



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00009308 00000002

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-11-28 16:36:11

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 500 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

MINISTERIO DE DESARROLLO ECONOMICO

REF: SOLICITUD DE PATENTE

EXPEDIENTE N° 00009308

FECHA SOLICITUD: FEBRERO 11, 2000

PATENTE: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE CONTIENEN

NIMESULIDA COMO AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO-ESTEROIDE

SOLICITANTE: FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la Sociedad solicitante, por el presente escrito atentamente solicito a Usted que habiéndose surtido la publicación de la presente solicitud, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N°. 517 de fecha Junio 27 de 2.002, se proceda con el estudio de fondo.

Para tal fin me permito anexar la tasa correspondiente.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

RCH/srr

p. 295



73 78

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009308 00000002

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-11-20 15:38:10

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 338 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 78,220
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4801693	22/11/2002	2,903,000.00

***** D D N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-1 EXAMEN DE PATENTIBILIDA	315,000.00
		TOTAL :	\$ 315,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

74
88
2005-03-03
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00009308	
	Trámite	002	
	Evento	001	
	Actuación	430	12256
	Oficio		
	Folios	015	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 14) y las reivindicaciones 1 a 6 (Folio: 15).

La presente solicitud reivindica prioridad italiana N° IT99.300 de 16 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen nimesulida como agente antiinflamatorio no esteroide".

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que contienen nimesulida. La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio no esteroide conocido que ha estado disponible en el comercio durante varios años en forma de tabletas, cremas, geles, cápsulas. Tiene gran actividad y se diferencia de otros fármacos antiinflamatorios no esteroides por su mecanismo de acción que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Según la descripción, la nimesulida tiene algunas notables desventajas cuando se usa tópicamente pues es escasamente soluble en agua y en los excipientes usados comúnmente en la preparación de formas farmacéuticas para uso tópico. Cuando se usan solventes, se producen inconvenientes tales como irritaciones de la piel, picazón, enrojecimiento de la piel y arrugas. Por otra parte, la solubilización de nimesulida confiere un desagradable color amarillo a la preparación que puede manchar la ropa que se ponen en contacto con tales preparaciones. Algunas preparaciones para uso externo que actualmente se encuentran disponibles en el comercio superan dicho inconveniente formulando la nimesulida en forma de dispersión en la base, en lugar de hacerlo en solución, reduciendo y retirando completamente la sustancia solubilizante.

De acuerdo con la presente solicitud, ejemplos de formulaciones tópicas de nimesulida se describen en las patentes europeas 0812687, 0880965 y WO 9801124, pero aún no se ha satisfecho la necesidad de formulaciones tópicas de nimesulida capaces de ofrecer buena tolerancia, biodisponibilidad, estabilidad y que no manchen la piel. Ahora se ha descubierto que es posible obtener formulaciones tópicas, especialmente cremas, agregando una solución de nimesulida en glicerol formal a una emulsión consistente en una base grasa convencional y una solución acuosa de polímeros hidrófilos y estabilizar la emulsión resultante con un tensioactivo apropiado.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Composiciones tópicas de nimesulida en forma de emulsión acuosa caracterizadas porque comprenden glicerol formal, una base grasa, un polímero hidrófilo y una sustancia tensioactiva-emulsionante.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/18, 9/107.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación 1 (folio: 15) es bastante general puesto que menciona excipientes no específicos: base grasa, polímero hidrófilo, sustancia tensioactiva-emulsionante. No se comprende el término: "glicerol formal".

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 16/02/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	EP 0880965	Topical pharmaceutical formulations containing nimesulide	2 de diciembre de 1998
2	ES 2110375	Agente antiinflamatorio para uso externo	16 de febrero de 1998
3	WO 98/37868	Nimesulide topical formulations in the form of liquid crystals	3 de septiembre de 1998

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00009308 menciona composiciones tópicas de nimesulida en forma de emulsión acuosa caracterizadas porque comprenden glicerol formal, una base grasa, un polímero hidrófilo y una sustancia tensioactiva-emulsionante.

El documento **EP 0880965** (folios: 84 a 86) menciona emulsiones de nimesulida que emplean entre sus excipientes un polímero acrílico, y por su condición de emulsiones tienen una fase acuosa y otra oleosa. El documento **ES 2110375** (folios: 87 y 88) menciona un agente antiinflamatorio que comprende nimesulida y un componente de base que comprende un polímero hidrófilo, una vaselina blanca, una sustancia oleosa, un agente tensioactivo no iónico, agua, una sustancia básica y/o un intensificador de la absorción. El documento **WO 98/37868** (folios: 89 a 94) menciona formulaciones que tienen un emulsificante, una fase oleosa y una fase acuosa, donde la fase grasa u oleosa es un triglicérido caprílico o cáprico; y la fase oleosa preferiblemente contiene una cera líquida natural. También contiene emolientes/humectantes tal como la glicerina.

Analizando estos tres documentos puede observarse que ya existían en el estado de la técnica las emulsiones de nimesulida, que para una persona medianamente versada en la materia, es conocido que las emulsiones comprendan una base oleosa o grasa, un polímero hidrófilo y un emulsionante. En los documentos encontrados pueden evidenciarse estos tres tipos de componentes para formar la emulsión; además, es conocido el empleo de glicerina o glicerol como humectante en este tipo de composiciones.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades en mención. Además, en la práctica normal de formulación de las emulsiones se emplean el glicerol, una base oleosa o grasa, un polímero hidrófilo y una sustancia tensioactiva-emulsionante, tal como se contempla en la actual solicitud.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP 0880965	1 a 6	Nivel Inventivo
2	ES 2110375	1 a 6	Nivel Inventivo
3	WO 98/37868	1 a 6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 MAR. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 297	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------------	--	--

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 880 965 A1

84

98

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
02.12.1998 Bulletin 1998/49

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/18**, A61K 47/32,
A61K 47/00

(21) Application number: 98108870.1

(22) Date of filing: 15.05.1998

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 26.05.1997 IT MI971226

(71) Applicant:
Dompe' International S.A.M.
98000 Monaco (MC)

(72) Inventor:
Di Schiena, Michele Giuseppe
20080 Cislano (MI) (IT)

(74) Representative:
Minoja, Fabrizio, Dr.
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Rossini, 8
20122 Milano (IT)

(54) **Topical pharmaceutical formulations containing nimesulide**

(57) Topical pharmaceutical formulations containing nimesulide and an excipient consisting of an acrylic polymer or copolymer dispersed in oil and water with an emulsifier do not stain yellow the skin.

EP 0 880 965 A1

Description

The present invention relates to topical pharmaceutical formulations containing nimesulide.

The systemic pharmacological treatment with non-steroidal anti-inflammatory medicaments (NSAD) is valuable in the therapy of a number of disorders characterized by phlogosis, oedema and pain, both in the human and veterinary field.

These disorders affect particularly the osteoarticular, venous, muscular systems as well as tendons, nerves, skin and mucosae.

However, the systemic therapy with NSAD frequently involves undesired, even remarkably serious, side-effects, particularly on the gastrointestinal system, in that the oral route is the one more frequently used.

In order to remove or significantly reduce such undesired side-effects, the topical therapy is preferred, whenever possible, particularly in localized areas of the human and animal body, which are easily reached by the topical pharmaceutical formulations.

Examples of said pathologies are painful and phlogistic conditions of rheumatic or traumatic nature of articulations, muscles, tendons and ligaments, as well as phlebitis, lymphangitis, superficial lymphadenitis, erythema, phlogistic and painful conditions of skin and mucosae, and the like.

Nimesulide, or N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide, is a NSAD which has successfully been used in therapy for some time, and which offers the further advantage that it can be administered also to aspirin- or other NSAD- allergic patients (Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9th Ed.).

Nimesulide is currently used by the oral route in capsules, tablets and sachets.

Likewise the other NSAD, also nimesulide involves undesired side-effects on the gastrointestinal system; moreover it is to be used with caution in the case of elderly patients, patients with impaired renal functionality, and patients doing jobs which require quick reflexes, in that the medicament can cause sedation.

Therefore, the use of topical formulations suitable for specific pathological conditions would be useful also for the administration of nimesulide.

Up to now, however, no such topical formulations are commercially available yet, as nimesulide gives them an intense yellow colour, which is particularly evident after the application of the medicament on the skin, which results markedly yellow-stained, thus affecting the patient's compliance, which is a very important requirement for such pharmaceutical formulations.

It has now surprisingly been found that the serious problem of the intense coloration of the formulation and of the thus treated skin can be overcome by formulating the topical pharmaceutical preparations containing nimesulide with a specific polymer excipient, which being widely used in cosmetics, is easily available, inex-

pensive and highly safe from the toxicologic point of view.

This peculiar polymer excipient is an acrylic polymer or copolymer dispersed in oil and water by means of an emulsifier. The acrylic polymer can be cationic or anionic, preferably an anionic acrylate copolymer in the form of the sodium salt.

The emulsifier is preferably a polyether such as PPG-1 trideceth-6.

The percent composition of the polymer excipient is: polymer 40-60%, oil 30-40%, emulsifier 5-9%, water 6-10%.

The topical pharmaceutical formulations of the present invention contain the polymer excipient in concentrations ranging from 0.5% to 10%, preferably from 1% to 5%, according to the desired formulation.

Nimesulide as such or in the salified form (with physiologically acceptable organic or inorganic bases) is present in the topical pharmaceutical formulations of the present invention in concentrations from 0.1% to 5%, preferably from 0.5% to 3.5%.

The topical pharmaceutical formulations of the invention can be prepared according to procedures well known to those skilled in the art; thanks to the characteristics of the polymer excipient, it is possible to operate exclusively at room temperature, which is remarkably important for nimesulide stability.

A particularly preferred process consists in dispersing nimesulide, preferably in the micronized form, in an oil, for example squalane, adding first the polymer excipient and then, after thorough dispersion, the aqueous phase containing the stabilizers and the optional preservatives, stirring until a stable emulsion is obtained.

Other excipients and/or therapeutically complementary substances can also be added, the only restriction being their chemical-physical and therapeutical compatibility.

In the topical pharmaceutical formulations of the invention, an aqueous phase and an oily phase are present, suitably emulsified in a stable way; Examples of these formulations are thick emulsions (creams), mixed emulsions, fluid emulsions, clear emulsions etc.

The following Examples further illustrate the invention.

EXAMPLE 1 - CREAM

Active ingredient: micronized nimesulide 3.00 g
Excipients: depurated water WAS 78.60 g;
squalane (eudermal oil) 15.00 g; polymer excipient 2.50 g; lavender OE 0.50 g; polyhexanide, 2-phenoxyethanol, parabens (preservatives) 0.40 g.

The micronized nimesulide is dispersed in squalane, the polymer excipient and the lavender OE are added, mixing thoroughly at room temperature. Water containing the dissolved preservative is added

88 24

5
EXAMPLE 1

Phase	Ingredient	% w/w
Phase A	Purified water	q.s.
5	Glycerin	3.00
Phase B	Cetylstearyl glycoside	5.00
	Cetyl alcohol	2.00
	jojoba oil	2.00
	Caprylic and capric	
10	triglycerid	1.20
Phase C	jojoba oil	3.00
	Caprylic and capric	
	triglycerid	1.80
	Nimesulide	--
15	Parabens in phenoxy-	
	ethanol	1.00
	Tocopherol - Ascorbyl	
	palmitate soy lecithin	
	- citric acid	0.01
20	Phase D	
	Citric acid 5% sol.	q.s.

The formulation was prepared at four nimesulide concentrations, i.e. 2%, 3%, 4%, 5% w/w, each concentration in 3 different 6 kg batches.

For the preparation, a Mambretti 25 kg
25 turbodiffuser with cooling/heating water jacket, turbine, blades and vacuum was used.

The A and C phases were mixed separately in a blade mixer, with heating.

A mixture of methyl, ethyl and propyl p-
30 hydroxybenzoates solubilized in phenoxyethanol and propylene glycol was used as preservative.