



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA
E-MAIL: clarkemo@colomnet.net.co
SANTAFÉ DE BOGOT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00009308 00000001
Fecha (AMD): 2000-05-02 16:11:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 51

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

COD. 08

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.

ASUNTO: CONTESTACION AUTO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 16 de marzo de 2.000, presentando a su consideración los siguientes documentos y aclaraciones:

DOCUMENTOS:

1. Copia auténtica del poder de abogado, debidamente legalizado hasta por Cónsul de Colombia. Su traducción al español avalada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores.
2. Copia certificada de la prioridad italiana reivindicada N°. MI99A000300 de Febrero 16 de 1.999. Traducción al Español de la mencionada prioridad.

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 3 meses que exige el Convenio de Paris, toda vez que la solicitud fué radicada el 11 de febrero de 2000.

3. Nuevos extracto y tarjetas blanca y amarilla conforme a los requisitos del Decreto 117/94.



Clarke, Modet & Co.

E-MAIL: clarkemo@colomsat.net.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397
COLOMBIA

241

26
2

ACLARACIONES:

1. Su Despacho objeta el título para que uno nuevo mencione el tipo de químico que caracteriza a las drogas inventadas.

Para atender a este punto me permito someter a su consideración el siguiente título:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE CONTIENEN NIMESULIDA COMO AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO-ESTEROIDE."

2. Se solicita un resumen de lo más característico de las composiciones farmacéuticas tópicas inventadas.

Me permito someter a su consideración el siguiente:

"Composiciones farmacéuticas de aplicación tópica que contienen nimesulida presente en proporciones variables como principio activo, en mezcla con medios excipientes que incluyen glicerol, una base grasa, un polímero hidrófilo y una sustancia tensoactiva emulsionante. Dichas composiciones pueden presentarse alternativamente en forma de emulsiones acuosas o cremas."

En el evento que resultara alguna discrepancia de carácter técnico, manifiesto expresamente que el solicitante mantiene interés en la solicitud por lo que quedo a disposición de atender a las observaciones formales y técnicas que su Despacho requiera antes o durante el examen de fondo, evitando el archivo de la solicitud.

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CCR/srr

P- 295

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

Farmaceutici Formenti SpA

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Italia

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Via Correggio 45, Milano, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

de

Chapodí R.T. Guzmán
C.C. 41.654.882 Bg/PA
T.P. 20824 C.S.J.

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Correggio 45 - MILANO, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, Identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, Identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the officious agency.
- 7) I (we) hereby appoint the above mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitution.

Granted and signed on

on this

day of

02 MAY 2000

of

Notary Public
AUGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO AUTENTICO
OP #40.017.374 Tunja
T.P. #36.448 B.S. Salas

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de
que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está
legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter e _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____
_____ está
legalmente constituida, que tiene actualmente
existencia legal y que el acto para el cual se ha
otorgado este poder está comprendido entre los que
constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación
que ostenta, que esta es legítima y que está
facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me
constan porque he tenido a la vista los
documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de
Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de
que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante
y que este está legalmente capacitado para el
otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de
Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de
Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una
certificación dejando constancia 1) de la existencia
legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente
su objeto social, y 3) de que la persona o personas que
otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando
constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas
que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 19th day of JANUARY
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. DOTT. ANDREA FORMENTI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled
in MILANO, VIA CORREGGIO N.45
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that
he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document
in his capacity of LEGAL REPRESENTATIVE
of the juridical person _____
FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.

4. The mentioned juridical person with place of
business in MILANO, VIA CORREGGIO N.45
is duly organized, has actual legal existence and that
the purposes for which the power of attorney is granted
are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and
that his/her representation is legal and that he/she
is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on
the authentic documents which for such purpose were
exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the
signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled in _____
_____ signed in his presence
the foregoing document, the grantor is to him
personally known, and that he/she has legal capacity to
execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the
signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before
who it is granted must issue a certification stating 1) the
legal existence of the corporation, 2) that the corporate
purposes are actually being accomplished, 3) that the
person or persons who grant this Power of Attorney are
empowered to do it. The Consul will certify also that the
documents evidencing those circumstances were
exhibited to him.

11-21

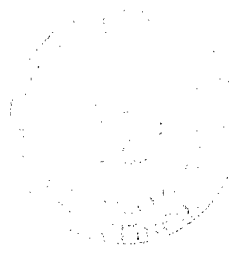
27

204

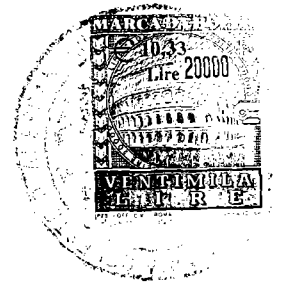
Io sottoscritta Dr. Maria Celeste Pampuri, dichiaro di essere a conoscenza della lingua inglese.

Milano, 19 gennaio 2000.

Manuelito Venzotes



PROG. 77 IN MILANO
V. Pampuri Maria C.
Ugliano
Milano li 21/1/2000
N. 245



Il Cons. Pampuri...
(Redacted)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
FEBRERO 8 de 2000 N. 245

El suscrito CONSUL GENERAL CERTIFICA
que D^{CA} ADA RIZZI que autoriza
el presente documento, ejercia legalmente,
en la fecha el: Supl. Promotor de Republica
de EN MILAN

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consol no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

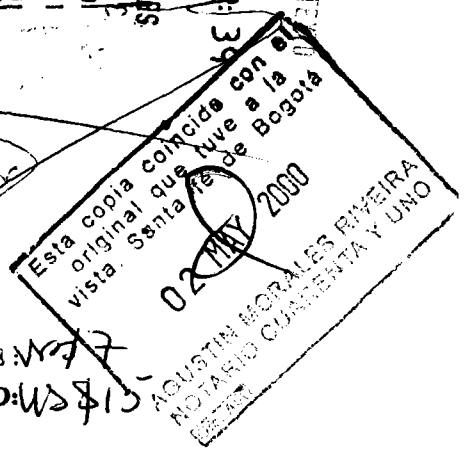
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENHA
LAS FUNCIONES INDICADAS

018298
Falleto

2000 FEB 18 P 12:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

Fernando Alzate D.
Fernando Alzate D.
Cónsul General de Colombia



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: 158



Traducción oficial No.054/2000 de un documento escrito en inglés

(logo)
CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA LTDA.
PROPIEDAD INDUSTRIAL Y DERECHOS DE AUTOR
Santafé de Bogotá, A. A. 92397
Colombia

PODER

Yo, abajo firmante,

en mi carácter de representante legal de **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes del **ITALIA**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Via Correggio 45 – MILÁN, Italia**

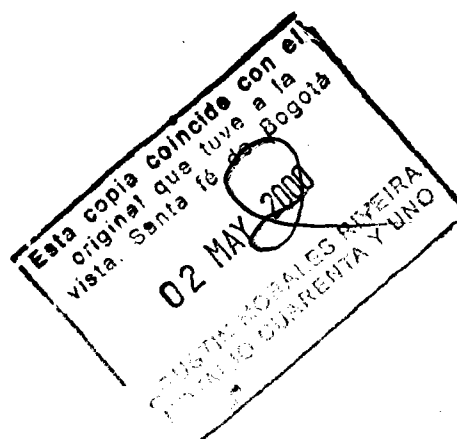
por el presente instrumento confiero poder especial a favor de **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**, con cédula de ciudadanía NO. 41.654.882 de Bogotá y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ**, con cédula de ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja y tp. 36448, con domicilio en Santa Fe de Bogotá, Colombia para que actuando en su orden en nombre del otorgante le representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad;

Jeannette Teneque
Jeannette Teneque Melo
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 133 MINJUS 1996 11332
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista. Santa Fe de Bogotá
02 MAY 2000
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
TARIO CUARENTA Y UNO

diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones, así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el mandante o en contra de él.
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 133 MINISTERIO DE JUSTICIA 1992

30 8

- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

al día de de

(Firma ilegible)

Firma

CERTIFICADO NOTARIAL

(cuando el solicitante es una Sociedad)

(Poderes otorgados en: El Salvador, México, EE.UU.
y Venezuela)

El día 19 de **ENERO** de , el suscrito Notario **DA FE** de que:

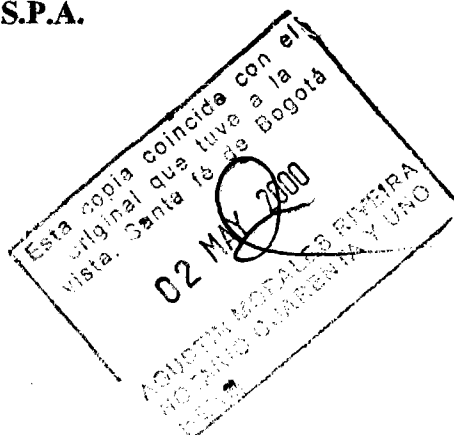
1. Dr. ANDREA FORMENTI

(nombre de la personas que firmó el poder)

mayor y domiciliada en **MILÁN, VIA CORREGGIO No. 45** firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce a la otorgante y que ésta está legalmente capacitada para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de **REPRESENTANTE LEGAL** de la persona jurídica de **FARMACEUTI FORMENTI S.P.A.**



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 133 MINTE 1996

4. La citada persona jurídica con sede en **MILÁN, VIA CORREGGIO No. 45** está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los siguientes documentos auténticos:

(Firma ilegible)
Notario Público

La suscrita Dra. Maria Celeste Pampuri declara conocer la lengua inglesa.
Milán, enero 19 de 2000.
(Firma ilegible)

(Sello de Maria Celeste Pampuri. Notario en Milán.)

Autenticación de la firma de Maria Celeste Pampuri por el Procurador de la República en Milán, Italia. Enero 21 de 2000.
(Firma ilegible)
Dra. Ada Rizzi
Procuradora de la República

Legalización No.245 del Consulado de Colombia en Milán de la firma de la Dra. ADA RIZZI como Procuradora de la República en Milán. Milán, Itali. Febrero 8 de 2000.
(Firma ilegible)
Fernando Alzate D.
Cónsul General de Colombia

(Derechos de timbre y derechos consulares pagados US\$22)

Jeannette Tuguea a.
Jeannette Tuguea a.
TRANSCRIBIDA E INTERPRETADA ORIGINAL
FEBRERO 8 DE 2000 MILÁN ITALIA

Adriana Alzate
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista. Santa Fe de Bogotá
02 MAR 2000
JOSÉ MORALES RIVERA
42 CUARENTA Y UNO

32 KL

Legalización No.018298 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Carlos Negret como Cónsul de Colombia en Chicago. Santa Fe de Bogotá, febrero 18 de 2000.

Traducción oficial No.054/2000 de un documento escrito en inglés con sellos en italiano. Traducción realizada por Jeannette Insignares Melo, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada mediante la Resolución 133 de 1992 del Ministerio de Justicia y de Giovanni Galante, traductor oficial juramentado de italiano.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito. Santa Fe de Bogotá, febrero 23 de 2000.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora Oficial
Ministerio de Relaciones Exteriores
Calle 100 No. 100-100 Bogotá D.C.

Giovanni Galante
Giovanni Galante
Traductor Oficial Juramentado
Ministerio de Justicia
Calle 100 No. 100-100 Bogotá D.C.

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 FEB 28 14:14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
2000 FEB 28 14:14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE JUSTICIA
2000 FEB 28 14:14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista. Santa Fe de Bogotá
02 MAY 2000
AGUSTO CARLOS RIVERA
NOTARIO PUBLICO / UNO

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 FEB 28 14:14
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1295
Formulario
I.C.A. - 101

7/35
33
Mod. C.E. -1-4-7

(escudo)
MINISTERIO DE AGRICULTURA, DE COMERCIO Y DE ARTESANÍA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA PRODUCCIÓN INDUSTRIAL
OFICINA ITALIANA DE PATENTES Y MARCAS

(estampilla)

Autenticación de la copia de los documentos relativos a la solicitud de patente
por **INV. IND N. MI99 A 000300**

*Se declara que la copia adjunta es auténtica del documento original presentada
con la solicitud de patente arriba especificada, y cuyos datos resultan del acta
de presentación.*

Roma, 11 de 2000

EL DIRECTOR DE LA DIVISIÓN
Dra. Paola Di CINTIO
(Firmado paola Di Cintio)

34 F-36

(1) Denominación: **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.** **SP**
Residencia: **Milán** código **00738390152**

Nombre completo: **Vannini Torquato** (Inscrito en el Libro No. 244BM)

Vía. No. ciudad.

Via **Vicolo Mulino Vecchio** No. **5** ciudad **Gorgonzola** código **20064**

Doc. 3) 1 poder

- 35 1537
- Doc. 4) ☐ designación inventor
Doc. 5) ☐ documento de prioridad con traducción en italiano
Doc. 6) ☐ autorización o acto de cesión
Doc. 7) ☐ nombre completo del solicitante

8) certificado de pago, total liras: **Trescientos sesenta cinco mil 00.000**
Elaborado el **16/02/1999** Firma del Solicitante (I) Por **Vannini Torquato**
(Firma ilegible)

Continúa Si/No **SI**

De esta acta se necesita copia auténtica SI/NO **SI**

Oficina Provincial de Industria, Comercio y Artesanía de **MILÁN**

Acta de presentación: **MI99A 000300** código **15**

El año mil novecientos noventa y **nueve**, el día **dieciséis**, del mes de **febrero**

Los solicitantes arriba indicados presentaron a continuación de esta solicitud, constituida de **00** hojas adjuntas para la concesión de una patente arriba indicada.

I. ANOTACIONES VARIAS DEL FUNCIONARIO QUE RECIBE:

Sello del Ministerio de Industria, Comercio y Artesanía.

Firmado Biglia Michele

Funcionario General

(sello de la Oficina)

(Firma ilegible)

Funcionario

CORTONESI MAURICIO

RESUMEN O INVENCION, CON DISEÑO PRINCIPAL, DESCRIPCION Y REIVINDICACION

NÚMERO PETICIÓN: **MI99A000300** REG A

FECHA PRESENTACIÓN **16 02 1999**

NÚMERO DE PATENTE

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TÍTULO:

"Compuestos farmacéuticos tópicos a base de antiinflamatorios no esteroides"

RESUMEN

Se describen emulsiones acuosas de nimesulidas agregados a la formulación tópica que comprende glicerol formal como agente solubilizante.

(Sello del Ministerio de Agricultura, de Comercio y de Artesanía D.G.P.I. Oficina Italiana de Patentes y Marcas)



1438
36

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 000300

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, li 11/11/96

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE
Ing. DI CARLO

Ing. Di Carlo

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE: U\$ 7 =
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: U\$ 15 =

23 FEB. 2000

Nº 449

EL CONSULADO DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este
documento es similar a la REGISTRADA
aquí por DI CARLO-MIN. E. IN-
DUSTRIA ARTIGIANATO BRE-
UETI E MARCHI.

Carlos G. La Rotta

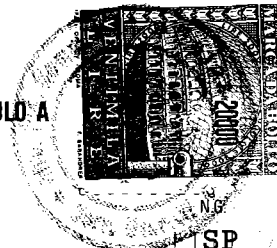
CARLOS G. LA ROTTA LA ROTTA
CONSUL GENERAL

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.** **SP**
Residenza **Milano** codice **00738390152**
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Vannini Torquato (Iscr. all'Albo No. 244BM)** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza _____
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **Vannini Torquato**

via **Vicolo Mulino Vecchio** n. **5** città **Gorgonzola** cap **20064** (prov) **MI**

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Composizioni farmaceutiche topiche a base di antiinfiammatori non steroidei"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Valenti Mauro** 3) **Frimonti Enrico Angelo**
2) **Fabiani Flavio** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

1) _____/_____/_____
2) _____/_____/_____

_____/_____/_____
_____/_____/_____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **16** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) **0** **PROV** n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) **1** **RIS** lettera d'incarico, procura **XXXXXXXXXXXX**
Doc. 4) **0** **RIS** designazione inventore
Doc. 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) **0** nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire **Trecentosessantacinquemila#**

obbligatorio

COMPILATO IL **16/02/1999**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Vannini TorquatoCONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

SC
Dat. _____
_____/_____/_____
_____/_____/_____
_____/_____/_____
_____/_____/_____
confronta singole priorità
_____/_____/_____
_____/_____/_____

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANOcodice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI99A 000300

Reg. A.

L'anno millenovecento

NOVANTANOVE

il giorno

SEDICI

del mese di

FEBBRAIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

Biglia Michela
DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

CORTONESI MAURIZIO
L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M199A000300

REG. A

DATA DI DEPOSITO

16.02.1999

DATA DI RILASCIO

/ /

NUMERO BREVETTO

D. TITOLO

"Composizioni farmaceutiche topiche a base di antiinfiammatori non steroidei"

L. RIASSUNTO

Si descrivono emulsioni acquose di nimesulide adatte alla formulazione topica comprendenti glicerol formale come agente solubilizzante.

M. DISEGNO



174
39

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

**"COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE TOPICHE A BASE
DI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI"**

a nome : **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.**

con sede in: Milano

* *

16 FEB. 1999

La presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche topiche a base di nimesulide.

La *Nimesulide* o *N-(4-Nitro-2-fenossifenil)metansulfonamide* o *4-Nitro-2-fenossimetansulfonammide*, è un noto agente antiinfiammatorio non steroideo commercialmente disponibile già da diversi anni sotto forma di compresse, creme, gel, capsule. Presenta un'attività molto elevata e si differenzia da altri farmaci antiinfiammatori non-steroidi per il meccanismo d'azione, in quanto è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2(COX2).

La *Nimesulide* presenta però alcuni notevoli inconvenienti quando dev'essere applicata per via esterna, essendo praticamente insolubile in acqua e negli eccipienti comunemente impiegati nella realizzazione di forme farmaceutiche ad uso topico.

In caso di utilizzo di solventi sorgono problemi quali irritazione della pelle, prurito, arrossamenti e raggrinzimenti. Inoltre, la solubilizzazione della *Nimesulide* conferisce alla preparazione una poco gradevole colorazione gialla intensa che implica il rischio di macchiare i vestiti che entrano in contatto con la preparazione.

Alcune preparazioni ad uso esterno attualmente in commercio superano tali inconvenienti presentando la Nimesulide in forma dispersa nella base anziché in soluzione così da ridurre o eliminare del tutto l'agente solubilizzante.

In tal caso, per poter assicurare un buon assorbimento transdermico e soddisfacenti caratteristiche di spalmabilità, è essenziale che la granulometria del principio attivo sia mantenuta entro limiti piuttosto stretti, tipicamente tra 0,1 e 75 micron di diametro medio delle particelle.

Esempi di tali formulazioni sono descritti in WO96/11002.

Ulteriori esempi di formulazioni topiche di nimesulide sono descritte in EP 0 812 587, EP 0 880 965, WO 98/01124 ma rimane pur sempre l'esigenza di rendere disponibili formulazioni topiche di nimesulide in grado di garantire tollerabilità, biodisponibilità, stabilità e assenza di colorazione della pelle.

Si è ora trovato che è possibile ottenere formulazioni topiche, in particolare creme, aggiungendo una soluzione di nimesulide in glicerol formale a una emulsione costituita da una base grassa convenzionale e una soluzione acquosa di polimeri idrofili e stabilizzando l'emulsione ottenuta con un adatto tensioattivo.

Le composizioni dell'invenzione contengono tipicamente dal 5 al 50% in peso di glicerol formale, dallo 0,1 al 10% in peso di nimesulide, dall'1 al 5% in peso di polimero idrofilo, dal 15 al 30% in peso di base grassa, dallo 0,1 all'1% di emulsionanti tensioattivi e dal 4% all'80% circa di acqua.

411 19 43
✓

La formulazione può essere completata con appropriati conservanti, agenti sequestranti, emollienti/umettanti, profumi e altri eccipienti convenzionali.

Formulazioni preferite dell'invenzione contengono dal 10 al 30% in peso di glicerol formale e dall'2 al 5% in peso di nimesulide, la cui granulometria non è critica ai fini della presente invenzione.

Esempi di polimeri idrofili impiegabili in accordo con l'invenzione comprendono derivati della cellulosa quali idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, etilcellulosa. E' preferito in particolare l'impiego dell'idrossipropilmetilcellulosa.

La base grassa è solitamente costituita da acidi grassi $C_{12}-C_{18}$ o loro esteri, oli siliconici, di vaselina o paraffina.

Come tensioattivo/emulsionante si impiegano preferibilmente copolimeri di acido acrilico e di $C_{10}-C_{30}$ alchil acrilato, disponibili in commercio con il marchio Pemulen TR-1® e Pemulen TR-2®.

Le composizioni dell'invenzione presentano i seguenti vantaggi:

- 1) la solubilizzazione della nimesulide in glicerol formale consente di prescindere dai problemi relativi alla granulometria del principio attivo che, in seguito alla ricristallizzazione parziale nell'emulsione, dà luogo a un prodotto con caratteristiche adeguate ad assicurarne l'assorbimento cutaneo.

412 20
44
TV

- 2) il glicerol formale è ben tollerato, non provoca alcun fenomeno d'irritazione cutanea e permette di risolvere i problemi della forte colorazione gialla delle soluzioni di nimesulide;
- 3) l'emulsione dell'invenzione presenta ideali caratteristiche cosmetiche, di spalmabilità e "skin-feel";
- 4) la presenza della base grassa impedisce l'assorbimento della nimesulide negli strati più profondi del derma assicurando l'assenza di effetti sistemici indesiderati.

I seguenti Esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

Composizione quantitativa

100 grammi di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Isostearato di isostearile	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000

Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Metodo di preparazione

- A. A una miscela di oli, paraffina, isostearato di isostearile e acido linoleico, si aggiunge sotto agitazione il Pemulen e successivamente il butilidrossianisolo;
- B. l'EDTA viene aggiunto a una soluzione acquosa di idrossipropilmetilcellulosa;
- C. si riuniscono sotto agitazione le soluzioni B. e A., ottenendo un'emulsione;
- D. si scioglie la Nimesulide in glicerol formale, ottenendo una soluzione finale limpida e praticamente incolore;
- E. la soluzione D. è aggiunta sotto lenta agitazione a C.;
- F. si regola il pH della crema a 6.0 con NaOH;
- G. sempre sotto agitazione si sono aggiunti fenossietanolo e il profumo.



Lo stesso metodo è stato utilizzato per la preparazione delle composizioni riportate negli Esempi successivi.

Esempio 2

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 5,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400

72

Isostearato di isostearile	g 10,000
Acido linoleico	g 5,000
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 48,598

Esempio 3

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 1,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Isostearato di isostearile	g 10,000
Acido linoleico	g 1,000
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 56,598

415 2/3
TV A7**Esempio 4**

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 1,000
Glicerol formale	g 30,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Isostearato di isostearile	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 42,873

Esempio 5

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Ottil stearato	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000

Polietilenglicole	g 5,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 47,873

(Il polietilenglicole viene aggiunto alla fase B.).

Esempio 6

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Ottil stearato	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-2	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Esempio 7

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000

Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Isostearato di stearile	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Esempio 8

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero (Silicone SF1173)	g 7,400
Isostearato di stearile	g 10,000
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossietilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873



Esempio 9

100 g di crema contengono:

TV

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol formale	g 20,000
Otil palmitato	g 8,700
Miristil miristato	g 8,700
Acido linoleico	g 2,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Esempio 10

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Decil oleato	g 10,700
Dibutil adipato	g 6,700
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100

Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 55,598

TV 49 51

Esempio 11

100 grammi di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero	g 10,125
Isostearato di Isostearile	g 10,000
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Esempio 12

00 grammi di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero	g 7,400
Isostearato di Isostearile	g 12,725
Butilidrossianisolo	g 0,002

7V-50 2/5 52

Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873

Esempio 13

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero	g 7,400
Otil Stearato	g 12,725
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
Polietilenglicole	g 5,000
EDTA	g 0,100
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 47,873

Il Polietilenglicole viene aggiunto alla fase B., dopodiché il processo rimane invariato.

21 24 52

Esempio 14

100 g di crema contengono:

TV

NIMESULIDE	g 5,000
Glicerol Formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero	g 7,400
Isostearato di Isostearile	g 10,000
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 53,598

Il metodo di fabbricazione è il medesimo illustrato per l'esempio 1.

Esempio 15

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Olio di paraffina leggero	g 7,400
Isostearato di Isostearile	g 10,000
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100



TV 52 30 54

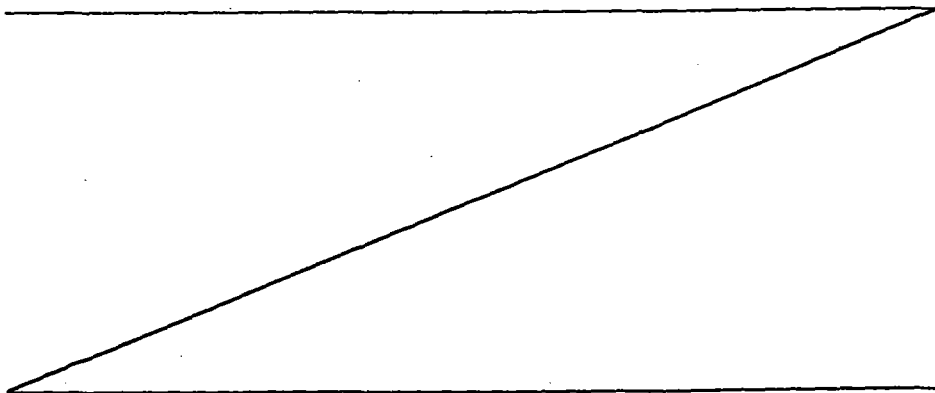
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 55,598

Il metodo di fabbricazione è sempre il medesimo.

Esempio 16

100 g di crema contengono:

NIMESULIDE	g 3,000
Glicerol Formale	g 20,000
Otil palmitato	g 10,000
Miristil miristato	g 10,125
Butilidrossianisolo	g 0,002
Pemulen TR-1	g 0,400
Idrossipropilmetilcellulosa	g 2,000
EDTA	g 0,100
Sodio Idrossido	g 0,300
Fenossietanolo	g 1,000
Profumo	g 0,200
Acqua depurata	g 52,873



53 55

Rivendicazioni

1. Composizioni topiche di nimesulide in forma di emulsione acquosa comprendenti glicerol formale, una base grassa, un polimero idrofilo e un tensioattivo-emulsionante.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in forma di crema.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il glicerol formale è presente in percentuali in peso comprese tra il 5 e il 30%.
4. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui la percentuale in peso di nimesulide è compresa tra lo 0,1 e il 10%.
5. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il polimero idrofilo è idrossipropilmetilcellulosa in percentuali in peso comprese tra l'1 e il 15%.
6. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il tensioattivo è un copolimero dell'acido acrilico e di C₁₀-C₃₀ alchil acrilato.

Milano, 16 febbraio 1999

Il Mandatario
(Vannini Torquato)

Torquato Vannini



33
54 57

Descripción de la invención industrial de título:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS QUE CONTIENEN DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO-ESTEROIDES”

en nombre: **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.**

con sede en: **Milán**

* * *

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas que contienen nimesulida.

La nimesulida, específicamente N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metano sulfonamida o 4-nitro-2-fenoximetanosulfonamida, es una droga antiinflamatoria no-esteroide conocida que ha estado disponible en el comercio durante varios años en forma de tabletas, cremas, geles, cápsulas, La nimesulida tiene gran actividad y se diferencia de otras drogas antiinflamatorias no-esteroides por su mecanismo de acción que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX2).

Sin embargo, 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.

En este caso, y a fin de asegurar las características de absorción transdérmica efectivas y de distribución satisfactorias, es fundamental que el tamaño de las partículas del ingrediente activo sea de un rango bastante estrecho, es decir que característicamente diámetro medio de las partículas será de 0,1 a 75 micrones.

En la Patente WO 96-11002 se describen ejemplos de dichas formulaciones.

Otros ejemplos de formulaciones tópicas de nimesulida se describen en las patentes europeas 0.812.587, 0.880.965 y WO 98-01124, 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.

Las composiciones de la invención contienen característicamente 5 a 50% en peso de glicerol formal, 0,1 a 10% en peso de nimesulida, 1 a 5% en peso de polímero hidrófilo, 15 a 30% en peso de base grasa, 0,1 a 1% de tensioactivos emulsionantes y aprox. 4 a 80% de agua.

La formulación puede completarse con conservantes, agentes

secuestrantes, sustancias emolientes/empapadoras, perfumes y otros excipientes convencionales.

Las formulaciones preferidas de la invención contienen 10 a 30% en peso de glicerol formal y 2 a 5% en peso de nimesulida, no siendo crítico el tamaño de sus partículas a los fines de la presente invención.

Los ejemplos de polímeros hidrófilos que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención comprenden derivados de celulosa, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, etilcelulosa. El uso de hidroxipropil metilcelulosa es particularmente preferido.

La base grasa consiste normalmente en ácidos grasos C_{12} - C_{18} o ésteres de los mismos; silicona, aceite de vaselina o parafina.

Los copolímeros de ácido acrílico/acril acrilato C_{12} - C_{18} , que se encuentran disponibles en el comercio bajo la marca Pemulen TR-1® y Pemulen TR-2® se usan preferentemente como sustancias tensioactivos/emulsionantes.

Las composiciones de la invención tienen las siguientes ventajas:

- 1) La solubilización de nimesulida en glicerol formal supera el inconveniente relacionado con el tamaño de la partícula del ingrediente activo que, después de la recristalización parcial en la emulsión, da origen a un producto de características apropiadas para su absorción por la piel.
- 2) El glicerol formal es bien tolerado, no provoca irritaciones cutaneas y resuelve el problema del intenso color amarillo de las soluciones de nimesulida.
- 3) La emulsión de la invención confiere un tacto cosméticamente óptimo y puede ser perfectamente esparcida.
- 4) La presencia de la base grasa impide que la nimesulida sea absorbida a las

capas profundas de la dermis, impidiendo así efectos sistémicos indeseables.

Los siguientes ejemplos ilustran más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

Composición cuantitativa

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10,000 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Preparación

- A. A una mezcla de aceites, parafina, isoestearil isoestearato y ácido linoleico se agrega mientras se agita, Pemulan y luego, butil hidroxianisol;
- B. Se agrega EDTA a una solución acuosa de hidroxipropil metilcelulosa.
- C. Se combinan las soluciones A y B mientras se agita para obtener una emulsión.
- D. Se disuelve la nimesulida en glicerol formal para obtener una solución final

transparente, sustancialmente incolora.

E. Se agrega la solución D a la solución C mientras se agita lentamente.

F. El pH de la crema se ajusta a 6,0 con NaOH.

G. Se agrega fenoxietanol y perfume mientras se agita.

El mismo método se usó para la preparación de las composiciones de los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 2

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	5,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10,000 g
Ácido linoleico	5,000 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	48,598 g

Ejemplo 3

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	1,000 g
Glicerol formal	20,000 g

Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10,000 g
Ácido linoleico	1,000 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	56,598 g

Ejemplo 4

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	1,000 g
Glicerol formal	30,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10,000 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g

Agua purificada	42,873 g
-----------------	----------

Ejemplo 5

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Octil estearato	10,000 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
Polietilen glicol	5,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	47,873 g

(El polietilen glicol se agrega en el paso B)

Ejemplo 6

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Octil estearato	10,00 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g

Pemulen TR-2	0,400 g
Hidroxipropil metil celulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Ejemplo 7

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Estearil isoestearato	10,00 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Ejemplo 8

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g

62 4/ 65

Aceite liviano de parafina (Silicona SF1173)	7,400 g
Estearil isoestearato	10.000 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxietilo	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Ejemplo 9

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Octil palmitato	8,700 g
Miristil miristato	8,700 g
Ácido linoleico	2,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g

63 42 06

Agua purificada	52,873 g
-----------------	----------

Ejemplo 10

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Decil oleato	10.700 g
Dibutil adipato	6,700 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	55.598 g

Ejemplo 11

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina	10,125 g
Isoestearil isoestearato	10.000 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g

Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Ejemplo 12

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina	7,400 g
Isoestearil isoestearato	12,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

Ejemplo 13

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina	7,400 g
Octil estearato	12,725 g
Butil hidroxianisol	0,002 g

65 44 68

Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
Polietilen glicol	5.000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	47,873 g

El polietilen glicol se agrega en el paso B, aunque el procedimiento sigue siendo igual.

Ejemplo 14

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	5,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10.000 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	53,598 g

El procedimiento de la preparación es igual al ilustrado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 15

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Aceite liviano de parafina	7,400 g
Isoestearil isoestearato	10,000 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g
Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	55,598 g

El procedimiento de la preparación es igual.

Ejemplo 16

100 g de crema contiene

NIMESULIDA	3,000 g
Glicerol formal	20,000 g
Octil palmitato	10,000 g
Miristil miristato	10.125 g
Butil hidroxianisol	0,002 g
Pemulen TR-1	0,400 g
Hidroxipropil metilcelulosa	2,000 g
EDTA	0,100 g

67 98 70

Hidróxido de sodio	0,300 g
Fenoxietanol	1,000 g
Perfume	0,200 g
Agua purificada	52,873 g

63 47 #

REIVINDICACIONES

1. 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.
2. Composiciones de la cláusula 1, CARACTERIZADAS PORQUE son en forma de crema.
3. Composiciones de la cláusula 1 o 2, CARACTERIZADAS PORQUE el glicerol formal se encuentra presente en un porcentaje del rango de 5 a 30% en peso.
4. Composiciones de cualquiera de las cláusulas anteriores, CARACTERIZADAS PORQUE el porcentaje de nimesulida es del rango de 0,1 a 10% en peso.
5. Composiciones de cualquiera de las cláusulas anteriores, CARACTERIZADAS PORQUE el polímero hidrófilo es hidroxipropil metilcelulosa y se encuentra presente en porcentajes del rango de 1 a 15% en peso.
6. Composiciones de cualquiera de las cláusulas anteriores, CARACTERIZADAS PORQUE el tensioactivo es un copolímero de ácido acrílico/alquil acrilato C₁₀-C₃₀.

Milán, 16 de febrero de 1999

El Mandatario
(Vannini Torquato)

69

48
72

Yo, **Cecilia Bianchetti**,

Via Goldoni 1 - 20129 MILAN (ITALIA)

declaro entender bien los idiomas español e italiano, y declaro que este texto es una traducción completa, fiel y verdadera hecha por mí misma el día 8 de marzo de 2000, de la solicitud de patente n. **MI 99 A 000300**, de título **“Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen drogas antiinflamatorias no esteroideas”**, depositada el día 16 de febrero de 2000, y aquí adjunta.

Milán, a 8 de marzo de 2000

Cecilia Bianchetti

(firma)

"OBSERVACIONES:

Se retiraron folios 73, 74 y 75 correspondientes a
el extracto para publicación, tarjetas de propietarios y
para archivo temático

202041
19 feb/02

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 76

Radicación no 00-9308

Concepto Técnico no 232

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/18 // 9/107

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

1. Modifica título inicial por el consignado en folio 26.
2. Anexa nuevo extracto para publicación (folio 73), tarjetas de propietarios (folio 74) y para el archivo temático (folio 75).

EXAMINADOR TÉCNICO

202041

Bogotá D. C., 19 feb /02

Folio 77

2020
Bogotá DC

Doctora
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderada

REFERENCIA:	Radicación No.	0-9308
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	822
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los **17 ABR. 2002**

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

Bogotá, DC, **30-09-04** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **517** de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **27-08-02**. El término hábil señalado por la ley expiró el **24-09-02** y Si ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202042

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia