



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0606119-2 B1



(22) Data do Depósito: 30/01/2006

(45) Data de Concessão: 07/05/2019

(54) Título: PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS

(51) Int.Cl.: A61K 31/196; A61K 9/08.

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2005 IN 96/MUM/2005.

(73) Titular(es): TROIKA PHARMACEUTICALS LTD..

(72) Inventor(es): PATEL, RAJNIBHAI, KETAN; PATEL, RAJNIBHAI, MILAN.

(86) Pedido PCT: PCT IN2006000033 de 30/01/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/095363 de 14/09/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/07/2007

(57) Resumo: PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS. A presente invenção fornece formulações injetáveis de sais de diclofenaco solúveis em água em doses únicas ou menores do que 2 mL, que causam significativamente menos dor no local da injeção e podem ser administradas via intradeltóide, em adição a via intraglutêa e intravenosa lenta. Mais especificamente as preparações injetáveis contêm 75 mg a 100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água, em cerca de 1 mL de solução de injeção sem elevar significativamente a viscosidade da solução de injeção sem o uso de surfactantes. As formulações são ajustadas em pH 6 a 10 contendo até 100 mg de sal de diclofenaco em um meio compreendido de água, junto com um ou mais cosolvente(s)/solubilizante(s), antioxidantes, conservantes, buffers, álcali e estabilizantes.

**“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se relaciona a preparações em alta concentração
5 de sais diclofenaco injetáveis que são capazes de serem administradas por via
intradeltóide, por e além da via intraglútea e intravenosa lenta.

FUNDAMENTO E ESTADO DA TÉCNICA

O diclofenaco é usado, mais comumente, como um sal Sódico ou
Potássico para alívio da dor e inflamação em doenças músculo-esqueléticas e nas
10 desordens das articulações incluindo artrite reumatóide, osteoartrites e Espondilite
Anquilosante. Também é útil nas doenças periarticulares tais como cólica renal, gota
aguda, dismenorréia pós procedimentos cirúrgicos. Também tem sido usado em
alguns países para tratar a febre.

O Formulário Nacional Britânico recomenda injeção intramuscular no
15 músculo do glúteo. Da mesma forma, *Martindale, the Extrapharmacopoeia*
recomenda injeções intraglútea. A outra via de administração recomendada é por
infusão IV.

Uma administração parenteral típica é preparada suspendendo ou
dissolvendo sal diclofenaco Sódico/Potássico em um veículo líquido aquoso ou
20 oleaginoso não tóxico.

Injeções de diclofenaco têm que ser administradas via intramuscular
profunda e geralmente são administradas via intraglútea já que a injeção causa
substancial dor no local da injeção e sua administração na região deltóide (superior
do braço) é geralmente evitada.

25 A dor no local da injeção é devido ao volume relativamente grande da

injeção (3 mL) e o fato de que a solução da injeção contém volumes relativamente altos de propilenoglicol, que é conhecido como irritante em administração parenteral. Conforme mencionado em *Applied Nursing Research*, Vol. 16, Nº 2, August, 2002, dados empíricos de relatórios de pesquisa publicados, recomendações de painéis de consulta estabelecidos e princípios científicos genericamente aceitos concluem que somente pequenos volumes de medicação (2 mL ou menos) podem ser administrados na região deltóide. De fato, de acordo com *Nursing*, Jan 1997, pag. 62-63, recomenda o uso do músculo deltóide somente para volumes de 1 mL ou menos.

Por outro lado injeção intramuscular com volumes acima de 2 mL e até 5 mL devem ser administradas no músculo glúteo (*Applied Nursing Research*, Vol. 16, Nº 2, August, 2002). Isto se deve porque o músculo glúteo é maior se comparado ao músculo deltóide e por isso pode comportar volume injetado relativamente maior (3-5 mL). Por outro lado se este volume relativamente maior for injetado no músculo deltóide, que possui relativamente menor massa muscular, a solução da injeção irá causar excessivo estiramento da fibra muscular, desse modo danificando o tecido muscular no local e causando assim dor e desconforto ao paciente. (Svendsen and Blom, *Arch. Toxicol, Suppl. 7, 1984*).

Além, preparações injetáveis de diclofenaco contêm relativamente altas quantidades (18-40%) de propilenoglicol, que é conhecido como irritante. *Extra Pharmacopoeia* 28ª edição, livro de excipientes, ainda relata que solução aquosa de propilenoglicol 2% iso-osmótica com soro causa 100% de hemólise nos eritrócitos em 45 min (*Martindale, the Extrapharmacopoeia 28th Edition*)

Formuladores têm tentado eliminar o propilenoglicol da formulação de modo a minimizar a dor no local da injeção. No entanto deve ser apreciado que o

volume total da solução injetável exerce um papel muito significativo, em adição à quantidade de propilenoglicol, na causa da dor no local da injeção. Como mencionado acima, o volume da solução injetável causa estiramento da fibra muscular, e quanto maior for o volume, maior é o dano local ao tecido do músculo e assim a dor e o desconforto no local da injeção.

A Patente US No 3558690 descreve preparações injetáveis compreendendo sais solúveis em água de derivados substituídos de ácido fenilacético (o diclofenaco sendo um de tais compostos) em concentrações de 0,5 a 5%.

Injeções convencionais de diclofenaco comercializadas como ampolas de dose única, contêm diclofenaco de sódio 75 mg em 3 mL de solução aquosa (2,5%). Frascos multidose (30 mL) contêm 750 mg em 30 mL de solução (10 doses) também estão sendo comercializados.

Pedido de PCT número WO 9603121 A1 descreve uma preparação parenteral antiflogística, analgésica, antipirética compreendendo diclofenaco, seu sal, ou ambos, um surfactante, co-surfactante, água, em pH 3-10 e compreendendo opcionalmente um componente oleoso, que pode exibir níveis terapêuticos tolerados de diclofenaco em plasma e que não causa dor no local da injeção.

Patente US 5.554.650 descreve uma preparação parenteral antiflogística, analgésica, antipirética que pode exibir níveis terapêuticos tolerados de diclofenaco em plasma compreendendo diclofenaco, seu sal, ou ambos, um surfactante, co-surfactante, água, ajustada em pH 3-10 e compreendendo opcionalmente um componente oleoso. Algumas preparações preconizam não causar dor no local da injeção desde que excluam propilenoglicol e no lugar usam um surfactante e co-surfactante ou óleo com surfactante e co-surfactante para

dissolver o diclofenaco.

Pedido de Patente Européia número 0658347 A3 descreve um método para preparação de uma composição farmacêutica ou veterinária injetável, que compreende tanto diclofenaco ou um sal derivado, e 2 hidroxipropil-beta-ciclodextrina, um complexo de inclusão de diclofenaco ou um sal derivado e 2
5 hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Propilenoglicol é excluído e a solubilização é efetuada com a ajuda de 2 hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

A presente invenção intenciona fornecer preparações de soluções concentradas de sais de diclofenaco solúveis em água e reduzir o volume total da
10 injeção para 1 mL resultando na minimização da dor no local da injeção. Ainda, um volume menor permite administração no músculo deltóide.

Ao incorporar 75-100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água e reduzir o volume da solução de injeção de 3 mL para 1 mL, a viscosidade da solução injetável pode se elevar e desse modo impedir uma fácil administração da injeção.
15 Por consequência, é importante fazer uso judicioso de co-solventes/solubilizantes, junto com a água, para formular soluções injetáveis de sais de diclofenaco solúveis em água, para fornecer 75 mg a 100 mg em cerca de 1 mL sem aumentar substancialmente a viscosidade. Ainda, também é desejável fornecer preparações injetáveis com baixo conteúdo de co-solventes/solubilizantes para minimizar os
20 efeitos colaterais.

OBJETOS DA INVENÇÃO

O principal objeto da invenção é fornecer formulações injetáveis de sais de diclofenaco solúveis em água, que causem significativamente menos dor no local da injeção e possam ser administradas por via intradeltóide, em adição da via
25 intraglútea e intravenosa lenta.

Outro objeto da presente invenção é fornecer doses únicas com menos do que 2 mL.

É ainda outro objeto da invenção fornecer preparações injetáveis contendo 75 mg a 100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água, em cerca de 1 mL de solução injetável.

É ainda outro objeto da invenção fornecer uma dose terapêutica completa de 75 mg a 100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água em apenas um mL, sem elevar significativamente a viscosidade da solução injetável.

É ainda outro objeto da invenção fornecer uma preparação injetável de sais de diclofenaco solúveis em água, sem o uso de surfactantes, e preferivelmente, uma quantidade minimizada de co-solventes para evitar qualquer possibilidade de efeitos colaterais.

Assim, de acordo com esta invenção, as formulações são ajustadas em pH 6 a 10 contendo até 100 mg de sal de diclofenaco em um meio compreendendo água, junto com um ou mais co-solvente(s)/solubilizante(s), antioxidantes, conservantes, buffers, álcali e estabilizantes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Foi achado surpreendentemente que co-solventes/solubilizantes tais como álcool monoídrico ~4% a 85 % v/v, ou álcool políídrico ~27 % a 90 % v/v, ou tetrahidrofurfuril propilenoglicol (glicofuro) ~18 % a 90% v/v, em combinação com água como solvente principal permitem que sejam preparados injetáveis contendo 75 mg a 100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água em ~1 mL de solução injetável.

ou, opcionalmente,

dois ou mais destes co-solventes/solubilizantes usados em combinação, álcool

monoídrico até ~80% v/v e/ou álcool poliídrico até ~85% v/v e/ou glicofurol (tetrahidrofurfuril propilenoglicol) até ~85 % v/v, junto com água como solvente principal, permitem que sejam preparados injetáveis contendo 75 mg a 100 mg de sais de diclofenaco solúveis em água, em cerca de 1 mL de solução injetável, com

5 redução em suas concentrações individuais.

As preparações injetáveis são preparadas como a seguir:

Diclofenaco de sódio é suspenso em uma mistura das quantidades requeridas de glicofurol e dito álcool monoídrico e/ou álcool poliídrico em um ambiente inerte, seguido por adição de água estéril para injeção, com agitação,

10 seguido por adição de um buffer e um antioxidante, então ajustado o pH em 8-9 usando álcali com diluição posterior com água estéril para injeção para atingir a concentração requerida de 75 mg em 1 mL seguido por esterilização tanto por esterilização por filtração ou por autoclavagem e colocado em ampolas de 1 mL

15 lavadas com gás inerte antes da vedação. Opcionalmente a solução injetável final também é colocada em frascos multidoses de 5/10 mL lavados com gás inerte antes da vedação.

Em adição aos sais de metais alcalinos da droga ativa diclofenaco, também podem ser usados sais de dietilamônio e assemelhados.

Os álcoois monoídricos são selecionados de álcool benzílico, álcool

20 etílico e assemelhados, os álcoois poliídricos sendo selecionados de propilenoglicol e seus assemelhados incluindo polietilenoglicóis com peso molecular de 300 a 600 Dalton, glicerina, 1,3-butilenoglicol. Preferivelmente polietilenoglicóis incluem polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400 e polietilenoglicol 600. O outro co-solvente ou solubilizante usado é glicofurol (tetrahidrofurfuril propilenoglicol).

25 Sais de diclofenaco solúveis em água são usados na faixa de 7,5% a

10% p/v.

A quantidade de álcool monoídrico, por exemplo, álcool benzílico, quando usado como único co-solvente/solubilizante, pode ser incorporado na faixa de cerca de 4% a 25% v/v. No entanto, quando usado como co-solvente/solubilizante em combinação com outros co-solventes a quantidade de álcool benzílico é até cerca de 10 % v/v preferivelmente reduzido a cerca de 4% v/v.

O álcool poliídrico tal como o propilenoglicol, quando usado como único co-solvente/solubilizante, pode ser incorporado na faixa de cerca de 42 % a 90 % v/v. No entanto, quando usado como co-solvente/solubilizante em combinação com outro co-solvente/solubilizante, a quantidade é até cerca de 85 % v/v.

A quantidade de polietilenoglicóis, por exemplo polietilenoglicol 400, quando usado como único co-solvente é na faixa de cerca de 27 % a 90 % v/v. No entanto, quando usado como co-solvente/solubilizante em combinação com outros co-solventes/solubilizantes, a quantidade é até em torno de 85 % v/v.

A quantidade de tetrahidrofurfuril propilenoglicol (glicofurol), quando usado como único co-solvente/solubilizante, pode ser na faixa de cerca de 18 a 90 % v/v. No entanto, quando usado como um co-solvente/solubilizante com outros co-solventes/solubilizantes, a quantidade é até cerca de 85 % v/v.

Os antioxidantes são selecionados de bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e seus assemelhados, o álcali é selecionado de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e seus assemelhados, e o sistema buffer é buffer fosfato, buffer bicarbonato e seus assemelhados.

A invenção é descrita agora com alguns exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 %, glicofurol cerca de 25 % v/v, álcool benzílico cerca de 3 % v/v é preparada em um ambiente de gás inerte suspendendo o diclofenaco de sódio em uma mistura das quantidades requeridas de glicofurol e álcool benzílico. Água estéril é adicionada com agitação constante, seguida por adição de buffer fosfato e bissulfito de sódio e o pH ajustado em 8-9 usando hidróxido de sódio. A solução é diluída com água estéril para atingir a concentração requerida de 75 mg em 1 mL. Todo o processo ocorre em ambiente de gás inerte. Os ingredientes podem ser misturados em qualquer ordem. A solução resultante é esterilizada tanto por esterilização por filtração quanto por autoclavagem e colocada em ampolas de 1 mL lavadas com gás inerte antes da vedação. A solução resultante também é colocada em frascos multidose de 5/10 mL lavados com gás inerte antes da vedação. A viscosidade da dose é 2,64 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,25 mL de glicofurol e 0,03 mL de álcool benzílico, totalizando 0,28 mL por dose injetada. Se comparada a esta, a viscosidade das injeções convencionais de 3 mL de diclofenaco, compreendendo 75 mg de diclofenaco de sódio, que contém 18 a 40 % de propilenoglicol, é 2,1 a 5,5 CPS e a quantidade de co-solvente propilenoglicol é 0,54 mL a 1,4 mL por dose injetada.

Exemplo 2

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 % p/v, propilenoglicol cerca de 1 % v/v, glicofurol 22 % v/v, preparada conforme descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 2,23 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,01 mL de propilenoglicol e 0,22 mL de glicofurol, totalizando 0,23 mL por dose injetada.

Exemplo 3

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 10 % p/v, glicofurol cerca de 25 % v/v, álcool benzílico 4 %, preparada em uma maneira descrita no exemplo 1. A viscosidade da dose é 2,95 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,25 mL de glicofurol e 0,04 mL de álcool benzílico, totalizando 0,29 mL por dose injetada.

Exemplo 4

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 % p/v, glicofurol cerca de 13 % v/v, álcool benzílico 4 %, preparada em uma maneira descrita no exemplo 1. A dosagem final contém. A viscosidade da dose é 1,69 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,13 mL de glicofurol e 0,04 mL de álcool benzílico, totalizando 0,17 mL por dose injetada.

Exemplo 5

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,88 % p/v, álcool benzílico cerca de 4 % v/v, glicofurol 13 % v/v, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 1,72 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,04 mL de álcool benzílico e 0,13 mL de glicofurol, totalizando 0,17 mL por dose injetada.

Exemplo 6

Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de dietilamônio 8,7 % p/v, álcool benzílico cerca de 4 % v/v, glicofurol 5 % v/v, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 1,57 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade de co-solvente/solubilizante é 0,04 mL de álcool

benzílico e 0,05 mL de glicofurol, totalizando 0,09 mL por dose injetada.

Exemplo 7

5 Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de dietilamônio 8,7 % p/v, álcool benzílico cerca de 4 % v/v, glicofurol 2 % v/v, propilenoglicol 1 %, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 1,59 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade total de co-solvente/solubilizante é 0,04 mL de álcool benzílico, 0,02 mL de glicofurol e 0,01 mL de propilenoglicol, totalizando 0,07 mL por dose injetada.

Exemplo 8

10 Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 % p/v, glicofurol cerca de 35 % v/v, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 3,99 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade total de co-solvente/solubilizante é 0,35 mL por dose injetada. Em vista do fato de que a concentração da solução injetável ser três vezes a concentração
15 geralmente usada foi realizado um estudo da toxicidade subaguda para certificar que a solução injetável estava isenta de toxicidade.

Exemplo 9

20 Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 % p/v, propilenoglicol cerca de 45 % v/v, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 4,38 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo em U. A quantidade total de co-solvente/solubilizante é 0,45 mL por dose injetada.

Exemplo 10

25 Uma preparação parenteral contendo diclofenaco de sódio 7,5 % p/v, propilenoglicol 400 cerca de 33 % v/v, preparada como descrito no exemplo 1. A viscosidade da dose é 4,69 CPS medida usando um viscosímetro de Oswald de tubo

em U. A quantidade total de co-solvente/solubilizante é 0,35 mL por dose injetada.

Em vista do fato de que a concentração da solução injetável ser três vezes a concentração geralmente usada foi realizado um estudo da toxicidade subaguda para certificar que a solução de injeção estava isenta de toxicidade.

5 Foram realizados estudos da toxicidade subaguda de injeção de diclofenaco de sódio 75 mg/mL por 4 semanas com observações semanais no *L.M.College of Pharmacy, Departament of Pharmacology, Ahmedabad, India*. A dose como preparada no exemplo 4 foi escolhida para o estudo. 16 coelhos albinos sadios (8 machos & 8 fêmeas) e 48 ratos Wistar sadios (24 machos & 24 fêmeas)
10 foram escolhidos para o estudo. Todos os animais foram mantidos em gaiolas isoladas em casa para animais com ar condicionado sob luz, umidade, dieta e suprimento de água padrões.

Foram criados quatro grupos de 4x2 (de seis ratos cada) e 4x2 (de 2 coelhos cada) para o estudo.

15 Ao grupo 1 consistido de 6 ratos machos e 6 fêmeas, foram administradas injeções por via intravenosa de salina normal em volume de 0,1 mL/100 g de peso corporal e para os 6 coelhos machos e 6 fêmeas, um volume de 0,1 mL/Kg de peso corporal.

20 Ao grupo 2 consistido de 6 ratos machos e 6 fêmeas, e 6 coelhas fêmeas foi administrado equivalente terapêutico Diclofenaco de sódio 75 mg/ml por via intravenosa em dose humana i.e. 1,0 mg/Kg de peso corporal.

Ao grupo 3 consistido de 6 ratos machos e 6 fêmeas e 6 coelhos machos e 6 fêmeas foi administrado equivalente terapêutico Diclofenaco de sódio 75 mg/mL por via intravenosa em dose humana i.e. 5,0 mg/Kg de peso corporal.

25 Ao grupo 4 consistido de 6 ratos machos e 6 fêmeas e 6 coelhos

machos e 6 fêmeas foi administrado equivalente terapêutico Diclofenaco de sódio 75 mg/mL por via intravenosa em dose humana i.e. 10,0 mg/Kg de peso corporal.

Foram monitorados semanalmente o Peso corporal, consumo de Alimento, ingestão de Água, incluindo exame Geral e investigações Bioquímicas tais como Contagem completa do sangue, Colesterol sérico, Glicose sérica, TGO & TGP, Uréia sérica e Creatinina sérica.

Não houve diferença significativa no crescimento ou no peso corporal final atingido em todos os quatro grupos teste se comparados ao controle (Fig. 1,2). Ingestão de alimento foi adequada indicando nenhuma mudança no apetite (Fig. 3,4). Ingestão de água também não foi significativamente diferente nos animais teste se comparados ao controle (Fig.5,6). A atividade dos animais foi normal e não foram notadas características aparentes de estimulação ou depressão.

Os níveis de glicose sérica, colesterol sérico, TGO sérica, TGP sérica ou uréia sérica medidos em ratos e coelhos não foram considerados como sendo significativamente alterados em nenhum dos grupos teste se comparado ao controle. A creatinina sérica também não foi alterada em nenhum grupo exceto em ratos tratados com 10 mg/Kg. Esta dose não produziu nenhuma mudança significativa nos níveis de creatinina em coelhos. O exame histopatológico de todos os órgãos e o exame microscópico do fígado, rim, pulmão e coração não revelou nenhuma mudança aparente exceto por mudanças degenerativas observadas em fígado obtido de coelho tratado com Diclofenaco de sódio 5 mg/Kg e 10 mg/Kg. As mudanças no fígado já tinham sido relatadas para diclofenaco *per se* (Helfgott et. al. 1990. JAMA, 264:20; Roque et. al. 1999. Pharmacol. Experimental Thera, 288: 65-72). Os adjuvantes usados nas formulações não produziram nenhum efeito tóxico nos animais estudados.

O estudo sugere que o tratamento de injeção de diclofenaco de sódio não tem toxicidade indevida se comparada ao controle negativo.

REIVINDICAÇÕES

1. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, caracterizadas por uma viscosidade na faixa de 1,50 a 4,7 mPas e pH de 8-9, contendo 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapeuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, compreendendo co-solventes/solubilizantes tais como um álcool contendo um grupo hidroxila (-OH) 4% a 25 % v/v ou um álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) 27 % a 45 % v/v ou álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofuro) 18 % a 35% v/v, em combinação com água, ou, um sistema solvente compreendendo combinações de pelo menos dois ou mais co-solventes/solubilizantes selecionados de diferentes classes, em que o(s) álcool(ois) contendo um grupo hidroxila (-OH) é até 15% v/v, preferivelmente 4%-8%, álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) é até 25% v/v, preferivelmente 15%, álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofuro) até 25 % v/v, preferivelmente até 15%, com água, de modo que a quantidade total de co-solventes/solubilizantes não exceda 35% v/v da composição.

2. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, caracterizadas por uma viscosidade na faixa de 2,60 a 3,50 mPas e pH de 8-9, contendo 100 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapeuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, em um sistema solvente compreendendo combinações de pelo menos dois ou mais co-solventes/solubilizantes selecionados de diferentes classes, em que o(s) álcool(ois) álcool contendo um grupo hidroxila (-OH) é até 15 % v/v, preferivelmente 4-8%, álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) é até 25 % v/v, preferivelmente até 15 %, álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofuro)

até 25% v/v, preferivelmente até 15%; com água como solvente principal, de modo que a quantidade total de co-solventes/solubilizantes não exceda 35% v/v da composição.

3. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-2, **caracterizadas por** dito sal de diclofenaco ser selecionado de sais de metais alcalinos, sais de dietilamônio.

4. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-3, **caracterizadas pelos** co-solventes/solubilizantes serem selecionados de diferentes classes de álcoois álcool contendo um grupo hidroxila (-OH) tais como álcool benzílico, álcool etílico, álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) tais como propilenoglicol, polietilenoglicóis com peso molecular de 300 a 600 Dalton, glicerina, 1,3-butilenoglicol.

5. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-4, **caracterizadas pelo** álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) ser polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600.

6. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, em preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-5, **caracterizadas pelo** álcool benzílico, quando usado como único co-solvente/solubilizante para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, ser incorporado a 4% a 25% v/v.

7. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, em preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-6, **caracterizadas pelo** álcool benzílico quando usado como co-solvente/co-solubilizante em combinação com outros co-solventes, para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, bem como para a concentração de 100 mg/mL de diclofenaco sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, a quantidade de álcool benzílico ser até 15 % v/v preferivelmente reduzida a 4-8% v/v.

8. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizadas pelo** álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) tal como o propilenoglicol, quando usado como único co-solvente/solubilizante para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, ser na faixa de 27 % v/v a 45 % v/v.

9. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizadas pelo** álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) ser polietilenoglicol 400.

10. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-8, **caracterizadas pelo** álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH) tal como propilenoglicol, polietilenoglicol 400 quando usado como co-solvente/solubilizante em combinação com outros co-

solventes/solubilizantes, para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, bem como para a concentração de 100 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, a quantidade ser até 25 % v/v, preferivelmente 15 % v/v.

11. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizadas pelo** tetrahidrofurfuril propilenoglicol (glicofurol), quando usado como único co-solvente/solubilizante, para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, poder ser na faixa de 18-35 % v/v.

12. **“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-7, e 11, **caracterizadas pelo** tetrahidrofurfuril propilenoglicol (glicofurol), quando usado como co-solvente/solubilizante com outros co-solventes/solubilizantes, para concentração de 75 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, bem como para a concentração de 100 mg/mL de diclofenaco de sódio ou suas quantidades terapêuticamente equivalentes de sais de diclofenaco solúveis em água, a quantidade ser até 25 % v/v, preferivelmente até 15 % v/v.

13. **“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração de 1 mL de solução injetável contendo 75 mg, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** sal

de diclofenaco solúvel em água ser suspenso nas quantidades requeridas tanto de álcool contendo um grupo hidroxila (-OH) ou de álcool(ois) contendo muitos grupos hidroxila (-OH), ou álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofurol), em condições inertes, à qual é adicionado água estéril para injeção com agitação mantendo as condições inertes, seguido por adição de uma solução-tampão e antioxidante, ajuste do pH entre 8-9 usando álcali, então diluindo com água estéril para injeção para atingir a concentração de 75 mg em 1 mL.

14. **“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração de 1 mL de solução injetável contendo 75 mg, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** sal de diclofenaco solúvel em água ser suspenso em uma mistura compreendendo uma combinação das quantidades requeridas de dois ou três dos co-solventes/solubilizantes selecionados de álcool(ois) contendo um grupo hidroxila (-OH) e/ou de álcool contendo muitos grupos hidroxila (-OH), e/ou álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofurol), em condições inertes, à qual é adicionado água estéril para injeção com agitação mantendo as condições inertes, seguido por adição de uma solução-tampão e antioxidante, ajuste do pH entre 8-9 usando álcali, seguido por diluição com água estéril para injeção para atingir a concentração de 75 mg em 1 mL.

15. **“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração de 1 mL de solução injetável contendo 100 mg, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** sal de diclofenaco solúvel em água ser suspenso em uma mistura de solvente

judiciosamente escolhida compreendendo uma combinação das quantidades requeridas de dois ou todos três dos co-solventes/solubilizantes selecionados de álcool(ois) contendo um grupo hidroxila (-OH) e/ou de álcool(ois) contendo muitos grupos hidroxila (-OH), e/ou álcool tetrahidrofurfurílico propilenoglicol éter (glicofurol), sob borbulhamento constante de nitrogênio, à qual é adicionado água estéril para injeção com agitação e borbulhamento de nitrogênio, seguido por adição de uma solução-tampão e antioxidante, ajuste do pH entre 8-9 usando álcali, então diluição com água estéril para injeção para atingir a concentração de 100 mg em 1 mL.

16. **“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DE DICLOFENACO E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS”**, como preparações em alta concentração, de acordo com as reivindicações 1-16, **caracterizado pelo** antioxidante ser selecionado de sais sódicos tais como bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, o álcali ser selecionado de hidróxidos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e o sistema uma solução-tampão ser um uma solução-tampão fosfato, uma solução-tampão bicarbonato.