)(I

I

I I

ªitsiiis

SUPERNTENDENCIA DE INDUSTRIAY COMERCIO

11111111, 11 H ici6n
T No. 07-078103- -00000-0000 inuusr1a omercio Fecha 2007-07-31 16:23:36 Dep. 2020 NUECREACION(SUPER1NTENDENCIA Ti-a 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

FORMULARIO UNJCO DE SOLICTUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

____ SOLICITUD DE:

[x j Patente de InvencjOn Patente de Modelo de Utilidad x Capitulo I. Capitulo II.

Nombre: TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD
SOLICITANTE (DENTIFICACION
(71) DirecciOn: Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015, India
C.C. LIII NIT

Nacionalidad o Domicilio: India
Lugar de ConstituciOn: India C.E. Otro

TelØfono: Fax: Cual
E-Mail NCimero

Nombre: ALVARO CORREA ORDOFJEZ IDENTIFICACION

REPRESENTANTE Direcciôn: Avenida 82 No.10-62 Piso 6 C.C. MT
0 APODERADO
C.E. Otro
TelØfono: 6341500 Fax: 3762211 Cual

E-Mail: office.bogota'bakemet,com NCimero q’1t66

de
TP 20.281

Nombre: PATEL, Ketan Rajnibhai PATEL, Milan Rajnibhai

INVENTOR (ES) Dirección: Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India Aditya 12, Nandihill, Opp
ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India (72)
Nacionalidad a Domicilio: Indios

PCT (85)
Solicitud Internacional No. PCT/IN2006/000033 Fecha 30-ENE-06
Publicaciôn Internacional No. W012006/095363 Fecha 14-SEP-06

TItulo (54) PREPARACIONES INYECTABLES DE DICLOFENACO Y SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES

(DiClasificacil6n Internacional (51) A61 31/196, A61 47/10, A61 9/08

Prioridad (33) Pals de Origen (32) Fecha (31) NUmero de Solicitud

IN 01-FEB-05 96/MUM/2005

Sl NO [:]

(j) Comprobante de pago No. 07-48866 Fecha 19-JUN-07

S

ANEXOS

I X J Comprobarite de pago de la tasa de presentaciOn de la solicitud
I I Documento que acredita la existencia y representaciôn legal cuando el solicitante sea persona juridica
I I Poderes, si fuere el caso
I X Documento de cesión del inventor at solicitante o a su causante
I I Declaraciones
I X Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripciôn, reivindicaciones, dibujos)
MX Traducciôn de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
I I Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
I I Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
I I De ser el caso, copia del contrato de acceso
I I De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorizaciôn de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades
_____ indigenas
De ser el caso, certificado de depOsito del material biologico
I IArte final l2xl2
I I De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su
M_____ causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
I I De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
ElExtractos. Reporte internacional de büsqueda, notificación de transmisión del documento de prioridad, notificaciOn Otros: de correcciôn en nombre de inventor en fase internacional, modificaciOn de reiv. en fase internacional y nuevo
capitulo reivindicatorlo fase nacional.

FIGURA CARATERISTICA

Solicito La conces16n de la patente,

ALVARO rREACROOEZ

FIRMA:tP2O21

BOGNESIBOODMS484016-VI DOC

suPERNTDCtP DE INDUSTRAY COMERCIO

NO. O7O78103.00OOO.0000
Fecila 20070731 1623:36 Dep.
Tra 11 PATENEYfl Eve: 378 FSElF0LI

Act 411 PRESENTAON Foos. 88

SUPERINTENDENCIA CE INDUSTRIA Y CONERCIC

ITT

IiI QV’)JVVU/ L

REcIBO 4.rr,’TM066 I

CE CAJA 0, - 401
uijI’IAU SI IlL. LVJF 1IIITI l!C A,V7

T

N A I T

UM C N I’

,

I’

,

- -

DEPOSITANTE TIPO PASO BANCO CUENTA No, PASO FECHA P50 Yr. PASO

RAISBECK LARA RODRIGUEZ CONSISNACION BANCO POPULAR 050-00110-6 84180247 19/06/2007 70,280,000.00

***** C 0 N Cu C P 1 0 ****

- -

 T. RENTISTICO COCEPTO TOTAL CONCEPTO

I 0O050IOI SOLICITUDES I TRANITES CE SOL. GE PATENTE CE IN 482!000.00 TOTAL $ 482.000.0O

SON: CUATROCIENICS OCFIENIA Y DOS NIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO CE CAJA APLICADO fl"L. rYLAI L

DIENTE No.

IF

4

PCT/I N2006/000033
Hoja No. 4
Casilla No. VIII (i) DECLARACION: IDENTIDAD DEL INVENTOR
La declaraciOn debe ajustarse al texto estandarizado suministrado en la SecciOn 211; ver Notas a las Casillas No. VII!, VIII (i) a (v) (en general) y las Notas especIficas a la Casilla No. VIII (ii). Si no se usa esta casilla, no deberÆincluirse esta hoja en la solicitud.

Declaraciôn sobre la identidad del inventor (Reglas 4.17 (i) y 51bis.1(a) (i)):

Patel Rajnibhai Ketan de Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

Patel Rajnibhai Milan de Aditya 12, Nadihill, Opp [SRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

son inventores del objeto de la referencia para el cual se solicita protecciOn mediante esta solicitud internacional DICLO96MUM05 hecha para todas las designaciones [excepto la designacion de los Estados Unidos de America]

Esta declaraciôn continUa en la siguiente hoja, "Continuación de la Casilla No. \/III (i)".

Formato PCTIROI1 01 (hoja de declaraciOn (ii) (Octubre 2005)
1

2
5

Ver notas en el formato de la solicitud

PCT/1N2006/000033
Hoja No. 5

Casifla No. VIII (ii) DECLARACION: DERECHO A SOLICITAR Y RECIBIR UNA PATENTE

La declaraciOn debe ajustarse al texto estandarizado suministrado en Ia SecciOn 212; ver Notes a las Cash/as No. VIII, VIII (I) a (v) (en general) y las Notas especIficas a la Cash/a No. VIII (ii). Si no se usa esta casilla, no deberÆ incluirse esta hoja en la solicitud.

DeclaraciOn sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentaciOn internacional, de solicitar y recibir una patente (Reglas 4.17(u) y 51bis.1(a)(ii)), en caso de que la declaración bajo la Regla 4.17 no sea apropiada:

Troikaa Pharmaceuticals Ltd. tiene derecho a solicitar y recibir una patente en virtud de una cesión fechada febrero 1, 2005 de

Patel Rajnibhai Ketan de Aditya 12, Nandihitl, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

2

PCTIIN2006/000033

Sheet No...

Box No. VIII (I) DECLARATION: IDENTITY OF THE II’lVENTOR
Thededaralionmusiconfoan toihestandardizedHvrdiagprovtdedforinSection 211; seeNotestoBoxesNos. VIII, VI1f()to (v) (ingeneral) and the specific Notes to Box No. Viii (1). Ifthis Box Is not used, this sheet should not be Included in the request.

Declaration as to the identity ofthe inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i)):

Patel Rajnibhai Ketan of Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

and

Patel Rajnibhai Milan of Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

are inventors of the subject matter for which protection is sought by way of this
international application DICLO96MUM05 made for the purpose of all designations
[except the designation of the United States of America.

I Li This declaration is continued on the following sheet, "Continuation ofBox No. VIII (i)". I

Form PCT/R0I101 (declaration sheet (i)) (October 2005) See Notes to the requestform

8

40

PCTIIN2006/000033

neec NO.

Box No. VIE (0) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

Thedeclaration mustconform lothestandardizedwvrdiagprovide.dforInSection 212; seeNotes to BoxesNos. V111 07(1) to (v) (ingeneral) and the specific Notes to Box No. VIII (iQ. lfthLs Box is not used this sheet should not be included In the request.

Declaration as to the applicant’s entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ü) and 5 ibis. l(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

Troikaa Pharmaceuticals Ltd is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of an assignment dated February 1, 2005 from

Patel Rajnibhai Ketan of Aditya 12, Nandihdl, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

and

Patel Rajnibhai Milan ofAditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015, India

in favour of Troikaa Pharmaceuticals Ltd

[] This declaration is continued on the ibilowing sheet, "Continuation ofBox No. VIII (ii)". I
Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (October 2005) See Notes to the requestform

x
’1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

0

111111 11111111 II 111111 11111 1110 11111 liii 111111111111111111111111111111101 111111 IN11111111

(43) International Publication Date rnational Publication Number

14 September 2006 (14.09.2006) "?V(PCT 2006/095363 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/196 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

(22) International Filing Date: 30 January 2006

At AU/AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, C, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FL, GB,/D, GE, GH, GM, FIR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

WK(KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, IT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, ’Vf, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(25) Filing Language: English
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
(26) Publication Language: English kind ofregional protection available): ARIPO (BW, GH,

(30) Priority Data:

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Ti, TM),
96/MUM/2005 1 February 2005 (01.02.2005) IN European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, Fl,
FR, GB, GE, HU, IE, IS, if, IT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
(71) Applicant (for all designated States except US): RO, SE, SI, SK, TR), OAPL (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA,
TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD [IN/IN]; GN, GQ, GW, ML, ME, NE, SN, TD, TG).
Jodhpur Trkra, Ahmedabad 380 015 (IN).
Declarations under Rule 4.17:

(72) Inventors; and - as to the identity ofthe inventor (Rule 4.17(i))
(75) Inventors/Applicants (for US only): PATEL, Rajnibhai, - as to applicant’s entitlement to applyfor and be granted a
Ketan [IN/IN]; Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodh- patent (Rule 4.17(U))
_ - pur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015 (IN). PA- - as to the applicant’s entitlement to claim the priority ofthe
TEL, Rajnlbhai, Milan [IN/IN]; Aditya 12, Nandihill, earlier application (Rule 4.17(iii))
Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 - ofinventors/zip (Rule 4.17(1v))
- 015 (IN).
- Published:

(74) Agent: PRABUDDHA, Ganguli; 101-201 Sunview - without international search report and to be republished
_ - Heights, Plot No. 262, Sher-e-Punjab, Mumbai 400 093, upon receipt ofthat report
= Maharashtra (IN).
Fortwo-letter codes and other abbreviations, referto the "Guid-
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every ance Notes on Codes andAbbreviations" appearing at the begin-
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, ning of each regular issue ofthe PCT Gazette.

=_ (54) Title: INJECTABLE PREPARATIONS OF DICLOFENIC AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract: The present invention provides injectable formulations of water-soluble salts of diclofenac in single doses of less
- __ than 2 ml, which cause significantly less pain at the site of injection and can be administered by intradeltoid route, in addition to
intragluteal and slow intravenous route. More specifically the injectable preparations contain 75 mg to 100 mg of water-soluble salts
of diclofenac, in about I ml injection solution without significantly raising the viscosity of the injection solution without the use
= surfactants. The formulations are adjusted to pH 6 to 10 containing up to 100mg of diclofenac salt in a medium comprising of water,
along with one or more co-solvent(s) I solubiliser(s), antioxidants, preservatives, buffers, alkali and stabilizers.

WO 2006/095363 PCTIIN2006/000033

Injectable Preparations of Diclofenic and its pharmaceutically acceptable salts

Field of the invention

The present invention relates to high concentration preparations of injectable diclofenac salts that are capable of being administered by intradeltoid route, over
and above the intragluteal and slow intravenous route.

10 Background and Prior Art

Diclofenac is used, most commonly, as the Sodium or Potassium salt for relief from pain and inflammation such as Musculoskeletal and joint disorders including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and ankylosing spondylitis. It is also useful in
15 peri-articular disorders such as renal colic, acute gout, dysmenorrhea following
surgical procedures. It has also been used in some countries for the management of fever.

British National Formulary recommends intramuscular injection into the gluteal
20 muscle. Likewise, Martindale, the Extrapharmacopoea recommends intragluteal
injections. The other route of administration, recommended is by IV infusion.

A typical parenteral administration is prepared by suspending or dissolving Sodium I Potassium salt of diclofenac in a non-toxic aqueous or oleaginous
25 medium liquid vehicle.

Diclofenac injections have to be administered deep intramuscularly and are generally administered intragluteally as the injection causes substantial pain at the site of injection and its administration in the deltoid. (upper arm) region is
30 generally avoided.

Pain at the site of injection is due to relatively large volume of the injection (3ml) and the fact that the injection solution contains relatively high volumes of propylene glycol, which is a known irritant upon parenteral administration. As
35 mentioned in Applied Nursing Research, Vol. 16, No. 2, August, 2002 empirical
data from published research reports, recommendations of established advisory panels and generally accepted scientific principals conclude that only small volumes of medication (2m1 or less) should be given in the deltoid site. In fact, according to Nursing, Jan 1997, page 62-63, recommends the use of deltoid
40 muscle only for volumes of I ml or less.

On the other hand intramuscular injection volumes above 2 ml and up to 5 ml must be administered into the gluteal muscle (Applied Nursing Research, Vol. 16,
No. 2, August, 2002). This is because; the gluteal muscle is larger as compared
45 to the deltoid muscle and hence can accommodate the relatively larger injected
volume (3-5ml) On the other hand if this relatively larger volume is injected into

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 20061095363 PCT/1N2006/000033

the deltoid muscle, which has relatively lesser muscle mass, the injected solution will cause excessive stretching of the muscle fiber, thereby damaging the local muscle tissue and hence cause pain and discomfort to the patlent.(Svendsen
and Blom, Arch. Toxicol, Suppl. 7,1984)

Further, injectable diclofenac preparations contain relatively high amounts (18-

40%) of propylene glycol, which is a known irritant. The Extra Pharmacopoeia 2811a edition, Hand book of excipients, further reports that aqueous solution of 2%
propylene glycol!so-osmotic with serum causes 100% haemolysis of
10 erythrocytes in 45 (Martindale, the Extrapharmacopoea 28th Edition)

Formulators have attempted to eliminate propylene glycol from the formulation in order to minimize pain at the site of the injection. It must be however be appreciated that the total volume of the injection solution plays a very significant
15 role in addition to the amount of propylene glycol in the cause of pain at the site
of the injection. As mentioned above, the volume of the injected solution causes stretching of the muscle fiber, and the higher the volume, more is the damage to the local muscle tissue and hence pain and discomfort at the site of injection..

20 US Patent No.3558690 discloses injectable preparations comprising water
soluble salts of substituted phenyl acetic acid derivatives (diclofenac being one such compound) in concentrations of 0.5 to 5 %

Conventional diclofenac injections marketed as single dose ampoules, contain
25 75mg diclofenac sodium in 3 ml aqueous solution (2.5%). Multi dose vials (30 ml)
contain 750 mg in 30 ml solution (10 doses) are also being marketed.

PCT application number WO 9603121 Al describes a antiphiogistic, analgesic,
antipyretic parenteral preparation comprising diclofenac, its salt, or both, a
30 surfactant, co-surfactant, water, at pH of 3-10 and optionally comprising an oily

10 component, that can exhibit sustained therapeutic levels of diclofenac in plasma
and which does not cause pain at site of injection.

US Patent 5,554,650 discloses ran aritiphiogistic, analgesic, antipyretic parenteral
35 preparation that can exhibit sustained therapeutic levels of diclofenac in plasma
comprising diclofenac, its salt, or both, a surfactant, co-surfactant, water,
adjusted to pH of 3-10 and optionally comprising an oily component. Some preparations claim not to cause pain at site of injection since they exclude propylene glycol and instead use a surfactant and co-surfactant or oil with
40 surfactant and co surfactant to dissolve the diclofenac.

European Patent Application number 0658347 A3 describes a method of preparing an injectable pharmaceutical or veterinary composition, whiôh comprises either diclofenac or a salt thereof, and 2 hydroxypropyl
45 betacyclodextnin, or an inclusion complex of diclofenac or a salt thereof and 2

10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363 PCT/1N2006/000033

hydorxypropyle betacyclodextnn. Propylene glycol is excluded and sotubilisation effected with the help of 2 hydroxypropyl betacyclodextrin.

The present inventions attempts to provide preparations of concentrated
5 solutions of water soluble salts of diclofenac and reducing the overall volume of
injection to Imi resulting in the minimization of pain at site of injection. Further, smaller volume enables administration in the deltoid muscle.

While incorporating 75-100mg of water-soluble salts of diclofenac and reducing
10 the volume of the injection solution from 3 ml to I ml, the viscosity of the injection
solution can rise thereby hampering the ease of administration of the injection. It
is therefore important to make judicious use of co-solvents/sloubilisers, along with water, to formulate injection solutions of water-soluble salts of diclofenac, to provide 75mg to 100 mg in about I ml without substantially increasing the
15 viscosity. Further It Is also desirable to provide injectable preparations with low
content of co-solventslsolubilisers to minimize their side effects.

Objects of the invention

20 The main object of the invention is to provide injectable formulations of water-
soluble salts of diclofenac, which cause significantly less pain at the site of injection and can be administered by intradeltoid route, in addition to intragluteal and slow intravenous route.

25 Another object of the invention is to provide single doses of less than 2 ml

It is yet another object of the invention to provide injectable preparations containing 75 mg to 100 mg of water-soluble salts of diclofenac, in about I ml injection solution.
30

It is yet another object of the invention to provide a full therapeutic dose of 75 mg
to 100 mg of water-soluble salts of diclofenac in just one ml, without significantly raising the viscosity of the injection solution.

35 It is yet another object of the invention to provide an injectable preparation of
water-soluble salts of diclofenac, without the use of surfactants, and preferably, a minimized quantity of co-solvents to avoid any possible side effects..

Thus in accordance of this invention, the formulations are adjusted to pH 6 to 10
40 containing up to 100mg of-diclofenac salt in a medium comprising of water, along
with one or more co-solvent(s) I solubiliser(s), antioxidants, preservatives, buffers, alkali and stabilizers.

45

3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363

3

Detailed description of the invention

PCTJIN2006/000033

It has surprisingly been found that co-solvents I solubitisers such as 4 % to 85
% v/v of monohydric alcohol, or 27 % to 90 %v/v of polyhydric alcohol, or 18
5 % to 90% v/v of tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol), in combination
with water as principal solvent allows one to prepare injectables containing 75
mg to 100 mg of water-soluble salts of diclofenac in 1 ml injection solution;

or, optionally,
10

two or more of these co-solvents/solubilisers used in combination, up to 80%
v/v monohydric alcohol and/or up to 85 % v/v of polyhydric alcohol and/or up to
 85 % v/v of glycofurol (tetrahydrofurfuryl propylene glycol), along with water as
principal solvent, allows one to prepare injectables containing 75 mg to 100 mg
15 of water-soluble salts of diclofenac, in about I ml injection solution, with reduction
in their individual concentrations.

A injectable preparations are prepared as follows:

20 Diclofenac sodium is suspended in a mixture of requisite quantities of glycofurol
and say a monohydric alcohol and/or polyhydric alcohol in an inert environment, followed by addition of sterile water for injection, with stirring, followed by addition
of a buffer and anti oxidant, then adjusting the pH to 8 - 9 using alkali which on further dilution with sterile water for injection to achieve the required
25 concentration of 75 mg in I ml followed by sterilization either by sterile filtration or
by autoclaving and filled in I ml ampoules flushed with inert gas prior to sealing. Optionally the final injectable solution is also filled in 5/10 ml multi dose vials flushed with inert gas prior to sealing.

30 In addition to alkali metal salts of the active drug diclofenac, diethyl ammonium
salts, and the like may also be used.

The monohydric alcohols are selected from benzyl alcohol, ethyl alcohol and the like, the polyhydric alcohols being selected from propylene glycol and their like
35 including polyethylene glycols with molecular weight 300 to 600 Dalton, glycerin,
1, 3-butylene glycol. Preferable polyethylene glycols include polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400 and polyethylene glycol 600. The other co-solvent
or solubiliser used is glycofurol (tetrahydrofurfuryl propylene glycol).

40 Water-soluble salts of diclofenac are used in the range of 7.5% to 10 % w/v.

The amount of monohydric alcohol, for example benzyl alcohol, when used as
the sole co-solvent I solubiliser, may be incorporated in the range of about 4% to 25% v/v. However when used as co-solvent / solubiliser in combination with other
45 co-solvents the amount of benzyl alcohol is up to about 10 %vlv preferably
reduced to about 4% vlv.

4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

5

10

WO 2006/095363 PCT1IN2006/000033

Polyhydric alcohol such as propylene glycol, when used as sole co-solvent I solubiliser maybe incorporated in the range of about 42 % to 90 % v/v. However when used as co-solvents / solubilisers in combination with other co-solvent / solubiliser, the amount is up to about 85% v/v.

The amount of polyethylene glycols, for example polyethylene glycol 400, when used as sole co-solvent is in the range of about 27 % to 90 % v/v. However, when used as co-solvent / solubiliser combination with other co-solvent / solubilisers, the amount is up to around 85 % v/v.

The amount of tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol), when used as sole co-solvent / solubiliser, maybe in the range of about 18 to 90 % v/v. However when used as a co-solvent / solubiliser with other co-solvents/solubilisers, the amount is up to about 85 % v/v.
15

20

The antioxidants are selected from sodium bisuiphite, sodium meta bisuiphite and their like, the alkali is selected from sodium hydroxide, potassium hydroxide and their like, and the buffer system is phosphate buffer, bicarbonate buffer and their like.

The invention is now described with a few non-limiting examples.

EXAMPLES

25 Example I

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 %, about 25 % v/v glycofurol, about 3 % v/v benzyl alcohol is prepared in an inert gas environment
by suspending the diclofenac sodium in a mixture of requisite quantities of
30 glycofurol and benzyl alcohol. Sterile water is added with constant stirring,
followed by addition of phosphate buffer and sodium bisuiphite and pH adjusted
to 8 - 9 using sodium hydroxide. The solution is diluted with sterile water to achieve the required concentration of 75 mg in I ml.The entire process is carried
out under inert gas environment. The ingredients may be mixed in any order.
35 The resultant solution is sterilized either by sterile filtration or by autoclaving and
filled in I ml ampoules flushed with inert gas prior to sealing. The resultant solution is also filled in 5110 ml multi dose vials flushed with inert gas prior to sealing. The viscosity of the dose is 2.64 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The amount of co-solvents/solubiliser is 0.25 ml of glycofurol and
40 0.03 ml of benzyl alcohol, totaling to 0.28 ml per injected dose. As compared to
this, the viscosity of the conventional 3m1 diclofenac injections, comprising 75 mg
of diclofenac sodium, which contain 18 to 40 % propylene glycol, is 2.1 to 5.5 CPS and the quantity of co-solvent propylene glycol is 0.54ml to I.4ml per injected dose.
45

5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363

Example 2

PCTIIN2006/000033

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % wlv. about 1% v/v of propylene glycol, 22 % v/v of glycofurol, prepared as described in example 1.
5 The viscosity of the dose is 2.23 CPS measured using Oswald U Tube
viscometer. The amount of co-solvent I solubiliser is 0.01ml of propylene glycol
and 0.22 ml of glycofurol, totaling to 0.23 ml per injected dose.

Example 3
10

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 10 % w/v, about 25 % v/v glycofurol, 4 % benzyl alcohol, prepared in a manner described in Example 1. The viscosity of the dose is 2.95 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The amount of co-solvent / solubiliser is 0.25 ml of glycofurol and
15 0.04 ml of benzyl alcohol, totaling to 0.29 ml per injected dose.

Example 4

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % wlv, about 13 % v/v
20 gylcofurol, 4 % benzyl alcohol, prepared in a manner described in Example 1.

The final dosage contains. The viscosity of the dose is 1.69 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The amount of co-solvent / solubiliser is 0.13 ml of
glycofurol and 0.04 ml of benzyl alcohol, totaling to 0.17 ml per injected dose.

25 Example 5

A parenteral preparation containing diclofenac potassium 7.88 % wlv. about 4%
v/v of benzyl alcohol, 13 % v/v of glycofurol, prepared as described in example 1. The viscosity of the dose is 1.72 CPS measured using Oswald U Tube
30 viscometer. The amount of co-solvent / solubiliser is 0.04 ml of benzyl alcohol
and 0.13 ml of glycofurol, totaling to 0.17 ml per injected dose.

Example 6

35 A parenteral preparation containing diclofenac diethyl ammonium 8.7 % wlv.
about 4% v/v of benzyl alcohol, 5 % v/v of glycofurol, prepared as described in example 1. The viscosity of the dose is 1.57 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The amount of co-solvent / solubiliser is 0.04 ml of benzyl alcohol and 0.05 ml of glycofurol, totaling to 0.09 ml per injected dose.
40

Example 7

A parenteral preparation containing diclofenac diethyl ammonium 8.7 % wlv. about 4% v/v of benzyl alcohol, 2 % v/v of glycofurol, I % propylene glycol,
45 prepared as described in example 1. The viscosity of the dose is 1.59 CPS
measured using Oswald U Tube viscometer. The total amount of co-solvent /

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363 PCT/IN2006f000O3

solubiliser is 0.04m1 of benzyl alcohol, 0.02 ml of glycofurol and 0.01 ml of propylene glycol, totaling to 0.07 ml per injected dose.

Example 8
K,
A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % w/v. about 35 % v/v

of glycofurol, prepared as described in example 1. The viscosity of the dose is - 3.99 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The total amount of co- solvent / solubiliser is 0.35 ml per injected dose. In view of the fact that the

10 concentration of the injection solution is three times that of the generally used
concentration, sub-acute toxicity study was performed to ascertain that the injection solution was devoid of toxicity.

15

Example 9

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % w/v. about 45 % v/v
of propylene glycol, prepared as described in example 1. The viscosity of the dose is 4.38 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The total amount
of co-solvent I solubiliser is 0.45 of per injected dose

Example 10

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % w/v. about 33 % v/v
of polyethylene glycol 400, prepared as described in example 1. The viscosity of
25 the dose is 4.69 CPS measured using Oswald U Tube viscometer. The total
amount of co-solvent / solubiliser is 0.35 ml per injected dose

In view of the fact that the concentration of the injection solution is three times that of the generally used concentration, sub-acute toxicity study was performed
30 to ascertain that the injectiop solution was devoid of toxicity

Sub-acute toxicity studies of diclofenac sodium 75mg/mi injection for 4 weeks with weekly observations were performed at The L.M. College of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ahmedabad, India. The dose as prepared In
35 example 4 was chosen for the study. 16 Healthy albino rabbits (8 males & 8
females) and 48 Healthy Wistar rats (24 males & 24 females) were chosen for the study. All animals were kept in isolated cages in air-conditioned animal house with standard light, humidity, diet and water supply

40 Four groups 42 (each of six rats) and 4x2 (each of 2 rabbits) were created for
the study.

Group I consisting of 6 male and 6 female rats was intravenously administered normal saline injections of volume of 0.1ml/100g body weight and for the 6 male
45 and 6 female rabbits volume of 0.1 ml/kg body-weight.

7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363 PCTIIN2006/000033

Group 2 consisting of 6 male and 6 female rats and 6 male and 6 female rabbits was administered 75mg/rn Diclofenac sodium equivalent therapeutic intravenously in human dose Lel.0mg/kg body weight

5 Group 3 consisting of 6 male and 6 female rats and 6 male and 6 female
rabbits was administered 75mg/mt Diclofenac sodium equivalent therapeutic intravenously in human dose i.e 5.0 mg/kg body weight

Group 4 consisting of 6 male and 6 female rats and 6 male and 6 female
10 rabbits was administered 75mg/mi Diclofenac sodium equivalent therapeutic
intravenously in human dose i.e 10.0 mg/kg body weight

Body weight, Food consumption, Water intake, including General examination
. and Biochemical Investigations such as Complete blood count, Serum
15 Cholesterol, Serum Glucose, SGOT & SGPT, Serum Urea and Serum
Creatinine were monitored weekly,

There was no significant difference in the growth or in the final body weight
attained in all four test groups as compared to control (Fig. 1,2). Food intake was
20 adequate indicating no change in the appetite (Fig. 3,4). Water intake was also
not significantly different in test animals as compared to control (Fig. 5,6). Activity
of animals was normal and there were no apparent features of stimulation or depression noted.

25 Serum glucose, serum cholesterol, serum GOT., serum GPT or serum urea
levels measured in rats and rabbits were not found to be significantly altered in
any of the test groups as compared to control. Serum creatinine was also not
altered in any group except in rats treated with 10mg/kg. This dose did not
produce any significant change in creatinine levels in rabbits. Histopathological
30 examination of all the organs and the microscopic examination of liver, kidney,
. lung and heart did not reveal any apparent change except for degenerative
changes observed in liver obtained from rabbit treated with 5mg/kg and 10mg/kg diclofenac sodium. The changes in liver have already been reported for diclofenac per se (Helfgott et al. 1990. JAMA, 264:20; Roque et at. 1999.
35 Pharmacoi Experimental Thera, 288: 65-72.). The adjuvants used in the
formulations do not be produce any toxic effect in the animals studied.

40

45

The study suggests that treatment of diclofenac sodium injection has no undue toxicity as compared to the negative control.

8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

0
ig

WO 2006/095363 PCT/1N2006/000033

We claim:

1. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
5 as high concentration preparations of -1 ml injection solution containing 75
mg to 100 mg of water-soluble salts of diclofenac capable of being administered by intradeltoid route, the intragluteal and slow intravenous route comprising:

10 cosolvents / solubilisers -4 % to 85 % v/v of monohydric alcohol, or - 27 % to
90 %v/v of polyhydric alcohol, or -18 % to 90% v/v of tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol), in combination with water as principal solvent;

15

or, optionally,

two or more of these co-solvents/solubilisers used in combination, up to
-80% v/v monohydric alcohol and/or up to -85 % v/v of polyhydric alcohol
and / or up to -85.% v/v of glycofurol (tetrahydrofurfuryl propylene glycol),
along with water as principal solvent.
20

wherein the pH of the resulting injectable solution is maintained at 8-9.

2. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations of -1 ml injection solution containing 75
25 mg to 100 mg of water-soluble salts of diclofenac prepared by a process
wherein a water soluble diclofenac salt is suspended in a mixture of requisite quantities of glycofurol and a monohydric alcohol and/or polyhydric alcohol in
an inert environment, followed by addition of sterile water for injection with stirring, followed by addition of a buffer and anti oxidant, then adjusting the pH
30 to 8 - 9 using alkali further diluted with sterile water for injection to achieve the
concentration of -75 mg in I ml followed by sterilization either by sterile filtration or by autoólaving and filled in I ml ampoules flushed with inert gas
prior to sealing or optionally filling the final injectable solution in 5/10 ml multi
dose vials flushed with inert gas prior to sealing.
35

3. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-2, wherein the said diclofenac salt is alkali metal salts, diethyl ammonium salts, and the like.

40 4. Injectable preparations of Diclofenac and its pharmaceutically accepted salts

as high concentration preparations as claimed in claims 1-3, wherein the co- solvents / solubilisers are selected from monohydric alcohols such as benzyl
alcohol, ethyl alcohol and the like, polyhydric alcohols such as propylene
glycol and their like including polyethylene glycols with molecular weight 300
45 to 600 Dalton, glycerin and I, 3-butylene glycol.

9

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

’Pr

WO 20061095363

P

PCT11N2006l000033

5. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-4, wherein the polyhydric alcohol is polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600.

6. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts wherein, high concentration preparations as claimed in claims 1-5, wherein benzyl alcohol, when used as the sole co-solvent / solubiliser, is incorporated
at 4% to 25% v/v and when used as co-solvent / solubiliser in combination
10 with other co-solvents it is up to - 10 %v/v preferably at 4% v/v.

7. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-6, wherein propylene glycol, when used as sole co-solvent / solubiliser is incorporated at

15 42 % to 90 % v/v and when used as co-solvents / solubilisers with other co- solvent! solubiliser it is used at - 85% v/v.

8. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-7, wherein
20 glycofurol when used as sole co-solvent/solubiliser, is - 18 to 90 % v/v and
when used as co-solvent/solubiliser with other co-solvents I solubilisers is up
to 85 % v/v.

9. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
25 as high concentration preparations as claimed in claims 1-8, wherein
diclofenac sodium 7.5 %, about 13 % v/v glycofurol, about 4 % v/v benzyl alcohol is mixed in an inert environment by suspending the diclofenac sodium
in a mixture of requisite quantities of glycofurol and benzyl alcohol followed by addition of sterile water for injection with constant stirring, followed by addition
30 of antioxidant and pH adjusted to 8 - 9 using alkali and buffer which is further
diluted with sterile water for injection to achieve the required concentration of
75 mg in I ml and sterilized either by sterile filtration or autoclaving and filled
in I ml ampoules flushed with inert gas prior to sealing or optionally filled in
5/10 ml multi dose vials flushed with inert gas prior to sealing.
35

10. A process for the preparation of injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations as claimed in claim 9, wherein diclofenac sodium 7.5 %, about 13 % v/v glycofurol, about 4 % v/v benzyl alcohol are added in any order and mixed in
40 an inert environment.

11. A process for the preparation of injectable preparations of Diclofenac and its pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations as claimed in claims 1-10, wherein the antioxidant is selected from sodium
45 bisulphite, sodium meta bisuiphite and their like, the alkali is selected from

10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2006/095363

021

PCT/1N2006/000033 t)

PREPARACIONES INYECTABLES DE DICLOFENACO Y SUS SALES FAPNACEUTICANENTE ACEPTABLES

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con preparaciones de alta concentrac–ón de sales de diclofenaco inyectables que son capaces de ser administradas par ruta intradeltoide, sobre y par encima de la ruta intragluteal e intravenosa lenta.

Antecedentes y TØcnica Anterior

El diclofenaco se utiliza, mÆs comUnmente, coma la sal de sodio a potaslo para el alivio del dolor y la inflamación tal coma afecciones musculoesqueletales y de articulaciones incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, y espondilitis anquilosante. TambiØn es iitil en desordenes periarticulares tales coma cólico

46 renal, gota aguda, dismenorrea luego de procedimientos
quirrgico. TambiØn se ha utilizado en algunos palses para el
manejo de fiebre.

El VademØcum Nacional BritÆnico recomienda la inyección intramuscular en el müsculo gli’iteo. De manera similar, Martindale, la Extrafarmacopea recomienda inyecciones intraglüteo. La otra ruta de administración, recomendada es la

infusion IV.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

W02006/095363 2 PCT/1N2006/000033 ’ZZ_

40

Una administración parenteral tIpica se prepara al suspender o disolver sal de sodio/potasio de diclofenaco en un vehiculo lIquido en medio acuoso u oleaginoso no tóxico.

Las inyecciones de diclofenaco tienen que ser administradas intramuscularmente profundas y se administran generalmente de manera intragluteal como inyección que origina dolor sustancial en el sitio de la inyecc–ón y su adrninistración generalmente se evita en la region deltoide (brazo superior)

El dolor en el sitio de la inyecciOn es debido al volumen relativamente grande de la inyecciOn (3 ml) y el hecho de que la solución de inyecciOn contenga relativamente altos volümenes de propilenglicol, que es un irritante conocido en la administración parenteral. Como se mencionó en el Applied Nursing Research, Vol.16, No. 2 Agosto 2002, los datos empiricos de los reportes de investigaciOn publicados, las recomendaciones de los paneles de consejeros establecidos y los principios cientificos generalmente aceptados concluyen que solamente pequeflos voliimenes de medicamento (2 ml o menos) se deben dar el sitio deltoide, de hecho, de acuerdo al Nursing, Enero 1997, pagina 62-63, se recomienda el uso del müsculo deltoide solo para volümenes de 1 ml a menos.

De otra parte, los voli’imenes de inyección intramuscular por encima de 2 ml y de hasta de 5 ml se deben administrar en el müsculo glüteo (Applied Nursing Research, Vol.16, No. 2 Agosto 2002). Esto es por que; el müsculo gliteo es mÆs grande comparado con el mi’isculo deltoide y de esta manera puede acomodar el

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 3 PCT/1N2006/000033 Z-3

volumen relativamente grande inyectado (3-5 ml) de otra parte Si
este volumen relativamente grande se inyecta en el misculo deltoide, que tiene una masa muscular relativamente inferior, la solución inyectada originarÆ el estiramiento excesivo de la fibra muscular, daflando de esta manera el tejido muscular local y originando de esta manera dolor e incomodidad al paciente (Svendsen and Blom, Arch. Toxicol, Suppi. 7, 1984)

AdemÆs las preparaciones inyectables de diclofenaco contienen cantidades relativamente altas (18-40%) de propilenglicol que es un irritante conocido. La Extra Pharmacopoea 28 edición, libro de excipientes, reporta ademÆs que la soluciôn acuosa del 2% de propilenglicol isoosmótica con suero origina el 100% de la hemólisis de los eritrocitos en 45 mm (Martindales, the Extrapharmacopoea 28 Edición)

Las formulaciones han intentado eliminar el propilenglicol de la formulación con el fin de minimizar el dolor en el sitio de la inyección, Se debe apreciar que el volumen total de la solución de inyección juega un papel muy significativo AdemÆs de la cantidad de propilenglicol en la causa del dolor en el sitio de la inyección. Como se mencionó anteriormente, el volumen de solución inyectada angina el estiramiento de la fibra muscular, y entre mayor sea el volumen, mÆs el daflo al tejido muscular local y de esta manera el dolor y la incomodidad en el sitio de la inyección.

La Patente US No. 3558690 describe preparaciones inyectables que comprenden sales solubles en agua de derivados de Æcido acØtico

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 4 PCT/1N2006/000033

fenil sustituido (siendo el diclofenaco uno de tales compuestos) en concentraciones de 0.5 a 5%.

Las inyecciones convencionales de diclofenaco comercializadas
como ampollas de dosis sencilla, contienen 75 mg de diclofenaco
sodio en 3 ml de solución acuosa (2.5%). Los frascos multidosis
(30 ml) contienen 750 mg en 30 ml de solución (10 dosis) tambiØn
estÆn siendo comercializados.

40 La Solicitud POT WO 9603121 Al describe una preparación
parenteral antiflogistica, analgØsica, antipirØtica, que comprende diclofenaco, su sal, a ambos, un tensoactivo,
cotensoactivo, agua, a un pH de 3-10 y opcionalrnente comprende un
componente aceitoso, que puede exhibir niveles terapØuticos sostenidos de diclofenaco en plasma y que no origina dolor en el
sitio de la inyección.

10

La Patente US 5,554,650 describe una preparación parenteral antiflogIstica, analgØsica, antipirØtica, que puede exhibir niveles terapØuticos sostenidos de diclofenaco en plasma que comprende diclofenaco, su sal, a ambos, un tensoactivo,
cotensoactivo, agua, ajustado a un pH de 3-10 y opcionalmente que
comprende un componente aceitoso. Algunas preparaciones pueden no originar dolor en el sitio de la inyección en razón a que ellos excluyen propilenglicol y en su lugar utilizan un tensoactivo y un cotensoactivo o aceite con tensoactivo y cotensoactivo para disolver el diclofenaco.

,00
W02006/095363 5 PCT/1N2006/000033 2,-5

La Solicitud de Patente Europea No. 0658347 A3 describe un mØtodo
para preparar una composición farmacØutica o veterinaria inyectable, la cual comprende diclofenaco o una sal de este, y 2 hidroxipropil betaciclodextrina, o un complejo de inclusion de diclofenaco o una sal de este y dos hidroxipropil betaciclodextrina. Se excluye el propilenglicol y la solubilizaciOn se efectüa con la ayuda de dos hidroxipropil betaciclodextrina.

Las presentes invenciones intentan suministrar preparaciones de soluciones concentradas de sales solubles en agua de diclofenaco y reducir el volumen total de inyección a 1 ml que resulta en la minimización del dolor en el sitio de la inyección. AdemÆs, volümenes mÆs pequeflos posibilitan la administraciOn en el miIsculo deltoide.

Aunque incorporando 75-100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco y reduciendo el volumen de la solución de inyecciOn de 3 ml a 1 ml la viscosidad de la solución de la inyecciÆn puede elevarse impidiendo de esta manera la fase en administraciOn de la inyección. Es por lo tanto importante hacer un uso juicioso de los cosolventes/solubilizadores, junto con el agua para formular las soluciones en inyecciOn de sales solubles en aqua de diclofenaco, para suministrar 75 mg a 100 mg en aproximadamente 1 ml sin incrementar sustancialmente la viscosidad. AdemÆs es tambiØn deseable suministrar preparaciones inyectables con bajo contenido de cosolventes/solubilizadores para minimizar sus efectos colaterales.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 6 PCT/1N2006/000033

[1

Obj eta de la Invención

El principal objeto de la invención es suministrar fojzmu1acines inyectables de sales solubles en agua de diclofenaco, que originan significativamente menos dolor en el sitio de la inyección y se pueden administrar mediante ruta intradeltoide,
à demâs de ruta intraglüteo e iritravenosa lenta.

Otro objeto de la invención es suministrar dosis sencillas de al menos de 2 ml.

Es aün otro objeto de la invención suministrar preparaciones inyectables que contienen 75 mg a 100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco, en aproximadamente 1 ml de solución de inyección.

Es aün otro objeto de la invención suministrar una dosis terapØutica completa de 75 mg a 100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco en solo 1 ml, sin elevar significativamente la viscosidad de la solución de inyecciÆn.

Es ain otro objeto de la invención suministrar una preparaciófl inyectable de sale solubles en agua de diclofenaco, sin el usa de tensoactivos, y preferiblemente, una cantidad minimizada de cosolventes para evitar cualquier posibles efectos colaterales.

Asi de acuerdo con la invención, las formulaciones se ajustan a un pH 6 a 10 que contienen hasta 100 mg de sal de diclofenaco en un medio que comprende agua, junto con uno o mÆs cosolvente

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 7 PCT/1N2006/000033

(s) /solubilizador (es) antioxidantes,
amortiguadores, Ælcalis y estabilizadores.

Descripción Destallada de la Invención

preservativos,

Se ha encontrado de manera sorprendente que los
cosolventes/solubilizadores tales como 4% 4% a 85% v/v de
alcohol monohidrico, o 27% a 90% v/v de alcohol polihidrico, o 18% a 90% V/v de tetrahidrofurfuril propilenglicol (glicofurol), en combinación con aqua como principal solvente le permiten a uno preparar inyectables que contienen 75 mg a 100 mg
de sales solu8bles en aqua de diclofenaco que en 1 ml de
solución de inyección;

u, opcionalmente,

Dos o mÆs de estos cosolventes/solubilizadores se utilizan en combinación, hasta de - 80% de v/v de alcohol monohidrico y/o
hasta de 85% v/v de alcohol polihidrico y/o 85% v/v de
glicofurol (tetrahidrofurfuril propilenglicol), junto con aqua como el principal solVente, le perrniten a uno preparar inyectables que contienen 75 mg a 100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco, en aproximadamente 1 ml de solución de inyección, con la reducción en sus concentraciones individuales.

Unas preparaciones inyectables se preparan como sigue:

Diclofenaco sodio se suspende en una mezcla de las cantidades requisito de glicofurol y dicho alcohol monohidrico y/o alcohol

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 8 PCT!1N2006/000033

polihidrico en un ambiente inerte, seguido por la adición de agua estØril para inyección, con agitación, seguido por la adición de un amortiguador y un antioxidante, ajustando luego el pH a 8-9 utilizando Ælcalis los cuales con dilución adicional con agua estØril para inyección logran la concentración requerida de 75 mg en 1 ml seguido por la esterilización mediante filtración estØril o mediante procedimiento con autoclave y se liena en ampollas de 1 ml fluidas con gas inerte antes del sellado. Opcionalmente la solución inyectable final tambiØn se liena en 5-10 ml de frasco multidosis fluido con gas inerte antes de sellado.

AdemÆs de las sales de metal alcalino de la droga activa diclofenaco, las sales de dietil amonio, y similares tambiØn se pueden utilizar.

Los alcoholes monohIdricos se seleccionan de alcohol bencilico, alcohol etilico y similares, los alcoholes polihidricos se seleccionan de propilenglicol y similares incluyendo polietilenglicol con peso molecular de 300 a 600 Dalton, glicerina 1,3-butilenglicol. Los glicoles de polietileno preferibles incluyen polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 600. El otro cosolvente o solubilizador utilizado es glicofurol (tetrahidrofurfuril propilenglicol)

Las sales solubles en agua de diclofenaco se utilizan en el rango de 7.5% a 10% p/v.

La cantidad de alcohol monohidrico, por ejemplo alcohol bencIlico, cuando se utiliza como el ünico

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 9 PCT/1N2006/000033

cosolvente/solubilizador, se puede incorporar en el rango de aproximadamente 4% a 25% v/v. Sin embargo cuando se utilizan coma co-solventes/solubilizador en combinación con otros cosolventes, la cantidad de alcohol bencilico es de hasta aproximadamente 10% v/v preferiblemente reducido a aproximadamente 4% v/v.

El alcohol polihidrico tal coma el propilenglicol, cuando se utiliza como un cosolvente/solubilizador ünico se puede incorporar en el rango de aproximadamente 42% a 90% v/v. Sin embargo cuando se utiliza coma cosolvente/solubilizador es combinación con otro cosolvente/solubilizador, la cantidad es de
hasta 85% v/v.

La cantidad de polietilenglicol es, por ejemplo polietilenglicol
400, cuando se utiliza coma cosolvente ünico estÆ en el rango de aproximadamente 27% a 90% v/v. Sin embargo, cuando se utiliza
corno cosolvente/solubilizador en combinación con otro
. cosolvente/solubilizadores, la cantidad es hasta de alrededor de de 85% v/v.

Los antioxidantes se seleccionan de bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares, los Ælcalis se seleccionan de hidróxido de sodio, hidróxido de potasia y similares, y el sistema amortiguador es amortiguador de fosfato, amortiguador de bicarbonato y sus similares.

La invención se describe ahora con unos pocos ejemplos no limitantes

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 10 PCT/1N2006/000033 3

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Una preparac–ón parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5%, aproximadamente 25% v/v de glicofurol, aproximadamente 3% v/v de alcohol bencilico se prepara en un arnbiente de gas inerte al suspender el diclofenaco sodio en una mezcla de las cantidades requisito de glicofurol y alcohol bencilico. Se agrega agua estØril con agitación constante, seguida mediante la adición de amortiguador de fosfato y bisulfito de sodio y el p1-I se ajusta a 8-9 utilizando hidróxido de sodio. La solución se diluye con agua estØril para lograr la concentración requerida de 75 mg en 1 ml. El proceso completo se lleva acabo bajo ambiente de gas inerte. Los ingredientes se pueden rnezclar en cualquier orden. La solución resultante se esteriliza mediante filtración estØril 0

mediante procedimiento en autoclave y se lienan en ampollas de 1 ml fluidas con gas inerte antes del sellado. La soluciÆn resultante tambiØn se ilena en frascos multidosis de 5/10 ml fluidos con gas inerte antes del sellado. La viscosidad de a dosis es 2.64 CPS medida utjlizando un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de cosolventes/solubilizadores es de 0.25 ml de glicofurol y 0.03 ml de alcohol bencilico, totalizando 0.28 ml por dosis inyectada. Comparado con esto, la viscosidad de las inyecciones de diclofenaco convencionales de 3ml que comprenden 75 mg de diclofenaco sodio que contienen 18 a 40% de propilenglicol, es de 2.1 a 5.5 CPS y la cantidad de propilenglicol cosolvente es de 0.54 ml a 1.4 ml por dosis inyectada.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 11 PCT/1N2006/000033

Ejemplo 2

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5% ply, aproximadamente 1% v/v de propilenglicol, 22% v/v glicofurol, preparada como se describió en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 2.23 CPS medida utilizando Un vjscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de cosolvente/solubilizador es 0.01 ml de propilenglicol y 0.22 ml de glicofurol, totalizando 0.23 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 3

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 10% p/v1 aproximadamente 25% v/v de glicofurol, 4% alcohol bencilico, preparado de la manera descrita en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 2.95 CPS medida utilizando un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de cosolvente/solubilizador es 0.25 ml de glicofurol y 0.04 ml de alcohol bencIlico, totalizando 0.29 ml por dosis Inyectada.

Ejemplo 4

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5% p/v1 aproximadamente 13% v/v de glicofurol, 4% DE alcohol bencIlico, preparado de la manera descr–ta en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 1.69 CPS medida utilizando Un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 12 PCT/1N2006/000033 3?...

cosolvente/solubilizador es 0.13 ml de glicofurol y 0.04 ml de alcohol bencilico, totalizando 0.17 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 5

Una preparacion parenteral que contiene diclofenaco potasio 7.88%
p/v. Aproximadamente 4% v/v de alcohol bencilico, 13% v/v de glicofurol, preparado como se describió en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 1.72 CPS medida utilizando Un vjscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de cosolvente/solubilizador es 0.04 ml de alcohol bencilico y 0.13 ml de glicofurol, totalizando 0.17 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 6

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco dietil amonio 8.7% p/v. aproximadamente 4% v/v de alcohol bencilico, 5% v/v de glicofurol, preparado como se describió en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 1.57 CPS medida utilizando Un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad de cosolvente/solubilizador es 0.04 ml de alcohol bencilico y 0.05 ml de glicofurol, totalizando 0.09 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 7

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco dietil amonio 8.7% p/v. aproximadamente 4% v/v de alcohol bencilico, 2% v/v de glicofurol, 1% de propilenglicol, preparado como se describió en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 1.59 CPS medida

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 13 PCT/1N2006/000033 33

utilizando un viscÆmetro de Tubo Oswald U. La cantidad total de cosolvente/solubilizador es 0.04 de alcohol bencilico, 0.02 ml de glicofurol, y 0.01 ml de propilenglicol, totalizando 0.07 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 8

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5% p/v. aproximadamente 35% v/v de glicofurol, preparado como se describiô en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 3.99 CPS medida utilizando un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad total de cosolvente/solubilizador es 0.35 ml por dosis inyectada. En vista del hecho de que la concentración de la solución de inyección es 3 veces aquella de la concentración generalmente utilizada, el estudio de toxicidad sub agudo se desarrollo para indagar que la soluciÆn de inyección estuviera ausente de toxicidad.

Ejemplo 9

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5% p/v. aproximadamente 45% v/v de propilenglicol, preparado como se describ–ó en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es 4.38 CPS medida utilizando un vjscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad total de cosolvente/solubilizador es 0.45 ml por dosis inyectada.

Ejemplo 10

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 14 PCT/1N2006/000033 3f

Una preparación parenteral que contiene diclofenaco sodio 7.5%
p/v. aproxirnadamente 36% v/v de polietilenglicol 400, preparado
como se describió en el Ejemplo 1. La viscosidad de la dosis es
4.69 CPS medida utilizando un viscómetro de Tubo Oswald U. La cantidad total de cosolvente/solubilizador es 0.35 ml pot dosis inyectada.

En vista del hecho de que la concentraciOn de la solución inyectable es 3 veces aquella de la concentración generalmente utilizada, el estudio de toxicidad sub agudo se desarrollo para indagar que la solución de inyección estuviera ausente de toxicidad.

Estudios de toxicidad sub agudos de una inyección de 75 mg/ml de diclofenaco sodio durante 4 semanas con observaciones semanales se desarrollo en el L.M. College of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ahmadabad, India. La dosis preparada en el Ejemplo 4 se escogió para el estudio. 16 conejos albinos saludables (8 machos y 8 hembras) y 48 ratas Winstar saludables (24 machos y 24 hembras) se escogieron para el estudio. Todos los animales se mantuvieron en jaulas aisladas en casa para animales con aire acondicionado con luz estÆndar, humedad, dieta y suministro de aqua.

Cuatro grupos 4X2 (cada uno de seis ratas) y 4x2 (cada uno de 2 conejos) fueron credos para el estudio.

El Grupo 1 consiste de 6 ratas machos y 6 ratas hembras a las que se les admin–stró intravenosamente inyecciones de solución sauna

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 15 PCT/1N2006/000033 3.5

normal con volumen de 0.1 ml/100 g de peso de cuerpo y para los 6 conejos machos y 6 hembras volumen de 0.1 ml/kg de peso de cuerpo.

El Grupo 2 que consiste de 6 ratas macho y 6 hembras y 6 conejos machos y 6 hembras se les administro 75 mg/rn de equivalente terapØutico de Diclofenaco sodio intravenosamente en dosis humanas es decir 1.0 mg/kg de peso de cuerpo.

El Grupo 3 que consiste de 6 ratas macho y 6 hembras y 6 conejos machos y 6 hembras se le adrninistró 75mg/mi de equivalente terapØutico de Diclofenaco sodio intravenosamente en dosis humanas es decir 5.0 mg/kg de peso de cuerpo.

El Grupo 4 que consiste de 6 ratas macho y 6 ratas hembras y 6 conejos machos y 6 conejos hembra se le administró 75mg/ml de equivalente terapØutico de Diclofenaco sodio intravenosamente en dosis humanas es decir 10.0 mg/kg de peso de cuerpo.

El peso de cuerpo, consumo de alimento, toma de agua incluyendo examen general e investigaciones bioqulmicas tales como conteo de sangre compieto, colesterol, en el suero, glucosa en el suero, SGOT & SGPT, urea en el suero y Creatinina en el suero se monitorearon semanalmente.

No hubo diferencia significativa del crecimiento o en el peso de cuerpo final logrado en todos los 4 grupos de ensayo comparados con el control (Figura 1, 2). La toma de alimento fue adecuada no indicando cambio en el apetito, (Figura 3, 4). La toma de agua

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

W02006/095363 16 PCT/1N2006/000033

tampoco fue significativamente diferente en los animales de ensayo comparados con el control (Figura 5, 6). La actividad de los anIrnale fue normal y no hubo caracterIsticas evidentes de estimulación o de presión notoria.

Los niveles de glucosa del suero, el colesterol del suero, el GOT del suero, el GPT del suero o la urea del suero medidos en las ratas y conejos no se encuentra que se alteran significativamente en ninguno de los grupos de ensayo comparados con el control. La creatinina del suero tampoco se alteró en ningün grupo excepto en ratas tratadas con 10 mg/kg. Esta dosis no produjo ningün cambio significativo en los niveles de creatinina en conejos. El examen histopatológico de todos los Ærganos y el examen microscópico del hIgado, riflón, pulmón y corazón, no reveló ningün camblo aparente excepto para los cambios degenerativos observados en el higado obtenido de los conejos tratados con 5 mg/kg y 10 mg/kg de diclofenaco sodio. Los cambios en el hIgado ya se han reportado para diclofenaco per se (Helfgott et al., 1990. JAMA, 264-20; Roque et al. 1999, Pharmacol. Experimental Thera, 288: 65-72). Los adyuvantes utilizados en las formulaciones no producen ningün efecto tóxico en los animales estudiados.

El estudio sugiere que el tratamiento de inyección de diclofenaco sodio no tiene una toxicidad debida comparada con el control negativo.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 17 PCT/1N2006/000033

REIVINDICACIONES

1. Preparaciones inyectables de diclofenaco sus sales farmacØuticamente aceptables coma preparaciones con alta concentración de 1 ml de solución de inyección que contiene 75 mg a 100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco capaz de ser adrninistrados mediante ruta intradeltoide, la ruta intraglitea e intravenosa lenta comprende:

Cosolventes /solubilizadores 4% a 85% de v/v de alcohol monohidrico, a 27% a 90% v/v de alcohol polihidrico, a 18% a 90% v/v de tetrahidrofurfuril propilenglicol (glicofural). En combinación con agua coma disolvente principal;

0, opcionalmente,

Dos a mÆs de estos cosolventes/solubilizadores utilizados en combinaciôn, hasta de 80% v/v de alcohol monohIdrico y/o hasta de 85% v/v de alcohol poihidrico y/o hasta
85% de v/v de glicofuro]. (tetrahidrofurfuril propilenglicol), junta con agua coma el solvente principal.

En donde el pH de la soluc–ón inyectable resultante se ruantiene a 8-9

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

P W O

WO 2006/095363 18 PCT/1N2006/000033 56
1

2. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma prelaciones a alta
concentrac–ón de - 1 ml de solución que contiene 75 mg a
100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco preparada mediante el proceso en donde una sal de diclofenaco soluble en agua se suspende en una mezcla de las cantidades requisito de glicofurol y un alcohol moriohidrico y/o alcohol polihidrico en un ambiente inerte, seguido por la adiciôn de agua estØril para inyección con agitación, seguida por la adiciôn de un amortiguador y un antioxidante, ajustando luego el pH a 8-9 utilizando Ælcalis diluidos adicionalmente con agua estØril para inyección para lograr la concentración de 75 mg en 1 ml seguido mediante esterilización mediante filtración estØril a mediante proceso en autoclave y seguido en ampollas de 1 ml fluida con gas inerte antes
de sellar opcionalmente lienando la solución inyectable final en frascos multidosis de 5/10 ml fluidas con gas inerte antes de sellado.

3. Las preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma prelaciones de alta concentración camo se reivindicó en las reivindicaciones 1-2, en donde en la dicha sal de diclofenaco son sales de metal alcalino, sales de dietil amonio, y similares.

4. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma preparaciones de alta cancentración coma se reivindicó en las reivindicacianes

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

01
WO 2006/095363 19 PCTIIN2006/000033

1-3, en donde los cosolventes/solubilizadores se seleccionan de alcoholes monohidricos tales como alcohol bencilico, alcohol etilico y similares. Los alcoholes
polihidricos tales como propilenglicol y sus similares
que incluyen polietilenglicoles con pesos moleculares de
300 a 600 Dalton, glicerina y 1,3-butilenglicol.

5. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticarnente aceptables como preparaciones de alta concentración como se reivindicó en las reivindicaciones 1-4, en donde el alcohol polihidrico es polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600.

6. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables en donde, las preparaciones
a alta concentración como se reivindicó en las reivindjcaciones 1-5, en donde el alcohol bencilico cunado se utiliza como cosolvente/solubilizador solo como
se incorpora a - 4% a 25% v/v y cuando se utiliza como cosolvente/solubilizador en combinación con otros cosolventes es de hasta - 10% v/v preferiblernente a 4% de v/v.

7. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables como preparaciones de alta concentración como se reivindicô en las reivindicaciones 1-6, en donde el propilenglicol, cuando se utiliza como cosolvente/solubilizador ünico se incorpora a 42% a 90% v/v y cuando se utiliza como cosolvente/solubilizadores

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

W020061095363 20 PCT/1N2006/000033 4
11 I)
con otros cosolventes/solubilizadores se utiliza en 85% v/v.

8. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma preparaciones a alta concentración coma se reivindicó en las reivindicaciones 1-7, en donde el glicofurol cuando se utiliza coma cosolvente/solubilizador ünico es 18% a 90% v/v y cuando se utiliza coma cosolvente/solubilizador con otros cosolventes/solubilizadores es hasta de 85% v/v.

9. Preparacianes inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma preparaciones a alta cancentración como se reivindicó en las reivindicaciones 1-8, en donde el diclofenaco sodia 7.5%, - 13% v/v de glicofurol, aproximadamente 4% v/v de alcohol bencilica
se mezclan en un ambiente inerte al suspender el diclofenaco sodio en una mezcla de las cantidades

requisito de glicofurol y alcohol bencIlico seguidas par la adición de agua estØril para inyección can agitación constante, seguida mediante la adición de antioxidante y pH ajustado a 8-9 utilizando Ælcalis y amortiguadores que son adicionalmente diluidos con agua estØril para inyección para lograr la concentración requerida de 75 mg en 1 ml y esterilizadas mediante filtración estØril a sistema de autoclave ilenadas en ampollas de 1 ml y fluidas con gas inerte antes de sellar u opcionalmente lienadas en frascos multidosis de 5/10 ml fluidas con gas inerte antes de sellar.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 21 PCT/1N2006/000033 4. f

10.Un proceso para la preparacion de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables como reparaciones de alta concentración como
se reivindicO en la reivindicación 9, en donde el diclofenaco sodio 7.5%, aproximadamente 13% v/v glicofurol, aproximadamente 4% v/v alcohol bencilico se agregan en cualquier orden y se mezclan en un ambiente inerte.

11.Un proceso para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables como preparaciones de alta concentración como
se reivindicô en las reivindicaciones 1-10, en donde el antioxidante se selecciona de bisulfito de sodio, meta bisulfito de sodio, y sus similares, el Ælcali se selecciona de hidróxido de sodio, hidrÆxido de potasio, y sus similares, y el sistema amortiguador es amortiguador de fosfato, amortiguador de bicarbonato y sus similares.

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

WO 2006/095363 22 PCT/1N2006/000033

PREPARACIONES INYECTABLES DE DICLOFENACO Y SUS SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES

IjIj

La presente invención suministra formulaciones inyectables de
sales solubles en agua de diclofenaco en dosis sencillas de menos
de 2 ml, que originan significativamente menos dolor en el sitio
de la inyección y se pueden administrar mediante ruta
10 intradeltoide. AdemÆs de la ruta intragi(iteo e intravenosa lenta. MÆs especIficamente las preparaciones inyectables contienen 75 mg
a 100 mg de sales solubles en agua de diclofenaco, en aproximadamente 1 ml de soluciÆn de inyección sin elevar significativamente la viscosidad de la solución de inyección sin
el uso de sus tensoactivos. Las formulaciones se ajustan a un pH
de 6 a 10 conteniendo hasta 100 mg de sal de diclofenaco en un medio que comprende agua junto con
(s) /solubilizador (es) antioxidantes,
amortiguadores, Ælcalis y estabilizadores.

1 0 mÆs cosolvente
preservativos,

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau IsI IIlI 11111 II IIIlII Ill III 11111 11111 11111 11111 11111 101 IIII iii l0

(43) International Publication Date (10) International Publication Number

14 September 2006 (14.09.2006) PCT WO 2006/095363 A3
(51) International Patent Classification:
A61K 31/196(2006.01) A61K 9/08(2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/1N2006/000033

(22) International Filing Date: 30 January 2006 (30.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
96/MUM/2005 1 February 2005 (01.02.2005) IN

GB, GD, GE, GH, GM, HE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, rF, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YTJ, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FL,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, IT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): Declarations under Rule 4.17: TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD [IN/IN]; - as to the identity ofthe inventor (Rule 4.17(i)) Jodhpur Trkra, Ahmedabad 380 015 (IN). - as to applicant’s entitlement to applyfor and be granted a

(72) Inventors; and patent (Rule 4.1 7(u))

- as to the applicant’s entitlement to claim the priority ofthe -(75) Inventors/Applicants (for US only): PATEL, Rajnlbhal, earlier application (Rule 4.1 7(iii)) - Ketan [IN/IN]; Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO, Jodh- - of inventorship (Rule 4.17(iv)) pur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 015 (IN). PA-

TEL, Rajnlbhal, Milan [IN/IN]; Aditya 12, Nandihill, Published:

Opp ISRO, Jodhpur Tekra, Satellite Road, Ahmedabad 380 -with international search report 015 (IN). - with amended claims

(74) Agent: PRABUDDHA, Ganguli; 101-201 Sunview (88) Date of publication of the international search report: Heights, Plot No. 262, Sher-e-Punjab, Mumbai 400 093, 14 December 2006

Maharashtra (IN).
Date of publication of the amended claims: 1 February 2007
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, Fortwo-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, ance Notes on Codes andAbbreviations" appearing at the begin-
CO. CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, Fl, ning of each regular issue ofthe PCT Gazette.

IM (54) Title: INJECTABLE PREPARATIONS OF DICLOFENEC AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract: The present invention provides injectable formulations of water-soluble salts of diclofenac in single doses of less
- than 2 ml, which cause significantly less pain at the site of injection and can be administered by intradeltoid route, in addition to
intragluteal and slow intravenous route. More specifically the injectable preparations contain 75 mg to 100mg of water-soluble salts
- of diclofenac, in about 1 ml injection solution without significantly raising the viscosity of the injection solution without the use
’9 surfactants. The formulations are adjusted to pH 6 to 10 containing up to 100mg of diclofenac salt in a medium comprising of water,
.0 along with one or more co-solvent(s) / solubiliser(s), antioxidants, preservatives, buffers, alkali and stabilizers.

WO 2006/095363 PCT/1N2006/000033 All 4 11
AMENDED CLAIMS

received by the International Bureau on 31 October 2006 (31.10.2006)

1. Injectable preparations of viscosity ranging from about 1.50 to 4.7 CPS and
pH of -8-9, containing 75 mg/ml of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, comprising,

cosolvents I solubilisers such as a monohydric alcohol 4 % to 25% % v/v,
or a polyhydric alcohol 27 % to 45 %v/v, or tetrahydrofurfuryl alcohol
propylene glycol ether (glycofurol) -18 % to 35% v/v, in combination with
water,

or,

a solvent system comprising of combinations of at least two or more co- solvents / solubilisers selected from differing classes,: wherein the . monohydric alcohol(s) are upto -15% v/v, preferably 4%-8%, polyhydric

alcohol(s) are upto -25 % v/v, preferably 15%, tetrahydrofurfuryl alcohol
propylene glycol ether (glycofurol) upto -25 % v/v preferably upto 15%; with
water, such that the total quantum of co-solventlsolubilisers does not
exceed 35%v/v of the composition.

2. Injectable preparations of viscosity ranging from about 2.60 to 3.50 CPS
and pH of -8-9 containing 100 mg/ml of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac in a

solvent system comprising of combinations of at least two or more co- solvents I solubilisers selected from differing classes, wherein the monohydric alcohol(s) is upto -15% v/v, preferably 4-8%, polyhydric alcohol(s) is upto -25 % v/v, preferably upto 15%, tetrahydrofurfuryl alcohol
propylene glycol ether (glycofurol) up to -25 % v/v of preferably upto -15%; with water as principal solvent, such that the total quantum of co-solvent/solubilisers does not exceed 35%v/v of the composition.

3. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-2, wherein the said diclofenac salt is selected from alkali metal salts, diethyl ammonium
salts.

4. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts

as high concentration preparations as claimed in claims 1-3, wherein the co- solvents / solubilisers are selected from differing classes of monohydric alcohols such as benzyl alcohol, ethyl alcohol, polyhydric alcohols such as

propylene glycol, polyethylene glycols with molecular weight 300 to 600 Dalton, glycerin and 1, 3-butylene glycol.

5. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-4, wherein the

WO 2006/095363 PCTIIN2006/000033 12

polyhydric alcohol is polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600.

6. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
wherein, high concentration preparations as claimed in claims 1-51 wherein benzyl alcohol, when used as the sole co-solvent / solubiliser for 75mg/mt concentration of diclofenic sodium or its therapeutically equivalent amounts
of water-soluble salts of diclofenac, is incorporated at -4% to 25% v/v.

7. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
wherein, high concentration preparations as claimed in claims 1-6, wherein benzyl alcohol when used as co-solvent / co-solubiliser in combination with other co-solvents, for the 75mg/mt concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, as well as for the 100 mg/ml concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, the amount of benzyl alcohol used is up to about 15 %v/v preferably reduced to about 4-8% v/v.

8. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-7, wherein polyhydric alcohol such as propylene glycol, when used as sole co-solvent I solubiliser for 75 mg/ml concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, is in the range of 27 % v/v to -45 % v/v.

9. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claim 8, wherein polyhydric alcohol is polyethylene glycol 400.

10. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-8, wherein polyhydric alcohol such as propylene glycol, polyethylene glycol 400 when used as co-solvent I solubiliser in combination with other co-solvents I solubitisers, for 75mg/mt concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac as well as for the 100 mg/ml concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, the amount is up to -25 v/v % v/v, preferably -15 % v/v.

11. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-7, wherein tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol), when used as sole co-solvent / solubiliser, for 75 mg/ml concentration of diclofenac, sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, maybe in the range of -18-35 % v/v.

0
4c

WO 2006/095363
13

Pc’rIIN2006/000033

12. Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts
as high concentration preparations as claimed in claims 1-7, and II wherein tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol) when used as a co-solvent /
5 solubiliser with other co-solvents/solubilisers, for 75mg/mi concentration of
diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble
salts of diclofenac as well as for the 100 mg/ml concentration of diclofenac sodium or its therapeutically equivalent amounts of water-soluble salts of diclofenac, the amount is upto about 25 v/v %, preferably up to 15 %
10 v/v.

13. A process for the preparation of injectable preparations of diclofenac and its
pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations of -1 ml
injection solution containing 75 mg as claimed in claim 1, wherein the water-
15 soluble diclofenac salt is suspended in requisite quantities of either
monohydric alcohol or polyhydric alcohol, or tetrahydrofurfuryl alcohol propylene glycol ether (glycofurol), under inert conditions, to which sterile
water for injection is added with stirring maintaining inert conditions,
followed by addition of buffer and anti oxidant, adjusting the pH between 8-
20 . 9 using alkali, then diluting with sterile water for injection, to achieve
concentration of 75 mg in I ml.

14. A process for the preparation of injectable preparations of diclofenac and its
pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations of 1 ml
25 injection solution containing 75 mg as claimed in claim 1, wherein the water
soluble diclofenac salt is suspended in a mixture comprising a combination
of requisite quantities of two or three of co-solvents/solubilisers selected
from monohydric alcohol/s and/or polyhydric alcohol/s1 and / or tetrahydrofurfuryl alcohol propylene glycol ether (glycofurol), under inert
30 conditions to which sterile water for injection is added with stirring
maintaining inert conditions, followed by addition of buffer and antioxidant,
adjusting the pH between 8 - 9 using alkali, followed by diluting with sterile
water for injection to achieve the concentration of 75 mg in I ml.

35 15. A process for the preparation of injectable preparations of diclofenac and its
pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations of i ml
injection solution containing 100 mg as claimed in claim 2, wherein the

16 water soluble diclofenac salt is suspended in a judiciously chosen solvent

mixture comprising a combination of requisite quantities of two or all three of
40 co-solvents/solubilisers selected from monohydric alcohol/s and or
polyhydric alcohol/s1 and I or tetrahydrofurfuryl alcohol propylene glycol
ether (glycofurol), under constant nitrogen bubbling to which sterile water for
injection is added with stirring and nitrogen bubbling, followed by addition of
buffer and antioxidant, adjusting the pH between 8 - 9 using alkali, then
45 diluting with sterile water for injection to achieve concentration of ’-I00 mg
in I ml.

WO 20061095363 PCT11N20061000033
14

16. A process for the preparation of Injectable preparations of diclofenac and its pharmaceutically accepted salts as high concentration preparations as claimed in claims 1-16, wherein the antioxidant is selected sodium salts
5 such as sodium bisuiphite, sodium meta bisulphate. the alkali is selected from hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, and the
buffer system is a phosphate buffer, bicarbonate buffer.

10

S

WO 2006/095363 1 PCT/[N2006/000033 4?

REIVINDICACIONES CORREGIDAS

Recibida por la Oficina Internaciona]. e]. 31 de octubre de

2006

(31.10.2006)

1. Preparaciones inyectables de viscosidad que varian
desde aproximadamente 1.50 a 4.7 CPS y pH -8-9, que contiene 75 mg/ml de diciofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diciofenaco que comprende,

Cosolventes/solubilizadores tales como alcohol monohIdrico -4% a 25% de v/v, a un alcohol polihidrico -27% a 45% v/v, o Øter de propilenglicol
de alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol) -18% a 35% v/v, en combinación con agua,

0,

Un sistema soivente que comprende combinaciones de dos o mÆs cosolventes/solubilizadores seleccionados de diferentes clases en donde el alcohol(es) monohidrico(s) son hasta de -15% v/v, preferiblemente 4%-8% alcohol(es) polihidrico(s) son hasta de -’-25% v/v, preferiblemente 15%, Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

Pc
WO 2006/095363 2 PCT/1N2006/000033

(glicofurol) hasta de -25% v/v preferiblemente hasta
de 15%; con agua, de tal forma que la cantidad total
de cosolvente/solubilizadores no excede 35% v/v de
la composición.

2. Preparaciones inyectables de viscosidad que varlan desde aproximadamente 2.60 a 3.50 CPS y pH de --8-9 que contiene 100 mg/ml de diclofenaco sodio, sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco en un sistema solvente que comprende combinaciones de al menos dos
o mÆs cosolventes/solubilizadores seleccionados de diferentes clases, en donde en alcohol(es) monohidrico(s) es hasta de -15% v/v, preferiblemente 4-8%, el (los) alcohol(es) polihidrico(s) es hasta de -25% v/v, preferiblemente hasta de 15%, Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol) hasta de -25% v/v de preferiblemente hasta 15%; con agua como disolvente principal de tal forma que la cantidad total de cosolventes/solub–lizadores no exceda 35% v/v de la composición.

3. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticarnente aceptadas como preparaciones de alta concentración como se reivindicó en las

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

WO 2006/095363 3 PCT/I299000033

reivindicaciones 1-2, en donde la dicha sal de diclofenaco se selecciona de sales de metal alcalino, sales de dietil amonio.

4. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales
farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de
alta coricentracjón coma se reivindicô en las reivindicaciones 1-3, en donde los cosolventes/solubilizadores se seleccionan de diferentes clases de alcoholes monohidricos tales como alcohol bencIlico, alcohol etulico, alcoholes polihidricos tales coma propilenglicol, polietilenglicoles con peso molecular 300 a 600 Dalton, glicerina y 1,3-butilenglicol.

5. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales
farmacØuticamente aceptadas coma preparaciones de alta concentración coma se reivindicó en las reivindicaciones 1-4, en donde el alcohol polihIdrico es polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600.

6. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales
farmacØuticamente aceptadas en donde, las preparaciones de alta concentración coma se reivindicaron en las reivindicaciones 1-5, en donde

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

WO 2006/095363 4 PcT/INop0,0033

el alcohol bencilico, cuando se utiliza como el cosolvente/solubilizador Unico para la concentración
de 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en
agua se incorporan a 4% a 25% v/v.

7. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas en donde, las preparaciones de alta concentración coma se reivindicaron en las reivindicaciones 1-6 en donde
el alcohol bencilico cuando se utiliza coma cosolvente/cosolubilizador en combinación con atros cosolventes, para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, asI coma tambiØn para la concentración de 100 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, la cantidad de alcohol bencilico utilizada es hasta de apraximadamente 15% v/v preferiblemente reducida a aproximadamente 4-8% v/v.

8. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas coma preparacianes de aita concentración coma se reivindicó en las

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

WO 2006/095363 5 PCT/1N2006/000033 57..

reivindicaciones 1-7, en donde el alcohol polihidrico tal como propilenglicol, cuando se utiliza como el cosolvente/solub–lizador 6nico para
la concentraciOn de 75 mg/ml de diclofenaco sodio 0 sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco estÆ en el rango de -27% v/v a -45% v/v.

9. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de alta concentración como se reivindicaron el la reivindicación 8, en donde el alcohol polihidrico es polietilenglicol 400.

10. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de alta concentración como se reivindicó en las reivindicaciones 1-8, en donde el alcohol polihidrico tal como propilenglicol, polietilengiicoi 400 cuando se utiliza como cosolvente/solubilizador en combinación con otros cosolventes/solubilizadores, para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubies en agua de diclofenaco asI como tambiØn para la concentración de 100 mg/ml de diclofenaco sodio o

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

WO 2006/095363 6 PCTIIN2006/000033

I Li

sus cantidades terapØuticamente equivalentes de
sales solubles en agua de diclofenaco, la cantidad a
veces es hasta de -25 v/v % v/v, preferiblemente
- 45% v/v.

11. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de aita concentración como se reivindicó en las reivindicaciones 1-7, en donde el tetrahidrofurfuril propiienglicol (glicofurol) cuando se utiliza como
el cosoivente/solubilizador ünico, para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, pueden estar en el rango de --18-35% v/v.

12. Preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas coma preparaciones de alta concentración coma se reivindicó en las

reivindicaciones 1-7, y 11 en donde el tetrahidrofurfunil propilenglicol (glicofurol) cuando se utiliza coma un cosolvente/solubilizador con otros cosolventes/solubilizadores para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco asI coma tambiØn

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

WO 2006/095363 7 PCTIIN2006/000033 S’f’
f(d
’-3

para la concentración de 100 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes
de sales solubles en agua de diclofenaco,]a cantidad es hasta de aproxirnadamente 25 v/v %, preferiblemente hasta de -45% v/v.

13. Un proceso para la preparacion de preparaciones
inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de
alta concentración de 1 ml de solución de inyección
que contiene 75 mg como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la sal de diclofenaco soluble en agua estÆ suspendida en las cantidades requisito de alcohol monohidrico o alcohol polihIdrico o Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol) bajo condiciones inertes, a las cuales se agrega agua estØril para inyección con agitación manteniendo las condiciones inertes, seguida por la adiciôn de amortiguador y antioxidante, ajustando el pH entre 8-9 utilizando Æicaiis, luego se diluye con agua estØril para inyección para lograr la concentraciÆn de -75 mg en imi.

14. Un proceso para la preparación de preparaciones
inyectabies de diclofenaco y sus sales

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

F-M

WO 2006/095363 8 PCT/1N2006/000033

farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de
alta concentración de -1 ml de solución de inyección
que contiene 75 mg como se reivindicó en la re–v–nd–cacióri 1, en donde la sal de diclofenaco soluble en agua estÆ suspendida en una mezcla que comprende una combinación de las cantidades requisito de dos o tres de los cosolventes /solubilizadores seleccionados de alcohol/es monohidrico/s Y/O alcohol/es pol–hIdrico/s, y/o Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol) bajo condiciones inertes a la cuales se agrega el agua estØril para inyección con agitación manteniendo las condiciones inertes, seguida por la adiciôn de amortiguador y antioxidante, ajustar el p1-i entre 8-9 utilizando Ælcalis, seguido por la dilución con agua estØril para inyección para lograr la concentración de -75 mg en 1 ml.

15. Un proceso para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptadas como preparaciones de alta concentración de -1 ml de solución de inyección que contiene 75 mg como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la sal de diclofenaco soluble en agua se suspende en una mezcla disolvente

HOJA CORREGIDA (ART1CULO 19)

WO 2006/095363 9 PCT/1N2006/000033

ju–ciosarnente escogida que comprende una combinación
de las cantidades requisito de dos o todos los tres cosolventes /solubilizadores seleccionados de alcohol/es monohIdrico/s y/o alcohol/es polihIdrico/s y/o Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol) bajo burbujeado de nitrôgeno constante al cual se agrega agua estØril para inyección con agitación y burbujeo de nitrógeno, seguido por la adición de amortiguador y antioxidante, ajustando el pH entre 8-9 utilizando Ælcalis, cuando se diluye con agua estØril para inyección para lograr la concentración de -100 mg en lml.

16. Un proceso para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farrnacØuticamente aceptadas como preparaciones de alta concentración como se reivindicó en las reivindicaciones 1-16, en donde el antioxidante se selecciona de sales de sodio tales como bisulfito de sodio, metabisulfato de sodio, el Ælcali se selecciona de hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidrÆxido de potasio, y el sistema amortiguador es un amortiguador fosfato, amortiguador bicarbonato.

HOJA CORREGIDA (ARTICULO 19)

15?-
5C

01

IN 1 CKMA I IUIMML. LMkM ktI’Vk I International application No.
PCT/IN 2006/000033
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

)PC": A61K 31/196(2006.01); A61K 9/08(2006,01)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC
B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC8: A61

Documentation searched other than minimum documentation to the that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name ofdata base and, where practicable, search terms used) WPI, TXTE, TXTG

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category Citation of document, with indication, where appropriate, ofthe relevant passages Relevant to claim No.

X CH 694034 A5 (MEPHA AG) 30 June 2004 (30.06.2004) 1,3-5
page 2, lines 49-52, page 3, lines 1, 2 and 23-25, claims 1-5

X EP 595766 Al (CIBA-GEIGY AG) 4 May 1994 (04.05.1994) 1,3-5
the whole document

X US 2004/0157928 Al (KIM et al.) 12 August 2004 (12.08.2004) 1-5,8
paragraph (0039], claims 1-4, 6, 8-10

(El Further documents are listed in the continuation ofBox C. (El See patent family annex.

Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or "A" document defining the general state of the art which is not considered priority date and not in conflict with the application but cited
to be ofparticular relevance to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier application or patent but published on or after the International "X" document of particular relevance: the claimed Invention
filing date cannot be considered novel or cannot be considered to involve
document which may throw doubts on priority claim(s) or which Is an Inventive step when the document Is taken alone
cited to establish the publication date of another citation or other "Y" document of particular relevance; the claimed invention
special reason (as specified) cannot be considered to involve an inventive step when the
"0" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other document is combined with one or more other such

means documents, such combination being obvious to a person flj) document published prior to the International filing date but later than skilled in the art
the priority date claimed "&" document member ofthe some patent family

Date ofthe actual completion ofthe international search Date of mailing ofthe international search report

9 August 2006 (09.08.2006) 1 September 2006 (01,09.2006)

Name and mailing address ofthe ISA)AT Authorized officer
Austrian Patent Office KRENN M.
Dresdner Straae 87, A-1200 Vienna

Facsimile No. +43 1 534 24 535 Telephone No. +43 /1/534 24 1435

Form FCT/[SAI2 10 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT international application No.
PCT/IN 2006/000033

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
category* -Citation ofdocument, with Indication, where appropriate, ofthe relevant passages Relevant to claim No.

US 2003/0139437 Al (DOBROZSI at at.) 24 July 2003 1-5,7,8
(24.07.2003)
column 2, line 57, paragraph [0036], claims

Form PCT/1SAI2I0 (continuation ofsecond sheet (0)) (January 2004)

fl

0

Form PCF/ISA/210 (patent family annex) (July 1998; reprint January 2004)

L

’?e

Document made available under the

Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/1N2006/000033

International filing date: 30 January 2006 (30.01.2006)

Document type: Certified copy of priority document
Document details: Country/Office: IN
Number: 96/MUM/2005
Filing date: 01 February 2005 (01.02.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 16 May 2006 (16.05.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17. 1(a) or (b)

World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la PropriØtØ Intellectuelle (OMPI) - GenŒve, Suisse

pcTJiX! 0 00 3 3

NEW

ZtEWWW

INTELLECTUAL OF INDIA PROPERTY RA ci,qE /THE PATENT OFFICE I31lN1q /EflqN I ’<Wigi
PATENTS DE51CNSI Boudhik Sampada Bhavan
TRADE(tARKS(
CEOGRAPHICAL INDICATIONS Near Antop Hill Post Office, S.M.Road,
MUMBAI-400037

THE PATENTS ACT, 1970

c’Ijj Tel 5 022-24137701

t Fax & 022-24130387

Email patmumfivsflLnet
Website www. ipindhi.nic.in

IT IS HEREBY CERTIFIED THAT, the annex is a true copy of the Patent Application

and Provisional Specification filed on 01/02/2005 in respect of Patent Application No.

961MTJM12005 of Troikaa Pharma Ltd, An Indian Company, Jodhpur Tekra, Ahmedabad -

380015, India,

This certificate is issued under the powers vested in me under Section 147 (1) of the

Patents Act, 1970..,. 0000000 *............... 0000000 0 00 00e00 00000000000::

0G0e0,.Go00o0.0.0000e0

0000
00000000000000

ç a 000000.u.sooc000 Dated thisS-’day ofApril 2006.

L

\ \ (RAKESE KEJMAR)
ASSTT.CONTROLLER OF PATENTS & DESIGNS.

f t

0-

Z

4:

0

0

FORM I

THE PATENTS ACT 1970 (FOR OFFICE USE ONLY

(390F1970) ./rr2/)yfv5
The Patents Application No.:

Rules, 2003 Filing Date:
APPLICATION FOR GRANT OF PATENT Amount of Fee Paid:
(See section 7,54 135 and rule 20 (1) CBR No.:
Signature:
1. APPLICANT (S)
Name

____

Nationality Address

Troikaa Pharma Ltd An Indian Company Jodhpur Tekra, ___ 380015, INdia

2. INVENTOR (S)
Name Nationality Address
Ketan Rajnibhai Patel Indian 12, Nandihill, Opp. ISRO
Milan Rajnibhai Patel Jodhpur Tekra, Satellite Road,

Ahmedab’ad-15

.3. TITLE OF THE INVENTION "Injectable Preparations of Diclofenic... and its

pharmaceutically acceptable salts... 4. ADDRESS . FOR CORRESPONDENCE OF Telephone No.: 91-22-28873766

APPLICANT! AUTHORIZED PATENT AGENT IN INDIA Fax No. 91-22-28844782
Mobile No. 9820352815

Dr Prabuddha Ganguli, 103 B Senate, Lokhandwala E-mail: ramugang@vsnl.com Township, Akurli Road, Kandivli East, Mumbal

400101, India
5. PRIORITY PARTICULARS OF THE APPLICATION (S) FILED IN CONVENTION COUNTRY
Country Application Filing Date Name of the Title of theinvention
Number Applicant
NA b*44mrma Ltd injectable Prepatidns of
Diclofenac.....’ind its
pha.aettically
e6Łptable salts

6PARTICULARS FOR FILING PATENT COOPERATION TREATY (PCT) NATIONAL PHASE
NA
9. DECLARATIONS:

(i) Declaration by the Inventor (s)
We, the above named inventor(s) are the true first inventor(s) for this invention and declare that

the applicant(s) herein is our assignee. (a)
Signature

Date ’I

(s)(C)

fl (b)

Name(s) Ketan Rajnibhai Patel &lvlilan RajnibhaiOPatel

(ii) Declaration by the applicant (s) in the convention country liWe, the applicant(s) in the convention country declare that the applicant(s) herein iØ our assignee (a) Date NOT APPLICABLE

(b) Signature (s)
jcj Name(s) of the signatory
(iii) Declaration by the applicant (s)
[Me, the applicant(s) hereby declare(s) that:
I am We are in possession of the above mentioned invention.
p-’The provisional/complete specification relating to the invention isfired with this application.
The invention as disclosed in the specification uses the biological material from India

X,and the necessary permission from the competent authority shall be submitted by,Me/us before the grant of patent to me/us.
’here is no lawful ground of objection to the grant of the Patent to me/us.
VV I am/We’ are the assignee or legal representative of true first inventors;
The application or each of the applications, particulars of which are given in’ Para 5 was first application in convention country/countries in respect of my/our invention’.

96 4

. MUM 2005
E1.FEB 2005

’d Rill ’z. I’ .

SIT. U at

0

U

J tiWe claim the priority from the above mentioned application(s) filed in convention "\ country/countries and state that no application for protection in respect of the invention had been made in a convention country before that date by me/us or by any person from which iiWe derive the title.
My/our application in India is based on international application under Patent
I \ Cooperation Treaty (PCT) as mentioned in Para 6.
XThe application is divided out of my/our applic’ation particulars of which are given in Para 7 and pray that this application may be treated as deemed to have been filed on

under sec. 16 of the Act. ’ The said invention is an improvement in or modification of the invention particulars of ’ which are given in Pam - 8.

10. Following are the attachments with the application:
Provisional specification / Complete specification.
(Complete specification (in conformation with the international application)/as amended "before the International Preliminary Examination Authority (IPEA), as applicable (2 copies). ,No. of pages 263 No. of claims 215
1 Drawings (in conformation with the International application) / as amendec before the
’International Preliminary Examination Authority (IPEA), as applicable (2 copies). No. of ,sheets ll

Priority documents ’ Translation of priority document I specification! International Search Report
,4) Statement and undertaking on Form 3
Power of Authority
(Declaration of inventcrship on Form 5
’Sequence listing in electronic form (floppy disc)
}I Rs. 4000/- Fee Rs.’-’-’-.....in, Draft bearing no.
/..QQh-...
Date Bank.Bank. Qok c4.. jtct
1/We hereby declare that to the best of my/our knowledge, information and belief the fact and matters stated herein are correct and hWe request that a patent may be granted to me/us for the said invention.

Dated this day of January 2005

To, The Controller of Patent
The Patent Office. at Mumbal

Signature:-
Name: Ketan RaAaiP
Managing Director

0AASignature 4
Name: Milan Rajnibhai Patel
Jt. Managing Director

Note: * Repeat boxes in case of more than one entry..’ *10 be signed by the applicant(s) or by authorized registered patent agent otherwise Where

mentioned.

Tick (1) 1 cross (x) whichever is applicable /not applicable in declaration in para -9. * Name of the inventor and applicant should be given In full, family name in the, beginning.. * Complete address of the inventor and applicant should be given stating the postal index

no./code, state and country. * Strike out the column which Is /are not applicable. * For fee:
See First Schedule.

¶.rrp!æ i L_i

Li

FORM2

TUE PATENTS ACT, 1970
(39 of 1970)
& Patent Rules 2003
PROVISIONAL SPECIFICATION

(See section 10; rule 13)

1. Title ofthe invention. - Injectable Preparations ofDiclofenac and its pharmaceutically acceptable salts

2. Applicant - (a) Troikaa Pharma Ltd.,

b) Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380015 INDIA

(c) an Indian Company.

The following specification particularly describes the nature ofthis invention and the manner in which it is to be performed

2’005
1 FEB

.,

I

Field of the invention

The present invention relates to a high concentration preparation of injectable Diclofenac salt preparation that is capable of being administered by intradeltoid route, over and above the intragluteal and slow intravenous route.

Background and Prior Art

Diclofenac is used, most commonly, as the Sodium or Potassium salt for relief from pain and inflammation such as Musculoskeletal and joint disorders including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and ankylosing spondylitis. It is also very useful in peri-articular disorders such as renal colic, acute gout, dysmenorrhea following sUtgicaF procedures. It has also been used in some countries for the management of fever.

British National Formulary recommends intramuscular injection into the gluteal muscle. Likewise, Martindale, the Extrapharmacopoea recommends intragluteal injections. The other route of administration, recommended is by (V infusion.

A typical parenteral administration is prepared by suspending or dissolving Sodium I Potassium salt of diclofenac in a non-toxic aqueous or oleaginous medium liquid vehicle.

Diclofenac injections have to be administered deep intramuscularly which means that they have to be administered intragluteally ’since the injection causes substantial pain at site of injection and hence its administration in the deltoid (upper arm) region is generally avoided.

The pain at site of injection is due to the relatively large volume of the injection (3m1) an aspect not well recognized in prior art. Moreover injectable preparations cottain relatively high amounts (18-40%) of propylene glycol, which is a known
irritant when administered parenterally. The Extra Pharmacopoeia 28th edition; Hand book of excipients, further reports that aqueous solution of 2% propylene glycol iso-osmotic with serum causes 100% haemolysis of erythrocytes in 45 mm. (Martindale, the Extrapharmacopoea 28th Edition)

Also, Injectable solution preparations should preferably be isotonic with body fluids. Formulations disclosed in the prior art generally contain about 18%-40% propylene glycol along with 75 mg diclofenac and buffer, alkali and antioxidant exhibit much higher tonicity than the body fluids and this too contributes to the pain at site of injection.

Formulators have focused on minimizing pain at site of injection by trying to eliminate propylene glycol from the formulation and keeping the tonicity as low as is feasible. However it must be appreciated that among factors inducing pain at site of injection, volume of the solution also plays a significant role. High injection

volume causes more pain at site of injection whereas reduction in volume causes

less pain at site of injection. Applied Nursing Research, Vol. 16, No. 2, August, 2002 reports that only small volumes of medication (2m1 or less) should be given in the deltoid site. On the other hand intramuscular injection volumes above 2 ml
and up to 5 ml must be administered into the gluteal muscle (Applied Nursing Research, Vol. 16, No. 2, August, 2002).

US Patent No.3558,690 discloses injectable preparations comprising water soluble salts of substituted phenyl acetic acid derivatives (diclofenac being one
such compound) in concentrations of 0.5 to 5 %

I Conventional diclofenac injections marketed as single dose ampoules, contain

75mg diclofenac sodium in 3 ml aqueous solution. Multidose vials (30 ml) contain
750 mg in 30 ml solution are also being marketed..

WO 9603121 Al describes a antiphiogistic, analgesic, antipyretic parenteraf preparation comprising diclofenac, its salt, or both, a surfactant, co-surfactant,
water, at pH of 3-10 and optionally comprising an oily component, that can exhibit sustained therapeutic levels of diclofenac in plasma and which does not cause pain at site of injection.

US 1atent 5,554,650 discloses an antiphiogistic, analgŒic,antipyretic parenteral preparation that can exhibit sustained therapeutic levels of diclofenac in plasma comprising diclofenac, its salt, or both, a surfactant, co-surfactant, water,

adjusted to pH of 3-10 and optionally comprising an oily component. Some of the preparations claim not to cause pain at site of injection since they exclude propylene glycol and instead use a surfactant and suitable co-surfactant or oil with surfactant and co surfactant to dissolve the diclofenac.

European Patent Application number 0658347 A3 describes a method of preparing an injectable pharmaceutical or veterinary composition, which

comprises either diclofenac or a salt thereof, and 2 hydroxypropyl betacyclodextrin, or an inclusion complex of diclofenac or a salt thereof and 2
hydorxypropyle betacyclodextrin. Propylene glycol is excluded and solubilisation effected with the help of 2 hydroxypropyl betacyclodextrin.

There is a need in the industry to provide concentrated injectable formulations

containing diclofenac or a salt thereof with minimum amounts of propylene glycol and co-solvents or with no propylene glycol/and instead with other co-slovents
and simultaneously reduce the volume of injection to I ml thereby minimizing the pain at site of injection and side effects of the co-solvents.Further, the smaller volume would enable administration of the injection in the deltoid muscle.

3.

Object of the invention
The main object of the present invention is to provide injectable formulations of

water soluble salts of diclofenac, excluding its salts with narcotic like morphine, which causes significantly less pain at site of injection and can be administered

by intradeltoid route over an above the intragluteal and slow intravenous route. Another object of the invention is to provide single doses of less than 2mI

It is yet another object of the invention to provide injectable preparations containing 75 mg to 100 mg of water soluble salts of diclofenac mentioned above, in I ml injection solution.
It is yet another object of the invention to provide an injectable preparation of,

’water soluble salts of diclofenac mentioned above, without the use of surfactants, and minimized use of co-solvents to avoid any possible side effects from such

ingredients.
Thus in accordance of this invention, the formulations containing Dictofenac Salt
up to 10 % in the medium comprising of one or more Co-solvent/s or solubiliser/s, water, antioxidants, preservatives and Stabilizers the dosage adjusted to pH of 6
to 10.

Detailed description of the invention
It has surpriigly been found that using a synergistic combination of co-solvents

/ solubilisers, their amounts can be significantly, reduced. Accordingly, preparations based on formulations containing 30% v/v to about 40% v/v
tetrahydrofurfuryl propylene glycol (glycofurol), allows one to significantly reduce co-solvent I solubfliser in such preparation to attain concentrations of the active drug at about 75 mg to 100 rig in I ml of the injection.

The salts of the active drug are not limited to alkali metal salts and diethyl ammonium salts, and the like may also be used
The pharmaceutically acceptable co-solvents / solubilisers are selected from monohydric alcohols, polyhydric alcohols and their like.

Examples of monohydric alcohols are benzyl alcohol, and the like; and examples of polyhydric alcohols are propylene glycol, polyethylene glycols with molecular

weight 300 to 4000 Dalton. Specific examples of polyhydric alcohols are propylene glycol, glycerine, 1, 3-butylene glycol, polyeyethlene glycols with

molecular weights 300-4000 Dalton. Specific examples of polyethylene glycols include polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600 and polyethylene glycol 4000.Other co-solvent or solubiliser used is glycofurol (tetrahydrofurfuryl propylene glycol).

P P

Water soluble salts of diclofenac are used in the range of 7.5% to 10 % w/v.

The amount of monohydric alcohol, for example benzyl alcohol, when used as sole co-solvent I solubiliser, may be incorporated up to 15-25% v/v for preparations to be stored at 2-8 degrees C and 6-20%v/v for preparations to be stored at 20-25 degrees C. However when used as co-solvent I solubiliser in combination with other co-solvents the amount of benzyl alcohol is preferably reduced to about 4% v/v to avoid undesirable side effects.

Polyhydric alcohol such as propy!ene glycol, when used as sole co-solvent I solubiliser maybe in the range of about 60% to about 98 %.vlv for preparations to be stored at 2-8 degrees C and 42-65 % v/v for preparations to be stored at 20-25 degrees C. However when used as co-solventslsolubilisers with other co-solvent / solubiliser, the amount is preferably in the range of about 1% v/v to 80% v/v.

The amount of Polyethylene Glycols, for example Polyethylene Glycol 400 when used as sole co-solvent is about 45-60%v/v for preparations to be stored at 2-8 degrees C and 27-60% v/v for preparations to be stored at 20-25 degrees C. However, when used as co-solvent/solubiliser in combination with other co-solvent/solubilisers, the amount is preferably in the range, of about I %v/v to 50% v/v.

The amount of tetrahydrofurfuryl propylene glypol(glycofurol), when used as sole co-solvent/solubiliser maybe in the range of abut 30% v/v to about 98 % v/v for preparations to be stored at 2-8 degrees C and 18-75 % v/v for preparations to be stored at 20-25 degrees C. However when employed as a cc-solvent/solubiliser with other co-solvents/solubilisers, the amount can be reduced and maybe preferably in the range of about 1% v/v to 75% v/v.

The invention is now described with a few non-limiting examples.

EXAMPLES

Example I

A parenteral preparation containing Diclofenac Sodium 7.5 %, about 30 % v/v glycofurol, about 2 % v/v benzyl alcohol is prepared by suspending the diclofenac sodium in a mixture of requisite quantities of glycofurol and benzyl alcohol. Thereafter a small quantity of sterile water for injection is added with constant stirring, followed by a suitable antioxidant and pH adjustment to 8 - 9 with suitable buffer/alkali. The final concentration is achieved by diluting with sterile water for injection to produce the required concentration of 75 mg in one ml. The preparation is prepared in an inert environment. The ingredients may be mixed in any order. The resultant solution is sterilized either by sterile filtration or by.

5

E

autoclaving and filled in I ml ampoules flushed with inert gases. prior to sealing.
The resultant solution can also be filled in 5/10 ml multidose vials, which deliver
5/10 doses respectively, flushed with inert gas prior to sealing.

Example 2

A parenteral preparation containing Diclofenac Sodium 7.5 % w/v. about I % v/v
of propylene glycol, 38 % v/v of glycofurol, prepared as described in example 1.

Example 3

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 10 % w/v, about 25 % v/v glycofurol and %, 4 % benzyl alcohol, prepared in a manner described in -’ Example I

Example 4
A parenteral preparation containing diclofenac sodium 10 % w/v, about 30 % v/v Polyethylene glycol 400 and %, 4 % benzyl alcohol, prepared in a manner described in Example I

Example 5

A parenteral preparation containing diclofenac sodium 7.5 % w/v, about 13 % v/v Gylcofurol and %, 4 % benzyl alcohol, prepared in a manner described in Example 1.ln terms of actual quantities, this formulation contains 0.13 ml of glycofurol and 0.04 ml of benzyl atcohol resulting in total volume of co-solvents injected per dose of 0.17 ml. In contrast the formulations in the prior art for one therapeutic dose of 75 mg diclofenac sodium in 3 ml, contains about 8% v/v (0.54m1) of the co-solvents. This clearly explains the advantage of such
formulations.

Dated:fDay of c005

I.

4piicants

ILA itij).

Ketan R. Patel
Managing Director

/ Milan R. Patel
Jt. Managing Director

go,

PATENT COOPERATION TREATY PCT/1N2008/000033

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT To:

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

PRABUDDHA, Ganguli
101-201 Sunview Heights
Plot No. 262, Sher-e-Punjab
Mumbai 400 093

(PCT Rule 92b1s. 1 and Maharashtra
Administrative Instructions, Section 422) INDE
Date of mailing (day/month/year)
30 April 2007 (30.04.2007)
Applicant’s or agent’s file reference
DicIo96MUMO5 IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. International filing date (day/month/year)
PCT/1N20061000033 30 January 2006 (30.01.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

X the applicant the inventor [J the agent 0 the common representative
Name and Address State of Nationality State of Residence
PATEL, Rajnibhai, Milan IN IN
Aditya 12, Nandihill, Opp ISRO
Jodhpur Tekra Telephone No.
Satellite Road
Ahmedabad 380 015 Facsimile No.
India

TeleprinterNo.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

0 the person the name jJ the address the nationality 0 the residence
Name and Address State of Nationality State of Residence
PATEL, Milan, Rajnibhai IN IN
Aditya 12, Nandihifi, Opp ISRO

Jodhpur Tekra Telephone No.
Satellite Road
Ahmedabad Facsimile No. 380 015
India

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

E] the receiving Office X the designated Offices concerned
O the International Searching Authority 0 the elected Offices concerned
O the International Preliminary Examining Authority 0 other:

The International Bureau of WJPO Authorized officer
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland L I.. olngii am Kishan
Facsimile No. +41 22 338 87 40
Facsimile No. +4122 338 82 70 Telephone No. +4122 338 84 50
Form PCTIIB/306 (October 2005) t,t.or. 1(J iu

:j

Espacio reservado para el adhesivo de radicación Industria Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES V MODIFICACIONES

SOLiCITUD DE

Correccióri do Error Material X Modlficación do una solicitud

Nombre TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD

SOLICITANTE IDENTIFICACION
Direcclón Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015 India

CC NIT fl
Nacionalldad o Domicilio India
Lugar de Constitución India C E Otro

TelØfono Fax Cual
E-Mail NOmero

Nombre: ALVARO CORREA ORDOIEZ IDENTIFICACION

REPRESENTANTE Direcciôn: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o. C.C. FRINIT LIII OAPODERADO

C.E. Otro
TelØfono: 6341500 Fax: 3762211 Cual
E-Mail: patents.bogotabakemet.com NUmero 79.143.366 TP 20.281

Numero do expedlente

Fase nacional de soliutud PCT/1N2006,000033

Descrlpcion de la corrección a modlflcaclón sollcitada El solicitante presenta nuevo capztulo reivinthcaiorio
Fundaniento pare esta modificación Se encuentra en la tabla adjunta.

(j) Comprobante do Pago No 07-53341 Fecha 28-JUN-07
Anexos

Comprobante de pago de la tasa.
Poderes, si fuere el caso.
Documento que acredita Ia existencia representación legal do las partes, cuando sean personas juridicas.

NOMBRE ALVARO CORREA ORDO1E7 FIRMA
C Cj 79-f43366 T’PG81

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta pÆgina.

I

FAVO-WIN

CUADRO DE CORBELACION DE REIVINDICACIÔN

Nuevas Reivindicaciones

Reivindicación 17

Reivindicación 18

Reivindicación 19

Re–vindicaciôn 20

Reivindicación 21

Reivindicación 22

Reivindicación 23

Reivindicación 24

00 Reivindicación 25

Reivindicación 26

Reivindicación 27

ReivindicaciÆn 28

Reivindicación 29

Reivindicación 30

Reivindicación 31
Reivindicación 32

tiP()

Reivindicaciones Originales

Reivindicación 1 (sin rangos preferibles)
Reivindicaciôn 1 (arrastrados
los rangos preferibles)
Reivindicación 2 (sin rangos preferibles)
Reivindicación 2 (arrastrados
los rangos preferibles)
Reivindicaciôn 3 (dependiente
de la reivindicación 19)
Reivindicaciôn 4 (dependiente
de una cuaiquiera de 17, 18,
19, 20)
Reivindicación 4 (que incorpora las sales en la reivindicación original 3)
Reivindicación 5

Reivindicación 5 (que incorpora

sales)

Reivindicación 6 (depende de la
reivindicación 17)
Reivindicación 7 (para 75 mg/ml
concentración - 15% v/v)
Reivindicación 7 (para 75 mg/ml
concentración - 4-8% v/v) Reivindicación 7 (para 100 mg/ml concentración - 15% v/v) Reivindicación 7 (para 100 mg/ml concentración - 4-8% v/v)
Reivindicaciôn 8
Reivindicación 8 (alcohol

2

poiihIdrico=poiipropiieno)
Reivindicaciôn 33 Reivindicación 9
Reivindicación 34 Reivindicación 10 (75 mg/ml;
cantidad = aproximadamente 25%)
Reiv–ndicaciÆn 35 Reivind–cación 10 (75 mg/ml;
cantidad es aproximadamente

_I.I_) 0

Reivindicación 36 Reivindicación 10 (100 mg/ml;
cantidad = aproximadamente 25%)
Reivindicación 37 Reivindicación 10 (100 mg/ml;
cantidad es aproximadamente
15%)
Reivindicación 38 Reivindicación 11 (depende de
la reivindicación 17)
ReivindicaciÆn 39 Reivindicación 12 (depende de
17; 75 mg/ml, - 25%)
ReivindicaciÆn 40 Reivindicación 12 (depende de
17; 75 mg/ml; hasta 15%)
Reivindicación 41 Reivindicación 12 (depende de
19; 100 mg/ml; -’25%)
Reivindicación 42 Reivindicación 12 (depende de
19; 100 mg/ml; hasta 15%)
Reivindicación 43 Reivindicación 13 (depende de
17)
Reivindicación 44 Rejviridicaciôn 14 (depende de
17)
Reivjndicaci6n 45 Reivindicación 15 (depende de
19)
Reivindicación 46 Reivindicación 16 (depende de
19)

! 4U2rrtrA V S.tU) U3 I I.I*Lt LIULI1 UL LtLiU,J JIIL’ULU

UV’J.t*Qt’ui

r,r-Trct rtctr.T,I A1 A7 CT A* I1CLSDQ UI ttih LJL I.,flvfl U, -
UU*IrI 1IIttTI Tfl y, V*JA*J LI Qi. ’JV,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIM COMERCIO

No. 07-078103 OOOOO-0000
FecPa: 200707-31 1623:36 Dep. 2020 NUECREACION1 Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act 411 PRESENTPSCItDN Folios: 88

44*4* q tI tI A T *1
1 I., I LI IT 444

- -

,IC* TJQLI*thlC r’rr rI.r*ç *11W I IOU AI’*

IJflIT*JI.I r*IrIII
I.IJLI,,fl i I)A-rI ill. nOw rrr’uA C(’rI rI.I.fl N II Friuw

rATrflrrv ArA rT-lIr, Nfl Lo 1rr L JIJL4 AF’TI wTUiJTLA Onro ormwL. It UU._fvALIwL 7oToO*7 2 r, Ott v 1 U Uw

**** C C C C P 1 C

CTS RETIS1CO CCNCEPTC TOTAL CONCEPTO --

YDAri y I VI I., IrSr.rrTI’A ri 4AfiI’I II rr,IrTA C(AA_04 _A7 OIO DC tODALt Nh IIUIJt ION. *hNI**..flQ LOIINU
TOT Al IWIOL

*rf, LulllrTA tj LIjIrlIr w,I QUIT. ITUILN IN I i.ULV ILL I

Luw.j40

RESPOiNQS A DL E

rlrr’TnrI rir r*ATA AtIh Tr’,rh Al ryorr*rrr II_ ALUiDU hL 1.111111 flfLLUflu,.I hit..tIIQLLITIL 141.1.

9?, 000. 00
$ 99,000.00

I

p P n

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

Reivindicaciones 1 - 16 canceladas.

17. (Nueva): Una formulación inyectable de sales solubles en agua de diciofenaco, que comprende 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de Østas y un cosolvente/solubilizador ünico seleccionado del grupo que consiste de alcohol monohidrico, alcohol polihidrico, y Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo, en donde el alcohol monohidrico contiene aproximadamente 4% a 25% de v/v, y el alcohol polihidrico contiene aproximadamente 27% a 45% v/v, y el Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo contiene aproximadamente 18% a 35% v/v en combinación con agua; a en donde la formulación inyectable comprende 75 mg/ml de diciofenaco sodlo o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de Østa, un sistema soivente que comprende una combinación de dos 0 mÆs cosolventes/solubjljzadores se seleccionan del grupo que consiste de alcohol monohidrico, alcohol polihidrico, y Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo; en combinación con agua y en donde el alcohol monohidrico contienen hasta aproximadamente 15% v/v, el alcohol polihidrico contiene hasta aproximadamente 25% v/v y el Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo contiene hasta aproximadamente 25% v/v siempre y cuando la cantidad total de cosolvente/solubilizadores no exceda 35% v/v de la

2

composiciôn; y en donde la formulación inyectable tiene una viscosidad que varla desde aproximadamente 1.50 a 4.70
centipoises (CPS) y un pH de aproximadamente 8-9.

18. (Nueva): La formulaciÆn inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, en donde los al menos dos o mÆs cosolventes/solubjljzadores se seleccionan del grupo que consiste de alcohol monohidrico, alcohol polihIdrico y Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo en donde el contenido de alcohol monohidrico estÆ entre 4% y 8% v/v, el contenido de alcohol polihIdrico es 15% y el contenido de Øter de propilenglicol
de alcohol tetrahidrofurfurilo es menos que o igual a 15%.

19. (Nueva): [ma formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco, que comprenden 100 mg/ml sodio, o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de Østa en un sistema solvente que comprende una combinación de al menos dos o mÆs cosolventes/solubilizadores seleccionados del grupo que consisten de alcohol monohidrico, alcohol polihIdrico y Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo; en donde el alcohol monohidrico contiene hasta aproximadamente 15% v/v, el alcohol polihidrico contiene aproximadamente 25% v/v, y el Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo contiene aproximadamente 25% v/v, y en donde el agua es el principal solvente; siempre y cuando la cantidad total de cosolvente/solubilizadores no exceda 35% v/v de la composición; y en donde la formulación inyectable tiene una viscosidad que varla desde

3

aproximadamente 2.60 a 3.50 centipoises (CPS) y Un pH de aproximadamente 8-9.

20. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 19, en donde el contenido de alcohol monohidrico estÆ entre 4% y 8% v/v, el contenido de alcohol polihIdrico es 15% v/v, y el contenido de Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo es menos que a igual al 15%.

21. (Nueva): La formulaciÆn inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 17, 18, 19 y 20, en la cual las dichas sales solubles en aqua se seleccionan del grupo que consiste de sales de metal alcalino, y sales de dimetilamonio.

22. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 17, 18, 19 y 20, en la cual los alcoholes monohidricos se seleccionan del grupo que consiste de alcohol bencIlico y alcohol etilico; y en donde los alcoholes polihidricos se seleccionan del grupo que consiste de propilenglicol, polietilenglicol, que tienen pesos entre 300
y 600 Dalton, glicerina, y 1,3-butilenglicol.

23. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 22, en la cual dichas sales solubles en aqua se seleccionan de un grupo

4

que consiste de sales de metal alcalino, y sales de dietil amonio.

24. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 22 en donde el polietilenglicol se selecciona del grupo que consiste de polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, y polietilenglicol 600.

25. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 24, en la cual las dichas sales solubles en agua se seleccionan de un grupo que consiste de sales de metal alcalino, y sales de dietil amonio.

26. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, en donde el alcohol bencilico en donde el cosolvente/solubilizador ünico para una concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua es alcohol bencilico y
se incorpora a aproximadamente 4% a 25% v/v.

27. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, y sus sales farmacØuticamente aceptables, en donde el alcohol bencilico, cuando se utiliza como el cosolverxte/cosolubj]Jzador en combinación con otros cosolventes para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco

0
sodio a sus cantidades terapØut–camente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, la cantidad de alcohol bencilico utilizada es hasta aproximadamente 15% v/v.

28. (Nueva) La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la re–vindicación 17, y sus sales farmacØuticamente aceptables, en donde el alcohol bencilico cuando se utiliza coma el cosolvente/cosolubjlizador en combinaciOn con otros
cosolventes, para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco
sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, la cantidad de alcohol bencilico utilizada es aproximadamente 4-8% v/v.

29. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicaciÆn 19, y sus sales farmacØuticamente aceptables en donde, el alcohol bencilico, cuando se utiliza coma cosolvente/cosolubilizador
en combinación con otros cosolventes para la concentración de 100 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de
dictofenaco, la cantidad de alcohol bencilico utilizada es de
hasta de aproximadamente 15% v/v.

30. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 19, y sus sales farmacØuticamente aceptables en donde, el alcohol bencilico, cuando se utiliza coma el cosolvente, cosolubilizador en combinaciôn con otros cosolventes, para la

£0
6

concentración de 100 mg/ml de diclofenaco sodio 0 SUS cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, la cantidad de alcohol bencilico se reduce a aproximadamente 4-8% v/v.

31. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, y sus sales farmacØuticamente aceptables en donde, en donde el alcohol polihidrico, cuando se utiliza como el cosolvente/solubilizador ünico, para la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de diclofenaco, estÆ
en el rango de aproximadamente 27% v/v a aproximadamente 45% v/v.

32. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 29, en donde el alcohol polihidrico es propilenglicol.

33. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 29, en donde el alcohol polihidrico es polietilenglicol 400.

34. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, en donde el alcohol polihidrico utilizado como el cosolvente/solubilizador en combinaciôn con otros cosolventes/solubilizadores se seleccionan del grupo que consiste de propilenqlicoi y polietilenglicol 400 en donde el

dicho contenido de alcohol polihidrico es aproximadamente hasta de 25%.

35. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicaciÆn 17, en donde el alcohol polihidrico utilizado corno el cosolvente/solubilizador en combinación con otros cosolventes/solubilizadores se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol y polietilenglicol 400 en donde el dicho contenido de alcohol polihidrico es de aproximadamente 15% v/v.

36. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 19, en donde el alcohol polihidrico utilizado coma el cosolvente/solubilizador en combinación con otros cosolventes/solubilizadores se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol y polietilenglicol 400 en donde el dicho contenido de alcohol polihidrico es de aproximadamente
de hasta 25% v/v.

37. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
aqua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicaciôn 19, en donde el alcohol polihidrico utilizado como el cosolvente/solubilizador en combinación con otros cosolventes/solubilizadores se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol y polietilenglicol 400 en donde el dicho contenido de alcohol polihidrico es aproximadamente 15% v/v.

8

2..

38. (Nueva): La formulaciôn inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reiv–ndicación 17, en donde el contenido de Øter de propilenglicol de tetrahidrofurfurilo utilizado como el cosolvente/solubilizador ünico para la preparación de la concentración de 75 mg/ml de diclofenaco sodio a sus cantidades terapØuticamente equivalentes de sales solubles en agua de estas estÆ en el rango de aproximadamente 18-35% v/v.

39. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, en donde e1 contenido de Øter de propilenglicol de tetrahidrofurfurilo utilizado coma el cosolvente/solubilizador inico es hasta de aproximadamente 25% v/v.

40. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 17, en donde el contenido de Øter de propilenglicol de tetrahidrofurfurilo utilizado coma el cosolvente/solubilizador ünico es hasta del 15% v/v.

41. (Nueva): La formuiación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 19, en donde el contenido de Øter de propilenglicol de tetrahidrofurfurilo utilizado coma el cosolvente/solubilizador ünico es hasta de aproximadamente 25% v/v.

DI

’I

42. (Nueva): La formulación inyectable de sales solubles en
agua de diclofenaco de acuerdo a la reivindicación 19, en donde el contenido de Øter de propilenglicol de tetrahidrofurfurilo utilizado como el cosolvente/solubilizador ünico es de hasta 15% v/v.

43. (Nueva): Un proceso para la preparación inyectable de
diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables como preparación a alta concentración de aproximadamente ml solución de inyección que contiene 75 mg coma se reivindicó
en la reivindicación 17, en donde sal de diclofenaco
soluble en agua estÆ suspendida en las cantidades requisito
de alcohol monohIdrico a alcohol polihidrico y Øter de prop–lenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo, baja condiciones inertes, a las cuales se agrega agua estØril para inyección con agitación manteniendo las condiciones inertes, seguida par la adición de amortiguador y antioxidante, ajustando el pH entre 8-9 utilizando Ælcali, luego diluyendo con agua estØril para inyección, para lograr la concentraciÆn
de aproximadamente 75 mg en 1 ml.

44. (Nueva): Un proceso para la preparación de preparaciones
inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables coma preparacianes de alta concentración de aproximadamente 1 ml de solución de inyección que contiene 75
mg coma se reivindicó en la reivindicación 17 en donde la sal
de diclofenaco soluble en agua estÆ suspendida en una mezcla que comprende una combinación de las cantidades requisito de

10

I]

dos a tres de los cosolventes/solubilizadores seleccionados de alcohol monohidrico y/o alcohol polihIdrico y/o Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurilo bajo condiciones inertes a las cuales el agua estØril para inyección se agrega con agitación manteniendo las condiciones inertes, seguida par la adiciôn de amortiguador de antioxidante, ajustando el pH entre 8-9 utilizando Ælcalis, seguido al diluir con agua estØril para inyección para lograr
la concentración de aproximadamente 75 mg en 1 ml.

45. (Nueva): Un proceso para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sales farmacØuticamente aceptables coma preparaciones de alta concentración de aproximadamente 1 ml de solución de inyección que contiene 100 mg coma se reivindicó en la reivindicación 19, en donde
la sal de diclofenaco soluble en aqua estÆ suspendida en una mezcla solvente juiciasamente escagida que camprende una cambinación de las cantidades requisita de dos a todos los tres cosolventes/salubilizadores seleccianados de alcohol monahidrico Y/O alcohol polihIdrico Y/O Øter de propilenglicol de alcohol tetrahidrafurfurilo baja burbujeo de nitrógeno canstante al cual se agrega para inyección aqua estØril par agitacion y burbujeo de nitrógeno, seguida par la adición de un amartiguador y antioxidante, ajustanda el pH entre 8-9 utilizando Ælcalis, luega diluyenda con aqua estØril para inyección para lagrar la concentración de aproximadamente 100 mg en 1 ml.

C

46. (Nueva): El proceso para la preparación de preparaciones inyectables de diclofenaco y sus sales farmacØuticamente aceptables como preparaciones de alta concentración en una cualquiera de las reivindicaciones 43, 44, y 45, en la cual
el antioxidante se selecciona de sales de sodio tales coma bisulfito de sodio, metabisulfato de sodio, el Ælcali se selecciona de hidróxidos, tales coma hidróxido de sodio, hidróxido de patasia, y el sistema amortiguador es un amortiguador de fosfato, amortiguador de bicarbonato.

BOGATN/BOGDMS-#84226-V1A. DOC

S

[IJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

I1D
No. 07-078103- -00000-0000

Fecha: 2007-07-31 16:23:36 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

REQUISJTOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE JNVENCION [3 MODELO DE UTILIDAD [3

lndicaciOn do quo so solicita la concesión. do una. patente [3

Datos de identificaciOn del soflcitante.o do la persona quo presenta La soflcitud [3 DescripciOn de la invenoiOn [3
+ Dibujgs do ser estos pertinentôs [3
Comprobante do pagO de las tasas establecidas

COMPLETA [3

D1SE1O INDUSTRIAL [3

INCOMPLETA [

+ indicaciOn do. qUo. so solici.ta:el. registro do DiseæO Industrial [
Qatos de identificaciOn del soUcitante o de la persona qu presenta Ia solicitud E I RepresentaciOn grÆfica y fotogràfica del Disero industrial a muestra del material quo incocpora el dise10
4 Comprobartte de pgo de las tasas estableciclas 1 3

COMPLETA { 3 INCOMPLETA I.

ESQIJEMA DE TRAZADO 13

4 lndicaciOn. do que so solicita el registro do un Esquerna do Trazadb 3
4 Dätos do identificactón del so.Ucitante a de la persona quo presenta la soilcitud [3
+ RepresentaciOn grÆficadel esquerna trazado [. 3.
+ Comprobantede pago de las.tasas esthblecidas [J.

COMPLETA [3 INCOMPLETA [3

Firma Responsable

Feqha_____________________

S

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax:.350 52 20
E-mail: i6fo(sic.c10v.cQ
www.sio.gov.co
Sogotä, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

- ’ SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogota,
2020

Doctor (a)
CORREA 0RDOEZ ALVARO

REFERENCIA Radicación No. 7 78103
Solicitud internacional PCT/1N2006/000033
Fecha inicio fase nacional 01/09/2007
Trâmite 11
Evento 378
ActuaciÆn 430
Of icio No.
, 1Z17

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artIculo 38 de
la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artIculo 27 del Tratado de
Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular
Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el ileno de los
requisitos exigidos por los artIculos 63 y subsiguientes del Côdigo de
Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberÆ presentar el documento que acredita la
existencia y representaciôn legal de la sociedad solicitante, cuando Østa fuere
persona jurIdica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artIculo 39 de la Decision 486, se le
requiere para que dentro del tØrmino de dos meses siguientes a la fecha de
notificaciOn del presente of icio, complete los requisitos anteriormente enunciados.
En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se
considerarÆ abandonada y perderÆ su prelaciOn.

NotifIquese el presente ico conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal
e), del capitulo quinto d 1 tI ulo primero de la Circular tJnica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CSPEDES DE VERGEL
Jefe de la division de Nuevas Creaciones

00 El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista de
fecha______________

adpall 2J7