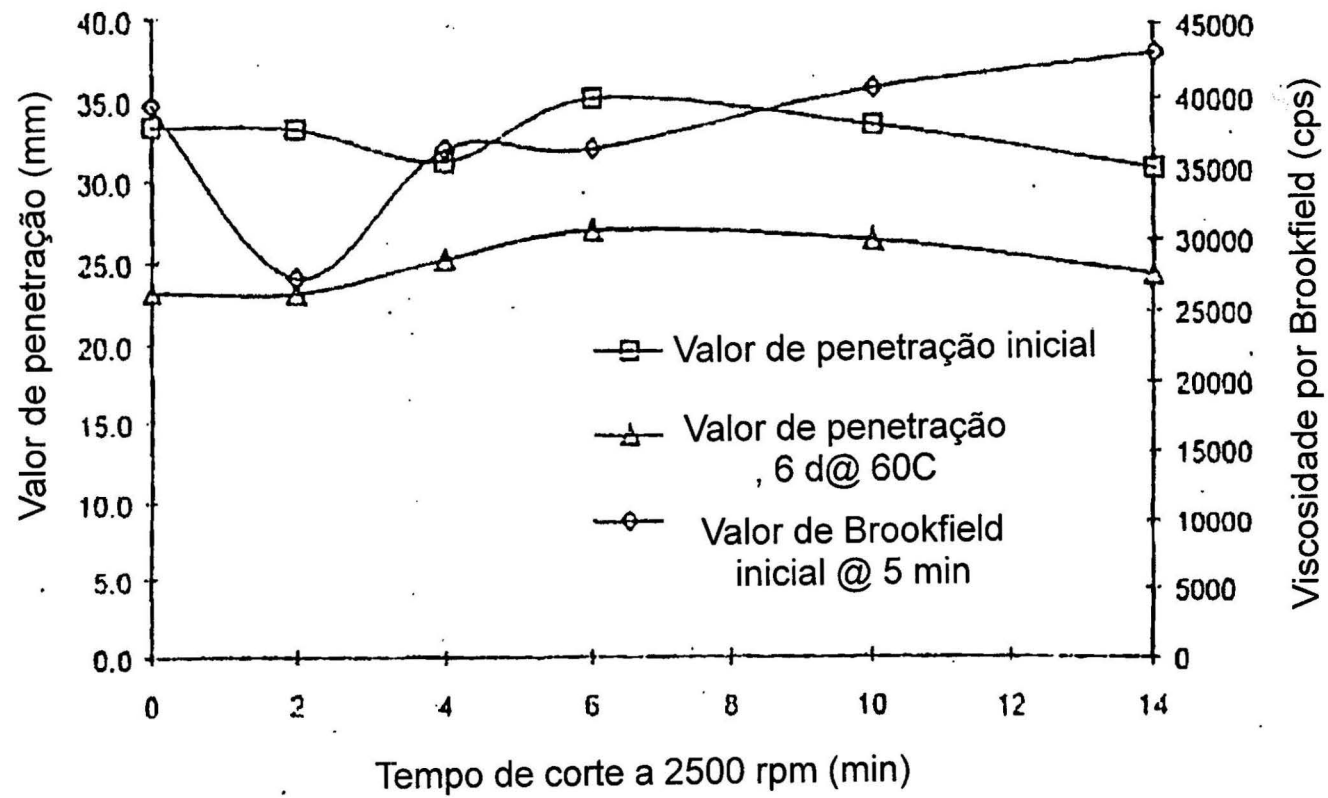
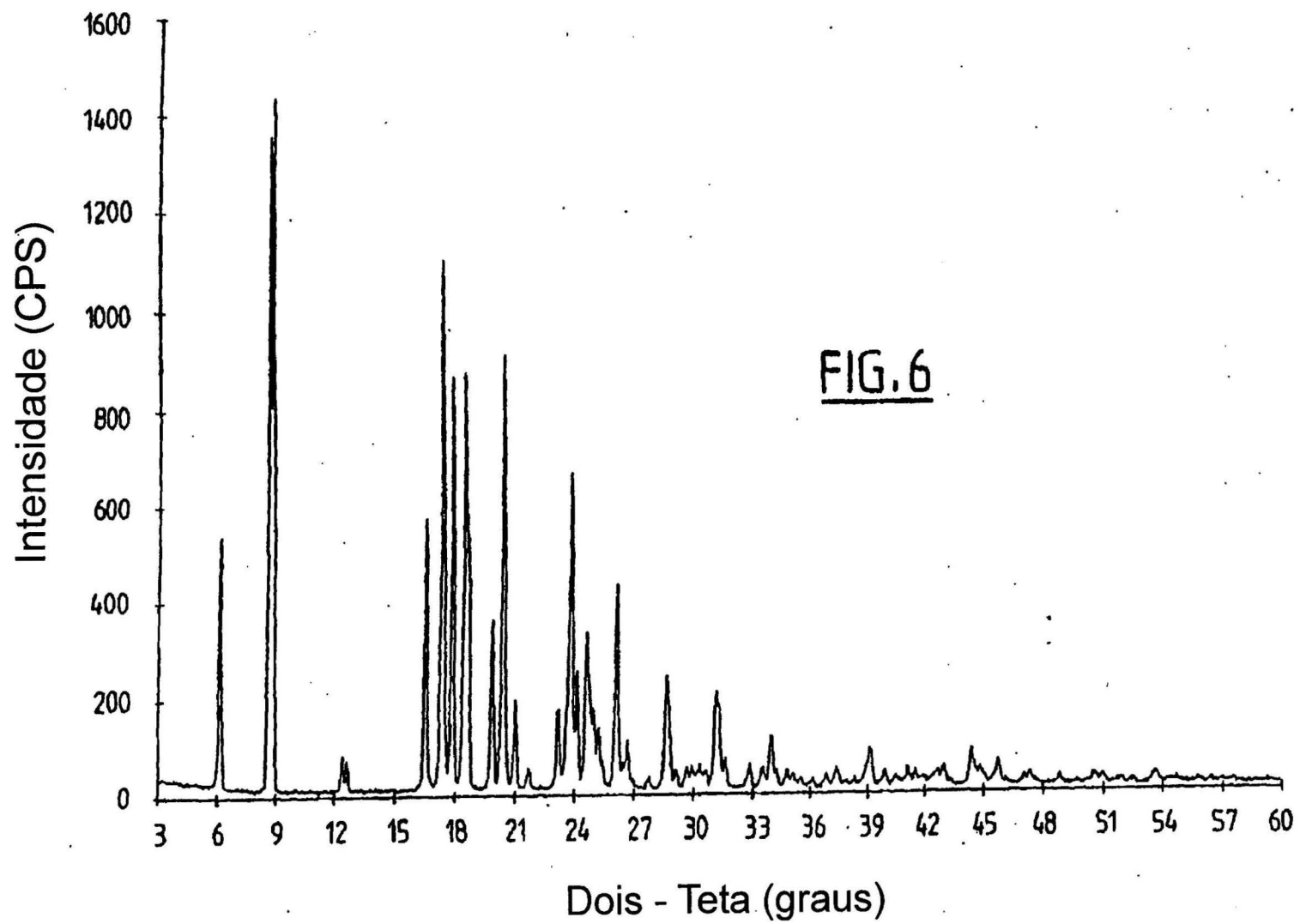
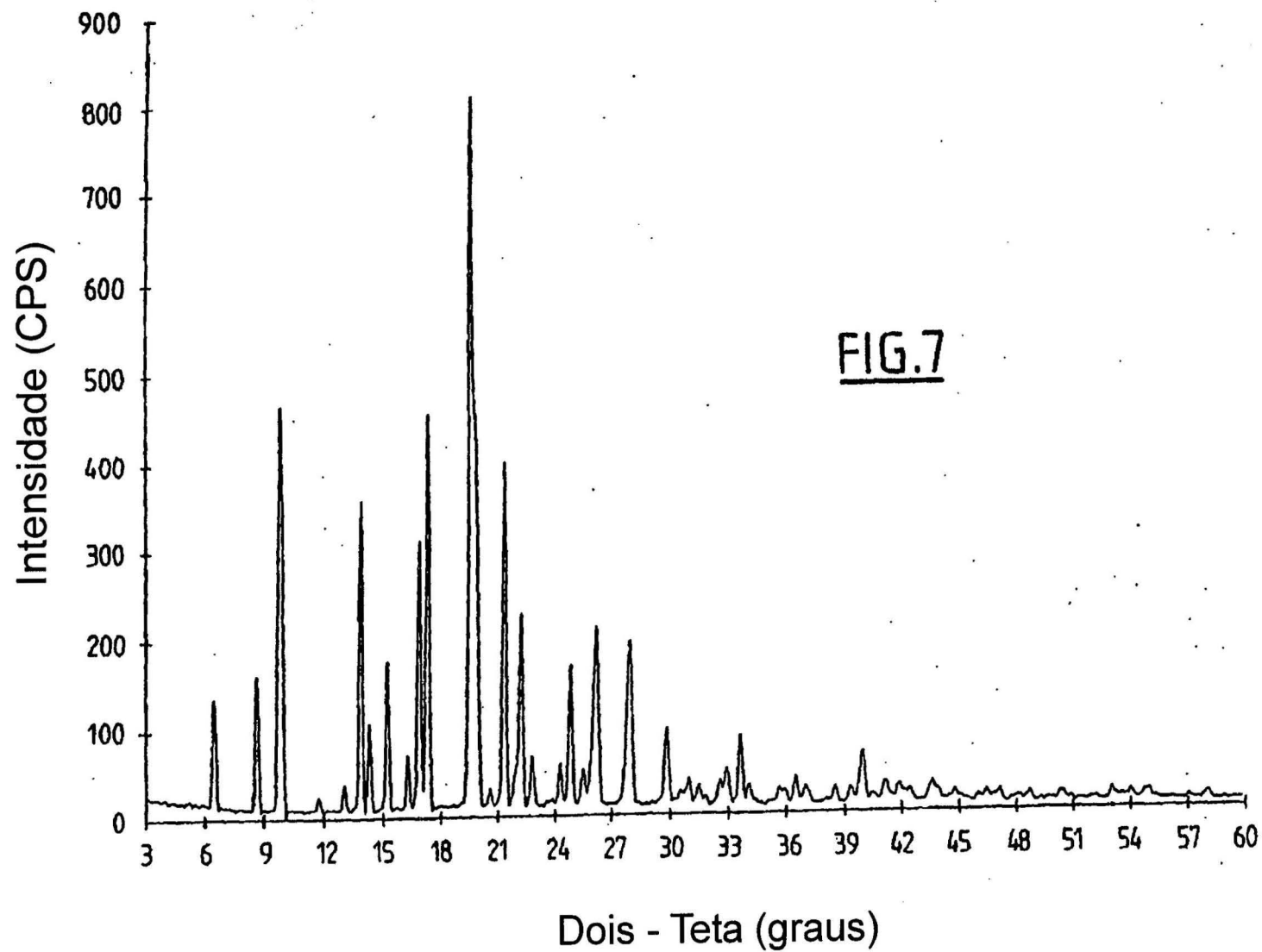


FIG.5





5/5

P 10100646

67