

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 097**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06745197 .1**

96 Fecha de presentación: **30.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1848419**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54

Título: **Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30

Prioridad:

**01.02.2005 IN MU00962005**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**04.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**04.12.2012**

73

Titular/es:

**TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
JODHPUR TRKRA  
AHMEDABAD 380 015, IN**

72

Inventor/es:

**PATEL, KETAN y  
PATEL, MILAN**

74

Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 392 097 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

Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a preparaciones de concentración elevada de sales de diclofenaco inyectables que son capaces de ser administradas por vía intra-deltóidea, sobre y por debajo de la vía intra-glútea e intravenosa lenta.

**Antecedentes y técnica anterior**

10 El diclofenaco se usa, de la manera más común, como sal de sodio o de potasio para el alivio del dolor y la inflamación tal como trastornos músculo-esqueléticos y de las articulaciones incluyen artritis reumática, osteo-artritis y espondiloartritis anquilosante. También es útil en trastornos peri-articulares tales como cólico nefrítico, gota aguda, dismenorrea posterior a intervenciones quirúrgicas. También se ha usado en algunos países para el tratamiento de la fiebre.

15 British National Formulary recomienda la inyección intra-muscular en el interior del músculo glúteo. De igual forma, Martindale, the Extrapharmacopoea recomienda inyecciones intra-glúteas. La otra vía de administración recomendada es la infusión IV.

Se prepara una administración parenteral típica por medio de suspensión o solución de una sal de sodio/potasio de diclofenaco en un vehículo líquido de medio oleaginoso o acuoso no tóxico.

20 Las inyecciones de diclofenaco tienen que ser administradas de manera intra-muscular profunda y, generalmente, se administran de forma intra-glútea, ya que la inyección provoca un dolor considerable en la zona de la inyección y generalmente se evita su administración en la región del deltoides (parte superior del brazo).

25 El dolor en la zona de inyección se debe al volumen relativamente grande de inyección (3ml) y al hecho de que la solución de inyección contiene volúmenes relativamente grandes de propilenglicol, que es un conocido irritante tras administración parenteral. Como se menciona en Applied Nursing Research, Vol. 16, Nº. 2, Agosto 2002, los datos empíricos de los informes de investigación publicados, recomendaciones de paneles de asesores establecidos y principios científicos aceptados de forma general concluyen que únicamente se debería administrar volúmenes pequeños de medicación (2 ml o menos) en la zona del deltoides. De hecho, de acuerdo con Nursing, Enero de 1997, páginas 62-63, se recomienda el uso del músculo deltoides únicamente para volúmenes de 1 ml o menos.

30 Por otra parte, los volúmenes de inyección intra-muscular por encima de 2 ml y hasta 5 ml se deben administrar en el músculo glúteo (Applied Nursing Research, Vol. 16, Nº. 2, Agosto, 2002). Esto es debido a que el músculo glúteo es más grande en comparación con el músculo deltoides y, por tanto, puede albergar un volumen de inyección relativamente mayor (3-5 ml). Por otra parte, si se inyecta un volumen relativamente mayor en el músculo deltoides, que presenta una masa muscular relativamente más pequeña, la solución inyectada provoca un estiramiento excesivo de la fibra muscular, dañando de este modo al tejido muscular local y por tanto causando dolor y molestia en el paciente. (Svendsen and Blom, Arch., Toxicol, Suppl 7, 1984).

35 Además, las preparaciones inyectables de diclofenaco contiene cantidades relativamente grandes (18-40 %) de propilenglicol, que es un conocido irritante. La edición 28th de Extra Pharmacopoeia, manual de excipientes, informa además de que la solución acuosa de 2 % de propilenglicol iso-osmótica con suero provoca 100 % de hemólisis de eritrocitos en 45 min. (Martindale, edición 28th de Extrapharmacopoea).

40 Los formuladores han pretendido eliminar el propilenglicol de la formulación con el fin de minimizar el dolor en el punto de inyección. No obstante, debe apreciarse que el volumen total de la solución de inyección juega un papel muy importante además de la cantidad de propilenglicol, en cuanto a provocar dolor en el punto de inyección. Como se ha mencionado anteriormente, el volumen de la solución inyectada provoca un estiramiento de la fibra muscular, y cuanto mayor es el volumen, mayor es el daño sobre el tejido muscular local y por tanto el dolor y la molestia en el punto de inyección.

45 La patente de EE.UU. Nº. 3558690 divulga preparaciones inyectables que comprenden sales solubles en agua de derivados de ácido fenil acético sustituidos (siendo diclofenaco uno de dichos compuestos) en concentraciones de 0,5 a 5 %.

50 Las inyecciones convencionales de diclofenaco comercializada como ampollas de dosificación sencilla, contienen 75 mg de diclofenaco de sodio en una solución acuosa de 3 ml (2,5 %). También se comercializan viales de multi-dosificación (30 ml) contienen 750 mg en una solución de 30 ml (10 dosificaciones).

La solicitud PCT de número WO 9603121 describe una preparación parenteral antipirética, analgésica y anti-inflamatoria que comprende diclofenaco, su sal, o ambos, un tensioactivo, un co-tensioactivo, agua, a un pH de 3-10 y de manera opcional comprende un componente oleoso, que puede exhibir niveles terapéuticos prolongados de diclofenaco en el plasma y que no provoca dolor en el punto de inyección.

5 La patente de EE.UU. 5.554.650 divulga una preparación anti-inflamatoria, analgésica y antipirética que puede exhibir niveles terapéuticos prolongados de diclofenaco en el plasma que comprende diclofenaco, su sal, o ambos, un tensioactivo, un co-tensioactivo, agua, ajustada a un pH de 3-10 y que, de manera opcional, comprende un componente oleoso. Algunas preparaciones reivindican que no provocan dolor en el punto de inyección ya que excluyen el propilenglicol y en su lugar usan un tensioactivo y un co-tensioactivo o un aceite con un tensioactivo y co-tensioactivo para disolver el diclofenaco.

10 La solicitud de patente europea numero 0658347 A3 describe un procedimiento para preparar una composición farmacéutica o veterinaria inyectables, que comprende bien diclofenaco o bien una de sus sales, y 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina, o un complejo de inclusión de diclofenaco o una de sus sales y 2 hidroxipropil beta-ciclodextrina. Se excluye el propilenglicol y la solubilización se lleva a cabo con ayuda de 2 hidroxipropil beta-ciclodextrina.

Otros documentos relacionados con las composiciones que comprende diclofenaco son CH 694 034 A5, EP 0 595 766 A1 y EP 085 374 A.

15 La presente invención pretende proporcionar preparaciones de soluciones concentradas de sales de diclofenaco solubles en agua y reducir el volumen total de inyección a 1 ml, dando lugar a una minimización del dolor en el punto de inyección. Además, un volumen menor permite la administración en el músculo deltoides.

20 Mientras que se produce la incorporación de 75-100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua y se reduce el volumen de la solución de inyección desde 3 ml a 1 ml, se puede aumentar la viscosidad de la solución de inyección dificultando la facilidad de administración de la inyección. Por tanto, resulta importante llevar a cabo un uso cauteloso de los co-disolventes/solubilizantes, junto con agua para formar las soluciones de inyección de sales de diclofenaco solubles en agua, con el fin de proporcionar de 75 mg a 100 mg en aproximadamente 1 ml sin aumentar de forma sustancial la viscosidad. Además, también resulta deseable proporcionar preparaciones inyectables con un bajo contenido de co-disolventes/solubilizantes con el fin de minimizar sus efectos secundarios.

### **Objetivos de la invención**

25 El objetivo principal de la invención es proporcionar formulaciones inyectables de sales de diclofenaco solubles en agua, que provoquen menos dolor en el punto de inyección y que se puedan administrar por vía intra-deltoides, además de intra-glútea e intravenosa lenta.

Otro objetivo de la invención es proporcionar dosificaciones sencillas de menos de 2 ml.

Otro objetivo de la invención es proporcionar preparaciones inyectables que contengan 75 mg de sales de diclofenaco solubles en agua, en aproximadamente 1 ml de solución de inyección.

30 Otro objetivo de la invención es proporcionar una dosificación completamente terapéutica de 75 mg a 100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua en justo un ml, sin aumento importante de la viscosidad de la solución de inyección.

35 Otro objetivo de la invención es proporcionar una preparación inyectables de sales de diclofenaco solubles en agua, sin el uso de tensioactivo, y preferentemente, una cantidad minimizada de co-disolventes para minimizar cualesquiera efectos secundarios posibles.

Además de describen formulaciones ajustadas a un valor de pH de 6 a 19 que contienen hasta 100 mg de sal de diclofenaco en un medio que comprende agua, junto con uno o más co-disolvente(s)/solubilizante(s), antioxidantes, conservantes, tampones, bases y estabilizadores.

40 El documento CH 694034 divulga composiciones farmacéuticas para aplicación parenteral que comprenden hasta 100 mg/ml de diclofenaco de potasio en una solución acuosa estabilizada a pH 8-8,5. Los co-disolventes comprenden una mezcla de propilenglicol y PEG (por ejemplo PEG 400).

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

45 De manera sorprendente, se ha comprobado que los co-disolventes/solubilizantes, que se reivindican en la reivindicación 1, tal como alcohol monohídrico de ~ 4 % a 85 % v/v, o alcohol polihídrico de ~ 27 % a 90 % v/v, o éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico de ~ 18 a 90 % v/v (glucofuro), en combinación con agua con disolvente principal, permiten preparar soluciones inyectables que contienen de 75 mg a 100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua en una solución de inyección de ~ 1ml;

o, de manera opcional,

50 dos o más de estos co-disolventes/solubilizantes usados en combinación, hasta ~ 80 % v/v de alcohol monohídrico y/o hasta ~ 85 % v/v alcohol polihídrico y/o hasta ~ 85 % v/v de glucofuro (tetrahidrofurfurilo), junto con agua como disolvente principal, permite la preparación de soluciones inyectables que contiene de 75 mg a 100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua, en aproximadamente una solución de inyección de 1 ml, con una reducción de sus

concentraciones individuales.

Se prefieren las preparaciones inyectables como las siguientes.

5 Se suspende diclofenaco de sodio en una mezcla de cantidades de requisito de glucofurool y dicho alcohol monohídrico y/o alcohol polihídrico en un entorno inerte, seguido de la adición de agua estéril para inyección, con agitación, seguido de la adición de un tampón y un antioxidante, ajustando posteriormente el pH hasta 8-9 usando un base, dilución adicional con agua estéril para inyección con el fin de lograr la concentración requerida de 75 mg en 1 ml seguido de esterilización bien por medio de filtración estéril o por medio de autoclavado y llenado en ampollas de 1 ml sometidas a limpieza con gas inerte antes del sellado. De manera opcional, la solución inyectable también se introduce en viales de multi-dosificación de 5/10 ml sometidos a limpieza con gas inerte antes del sellado.

10 Además de las sales de metal alcalino de fármaco activo de diclofenaco, también se pueden usar sales de dietilamonio y similares.

15 Los alcoholes monohídricos están seleccionados a partir de alcohol bencílico, alcohol etílico y similares, siendo seleccionados los alcoholes polihídricos entre propilenglicol y similares incluyen polietilenglicoles con peso molecular de 300 a 600 Daltons, glicerina, 1,3-butilenglicol. Polietilenglicoles preferidos incluyen polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 600. Otro co-disolvente o solubilizante usado es glucofurool (éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico).

Se usan sales de diclofenaco solubles en agua en el intervalo de 7,5 % a 10 % v/v.

20 La cantidad de alcohol monohídrico, por ejemplo, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante se puede incorporar dentro del intervalo de aproximadamente 4 % a 25 % v/v. No obstante, cuando se usa como co-disolvente/solubilizante en combinación con otros co-disolventes, la cantidad de alcohol bencílico es de hasta aproximadamente 10 % v/v, preferentemente reducida hasta 4 % v/v.

25 El alcohol polihídrico tal como propilenglicol, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante se puede incorporar dentro del intervalo de aproximadamente 42 % a 90 % v/v. No obstante, cuando se usa como co-disolvente/estabilizante en combinación con otro co-disolvente/solubilizante, la cantidad es de hasta aproximadamente 85 % v/v.

30 La cantidad de polietilenglicoles, por ejemplo de polietilenglicol 400, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante, se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 27 % a 90 %. No obstante, cuando se usa como co-disolvente/solubilizante en combinación con otros co-disolventes/solubilizantes, la cantidad es de hasta aproximadamente 85 % v/v.

La cantidad de éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico (glucofurool), cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante, puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 18 a 90 % v/v. No obstante, cuando se usa como co-disolventes/solubilizante con otros co-disolventes/solubilizantes, la cantidad es de hasta aproximadamente 85 % v/v.

35 Los antioxidantes están seleccionados entre bisulfito de sodio, meta bisulfito de sodio y similares, la base está seleccionada entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, y el sistema tampón es tampón de fosfato, tampón de bicarbonato y similares.

A continuación, se describe la invención con unos pocos ejemplos no limitantes.

## Ejemplos

### 40 Ejemplo 1

Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio de 7,5 % a aproximadamente 25 % v/v de glucofurool, aproximadamente 3 % v/v de alcohol bencílico en un entorno de gas inerte por medio de suspensión de diclofenaco de sodio en una mezcla de las cantidades de requisito de glucofurool y alcohol bencílico. Se añade agua estéril con agitación constante, seguido de la adición de un tampón de fosfato y bisulfito de sodio y se ajusta el pH a 8-9 usando hidróxido de sodio. Se diluye la solución con agua estéril para conseguir la concentración deseada de 75 mg en 1 ml. Se lleva a cabo todo el procedimiento en un entorno de gas inerte. Se pueden mezclar los ingredientes en cualquier orden. Se esteriliza la solución resultante bien por medio de filtración estéril o por medio de autoclavado y se introduce en ampollas de 1 ml sometidas a limpieza con gas inerte antes del sellado. La solución resultante también se introduce en viales de multi-dosificación de 5/10 ml sometidos a limpieza con gas inerte antes del sellado. La viscosidad de la dosificación es 2,64 mPa s, medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolventes/solubilizante es de 0,25 ml de glucofurool y 0,03 ml de alcohol bencílico, totalizando 0,28 ml por dosificación inyectada. En comparación con esto, la viscosidad de las inyecciones de diclofenaco de 3 ml convencionales, que comprenden 75 mg de diclofenaco de sodio, que contienen de 18 a 40 % de propilenglicol, es de 2,1 a 5,5 mPa s, y la cantidad de co-disolvente de propilenglicol es de 0,54 ml a 1,4 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 2**

5 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,5 % v/v, aproximadamente 1 % v/v de propilenglicol, 22 % v/v de glucofurool, como se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 2,23 mPa s, medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,01 ml de propilenglicol y 0,22 ml de glucofurool, totalizando 0,23 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 3**

10 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 10 % v/v, aproximadamente 25 % de glucofurool, 4 % de alcohol bencílico, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 2,95 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,25 ml de glucofurool y 0,04 ml de alcohol bencílico, totalizando 0,29 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 4**

15 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,5 % v/v, aproximadamente 13 % v/v de glucofurool, 4 % de alcohol bencílico, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La dosificación final contiene. La viscosidad de la dosificación es de 1,69 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,13 ml de glucofurool y 0,04 ml de alcohol bencílico, totalizando 0,17 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 5**

20 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,88 % v/v, aproximadamente 4 % v/v de alcohol bencílico, 13 % v/v de glucofurool, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 1,72 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,04 ml de alcohol bencílico y 0,13 ml de glucofurool, totalizando 0,17 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 6**

25 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de dietilamonio 8,7 % v/v, aproximadamente 4 % v/v de alcohol bencílico, 5 % v/v de glucofurool, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 1,57 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,04 ml de alcohol bencílico y 0,05 ml de glucofurool, totalizando 0,09 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 7**

30 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de dietilamonio 8,7 % v/v, aproximadamente 4 % v/v de alcohol bencílico, 2 % v/v de glucofurool, 1 % de propilenglicol, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 1,59 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,04 ml de alcohol bencílico, 0,02 ml de glucofurool y 0,01 ml de propilenglicol, totalizando 0,07 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 8**

40 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,5 % v/v, aproximadamente 35 % v/v de glucofurool, de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 3,99 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,35 ml por dosificación inyectada. A la vista del hecho de que la concentración de la solución de inyección es tres veces la de la concentración usada de forma general, se llevó a cabo el estudio de toxicidad sub-aguda para adivinar si la solución de inyección estaba desprovista de toxicidad.

**Ejemplo 9**

45 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,5 % v/v, aproximadamente 45 % v/v de propilenglicol, de la forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 4,38 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,45 ml por dosificación inyectada.

**Ejemplo 10**

50 Se prepara una preparación parenteral que contiene diclofenaco de sodio 7,5 % v/v, aproximadamente 33 % v/v de propilenglicol 400, de la forma que se describe en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosificación es de 4,69 mPa s medida usando un viscosímetro Oswald U Tube. La cantidad de co-disolvente/solubilizante es de 0,35 ml por dosificación inyectada.

A la vista del hecho de que la concentración de la solución de inyección es tres veces la de la concentración usada de forma general, se llevó a cabo el estudio de toxicidad sub-aguda para adivinar si la solución de inyección estaba desprovista de toxicidad.

- 5 Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sub-aguda de una inyección de diclofenaco de sodio 75 mg/ml de inyección durante 4 semanas con observaciones semanales en L. M. College of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ahmedabad, India. Se escoge para el estudio la dosificación preparada como en el ejemplo 4. Se escogieron para el estudio 16 conejos albinos sanos (8 machos & 8 hembras) y 48 ratas de Wistar sanas (24 machos & 24 hembras). Todos los animales se mantuvieron en jaulas aisladas en alojamientos para animales con aire acondicionado y luz estándar, humedad, alimento y suministro de agua.
- 10 Se crearon cuatros grupos 4x2 (cada uno de seis ratas) y 4x2 (cada uno de 2 conejos) para el estudio.
- Se administraron soluciones salinas por vía intravenosa al Grupo I que consistía en 6 ratas macho y 6 ratas hembra, de volumen 0,1 ml/100 g de peso corporal y para los 6 conejos macho y 6 conejos hembra un volumen de 0,1 ml/kg de peso corporal.
- 15 Se administró por vía intravenosa 75 mg/ml de equivalente terapéutico de diclofenaco de sodio en dosificación para humanos, es decir 1,0 mg/kg peso corporal, al Grupo 2 formado por 6 ratas macho y 6 ratas hembra y 6 conejos macho y 6 conejos hembra.
- Se administró por vía intravenosa 75 mg/ml de equivalente terapéutico de diclofenaco de sodio en dosificación para humanos, es decir 5,0 mg/kg peso corporal, al Grupo 3 formado por 6 ratas macho y 6 ratas hembra y 6 conejos macho y 6 conejos hembra.
- 20 Se administró por vía intravenosa 75 mg/m de equivalente terapéutico de diclofenaco de sodio en dosificación para humanos, es decir 10,0 mg/kg peso corporal, al Grupo 4 formado por 6 ratas macho y 6 ratas hembra y 6 conejos macho y 6 conejos hembra.
- Se controlaron semanalmente el peso corporal, el consumo de alimento, la ingesta de agua, incluyendo el examen general y las investigaciones bioquímicas tales como recuento completo de sangre, colesterol en suero, glucosa en suero, SGOT&SGPT, urea en suero y creatinina en suero.
- 25 No existe diferencia significativa en la proliferación o en el peso corporal final logrado en los cuatro grupos de ensayo en comparación con el control (Fig. 1,2). La ingesta de alimento fue apropiada indicando que no se produjo cambio alguno en el apetito (Fig. 3,4). De igual forma, la ingesta de agua tampoco fue significativamente diferente en los animales de ensayo en comparación con el control (Fig. 5,6). La actividad de los animales fue normal y no se apreciaron características evidentes de estímulo o depresión.
- 30 No se encontró que los niveles de glucosa en suero, colesterol en suero, GOT en suero, GPT en suero o urea en suero medidos en ratas y conejos se vieran alterados de forma significativa en ninguno de los grupos de ensayo, en comparación con el control. La creatinina en suero tampoco se vio alterada en ningún grupo exceptuando en las ratas tratadas con 10 mg/kg. Esta dosificación no produjo ningún cambio significativo en los niveles de creatinina en conejos. El examen histopatológico de todos los órganos y el examen microscópico de hígado, riñón, pulmón y corazón no reveló ningún cambio aparente exceptuando los cambios degenerativos observados en hígado obtenidos a partir de conejos tratados con 5 mg/kg y 10 mg/kg de diclofenaco de sodio. Los cambios en hígado ya han sido documentados para diclofenaco como tal (Helfott y col. 1990, JAMA, 264:20; Roque y col. 1999. Pharmacol. Experimental Thera, 288: 65-72). Los adyuvantes usados en las formulaciones no producen ningún efecto tóxico en los animales estudiados.
- 35 40 El estudio sugiere que el tratamiento de la inyección de diclofenaco de sodio no presenta toxicidad no deseada en comparación con el control negativo.

## REIVINDICACIONES

1. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como preparaciones de concentración elevada de solución de inyección de ~1 ml que contienen de 75 mg a 100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua capaces de ser administradas por vía intra-deltaoidea, intra-glútea e intravenosa lenta que comprenden bien:
- 5 un co-disolvente/solubilizante seleccionado entre un alcohol monohídrico a un valor de 4 % a 25 % v/v, un alcohol polihídrico a un valor de 27 % a 90 % v/v, o éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico (glucofuro) a un valor de 18 % a 90 % v/v, en combinación con agua; o
- 10 dos o más co-disolventes/solubilizantes usados en combinación, que comprenden glucofuro (éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico) hasta 85 % v/v, junto con alcohol bencílico hasta aproximadamente 10 % v/v y/o un alcohol polihídrico hasta 85 % v/v, en combinación con agua; junto con un antioxidante que incluye bisulfito de sodio, meta bisulfito de sodio y similares;
- un álcali que incluye hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares;
- un sistema tampón que incluye un tampón de fosfato, tampón de bicarbonato y similares;
- 15 en el que el pH de la solución inyectable resultante se mantiene en 8-9.
2. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en la reivindicación 1, en las que la sal de diclofenaco es una sal de metal alcalino, sal de dietilamonio y similares.
3. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en la reivindicación 1 ó reivindicación 2, en las que los alcoholes monohídricos están seleccionados entre alcohol bencílico, alcohol etílico y similares; y los alcoholes polihídricos están seleccionados entre propilenglicol y similares incluyendo polietilenglicoles con un peso molecular de 300 a 600 Dalton, glicerina y 1,3-butilenglicol.
- 20 4. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en las que la preparación comprende dos o más co-disolventes/solubilizantes usados en combinación, en las que los co-disolventes/solubilizantes están seleccionados entre diferentes clases y están seleccionados entre alcohol monohídrico y glucofuro.
- 25 5. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en las reivindicaciones 1-3, en las que el alcohol polihídrico está seleccionado entre polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 o polietilenglicol 600.
- 30 6. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en las reivindicaciones 1-5, en las que alcohol bencílico, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante, se incorpora en una cantidad de 4 % a 25 % v/v y cuando se usa como co-disolvente/solubilizante en combinación con otros co-disolventes la cantidad es de 4 % v/v.
- 35 7. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en las reivindicaciones 1-6, en las que propilenglicol, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante se incorpora en una cantidad de 42 % a 90 % v/v y cuando se usa como co-disolvente/solubilizante en combinación con otros co-disolventes/solubilizantes se usa en una cantidad de 85 % v/v.
- 40 8. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en las reivindicaciones 1-7, en las que glucofuro, cuando se usa como único co-disolvente/solubilizante se incorpora en una cantidad de 18 % a 90 % v/v y cuando se usa como co-disolvente/solubilizante en combinación con otros co-disolventes/solubilizantes se usa en una cantidad hasta 85 % v/v.
- 45 9. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada que se reivindican en las reivindicaciones 1-8, en las que se mezcla diclofenaco de sodio 7,5 %, 13 % de glucofuro v/v, 4 % v/v de alcohol bencílico en un entorno inerte suspendiendo el diclofenaco de sodio en una mezcla de cantidades de requisito de glucofuro y alcohol bencílico seguido de la adición de agua estéril para inyección con agitación constante, seguido de la adición de un antioxidante y se ajusta el pH a un valor de 8-9 usando un álcali y un tampón que se diluye posteriormente con agua estéril para inyección para conseguir la concentración requerida de 75 mg en 1 ml y se esteriliza bien por medio de filtración estéril o autoclavado y se llenan ampollas de 1 ml sometidas a limpieza con gas inerte antes del sellado o, de manera opcional, se llenan viales de multi-dosificación de 5/10 ml sometidos a limpieza con gas inerte antes del sellado.
- 50 10. Un procedimiento para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales

- farmacéuticamente aceptadas como las preparaciones de concentración elevada de solución de inyección de ~ 1 ml que contiene de 75 mg a 100 mg de sales de diclofenaco solubles en agua; en las que la sal de diclofenaco soluble en agua se suspende en una mezcla de cantidades de requisito de glucofurool y alcohol monohídrico y/o polihídrico en un entorno inerte, seguido de la adición de agua estéril para inyección con agitación, seguido de la adición de un tampón y un anti-oxidante, posteriormente ajustando el pH hasta un valor de 8-9 usando un álcali, se diluye posteriormente con agua estéril para inyección con el fin de lograr la concentración de ~ 75 mg en 1 ml, seguido de esterilización bien por medio de filtración estéril o por medio de autoclavado y se llenan ampollas de 1 ml sometidas a limpieza con gas inerte antes del sellado o, de manera opcional, se introduce la solución inyectable final en viales de multi-dosificación de 5/10 ml sometidos a limpieza con gas inerte.
- 5
- 10 11. El procedimiento para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como preparaciones de concentración elevada que se reivindica en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, en el que se añaden diclofenaco de sodio 7,5 %, 13 % v/v de glucofurool, 4 % v/v de alcohol bencílico, en cualquier orden y se mezclan en un entorno inerte.
- 15 12. El procedimiento para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptadas como preparaciones de concentración elevada que se reivindica en la reivindicación 10, en el que el antioxidante es seleccionado entre bisulfito de sodio, meta bisulfito de sodio y similares, el álcali es seleccionado entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, y el sistema tampón es tampón de fosfato, tampón de bicarbonato y similares.
- 20 13. Las preparaciones inyectables que se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento.
14. Las preparaciones inyectables que se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de:
- 25 dolor y/o inflamación tal como trastornos músculo-esqueléticos y de articulaciones incluyendo artritis reumática, osteo-artritis y espondiloartritis anquilosante; trastornos peri-articulares tales como cólico nefrítico, gota aguda, dismenorrea posterior a intervenciones quirúrgicas;
- o para el tratamiento de la fiebre.
15. Las preparaciones inyectables de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en las que dicha preparación inyectable es apta para ser administrada por vía intra-deltaoidea.