

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
info@clarkemodet.com.co ; clarkemodet@clarkemodet.com.co

ASUNTO	Radicación	10 000 942	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
	Trámite	011	
	Evento	379	No. 10-000942- -00005-0000
	Actuación	519	Fecha: 2012-08-23 16:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
	Oficio		Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
	Folios	8	Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional		PCT/MX2008/00008	
		3	
Fecha de Presentación Internacional		04/Julio/2008	

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 11 a 45	06/Enero/2010
Reivindicaciones:	Folios 46 a 48	06/Enero/2010
Prioridad:	MX/a/2007/008324	06/Julio/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composición sinérgica compuesta por un agente antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT y triazolobenzodiazepinas" (modificado en el folio 79).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la combinación de una gente antidepresivo y un agente ansiolítico para el control y tratamiento de trastornos depresivos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una Expediente 10 000 942 1er Art 45

composición sinérgica de un agente antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT, que es Sertralina en una concentración de 50,0 mg a 200,0 mg y un agente ansiolítico perteneciente al grupo de las triazolobenzodiazepinas, que es Alprazolam en una concentración de 0,25 mg a 1,0 mg.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/55

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la Reivindicación 5 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no es clara cuando menciona la expresión "misma que está indicada para el control y el tratamiento de los trastornos depresivos y enfermedades relacionadas" porque indica el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar esta expresión de la Reivindicación 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Julio 06 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Artículo ¹	Emulsions	24/Enero/1984

D1 (folios 94 – 97), divulga (folio 94) la evaluación dosis-respuesta interacción entre Sertralina y Alprazolam *in vivo* por administración combinada de Sertralina y Alprazolam, dos de los medicamentos más recetados por su actividad antidepresiva y ansiolítica, respectivamente (ver folios 95 – 97)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT y un agente ansiolítico perteneciente al grupo de las triazolobenzodiazepinas, caracterizada porque el agente antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT es el principio activo: Sertralina y el agente ansiolítico perteneciente al grupo de las triazolobenzodiazepinas es el principio activo: Alprazolam, así como excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde dichos principios activos se encuentran presentes en la formulación en un rango de concentración de 50,0 mg a 200,0 mg para la Sertralina y de 0,25 mg a 1,0 mg para el Alprazolam; los cuales están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que está indicada para el control y tratamiento

¹ **HASSAN P.C. ET AL.:** 'Dose response evaluation of the interaction between sertraline and alprazolam in vivo' JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY vol. 20, no. 2, 2000, pages 150 - 158. XP008130471.
Expediente 10 000 942 1er.Art 45

de los trastornos depresivos y enfermedades relacionadas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Combinación de Sertralina 50,0 mg a 200,0 mg	Sertralina (50, 100 o 150 mg/día) (folio 94)
Alprazolam 0,25 mg a 1,0 mg	Alprazolam (1mg/oral) (folio 94)
Excipientes farmacéuticamente aceptables	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 porque divulga la combinación conjunta de sertalina 50, 100 o 150 mg/día (folio 94) y Alprazolam 1 mg/vía oral (folio 94) para el tratamiento de depresión y ansiedad respectivamente (folios 95 – 97).

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en los excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición farmacéutica propuesta.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la combinación de la composición reclamada en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con la combinación del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular la necesidad composiciones de combinaciones alternativas a las ya conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, D1 también divulga diferentes soluciones a este problema técnico, como claramente es la combinación de Sertralina (50, 100 o 150 mg/día) (folio 94) y Alprazolam (1mg/oral) (folio 94).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría algunos excipientes farmacéuticamente aceptables como una alternativa para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-5 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Hassan P.C. et al	1 – 5	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 (60) días
Expediente 10 000 942 1er Art 45

contados a partir de la fecha de 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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

~~23.03.2012~~ 23.03.2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G.
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo



**DOSE-RESPONSE EVALUATION OF THE INTERACTION BETWEEN
SERTRALINE AND ALPRAZOLAM *IN VIVO* by Paul Christopher
Hassan for the degree of Master of Science, Graduate Department of
Pharmacology, University of Toronto, 1998.**

Based on *in vitro* data showing inhibition of alprazolam metabolism by sertraline via CYP3A4, the potential for similar *in vivo* inhibition was assessed in humans. Ten healthy volunteers participated in two test sessions (placebo/alprazolam 1mg p.o.) prior to initiating sertraline treatment. Blood samples were obtained over a 32 hour period and pharmacodynamic measures (sedation, psychomotor performance, memory function) were performed over an 8 hour period. Following two weeks of daily sertraline self-administration (50,100,150mg/day), test sessions were repeated. Alprazolam concentrations (n=6,4,6 at 50,100,150mg/day sertraline, respectively) showed no significant changes based on C_{max} , T_{max} , $t_{1/2(p)}$, and $AUC_{0-\infty}$, with the exception of a reduced C_{max} in the 50mg group. Similarly, dynamic data showed no significant variations based on peak effect, T_{max} , AUC_{0-3} and AUC_{0-8} , with the exception of increased peak impairment in one measure of psychomotor performance. These findings suggest that sertraline (50-150 mg/day) does not alter single-dose kinetics or dynamics of alprazolam.

95

Fluoxetine can significantly inhibit CYP2D6, CYP3A4, and CYP2C19 without affecting CYP1A2. Sertraline and citalopram seem to have a mild to moderate inhibitory effect on CYP2D6 with little or unknown effects on other isozymes. Thus, the choice of an SSRI in the treatment of depression necessitates the consideration of many patient-specific factors and no individual SSRI is better than another in all situations.

➤ 1.2.7 SERTRALINE IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION

Based on numbers of prescriptions, some SSRIs are more widely used than others. Sertraline has become the second most frequently prescribed SSRI in both the United States and Canada (American Druggist 1996, IMS Canada 1997), second only to the original SSRI, fluoxetine. As noted, this popularity may be due to a variety of factors. In comparison to other SSRIs, the advantageous properties of sertraline include an elimination half-life of approximately one day, a linear pharmacokinetic profile over its clinical dosing range, and kinetic properties which do not significantly differ in elderly and younger patients (DeVane 1994a, Preskorn 1993, Murdoch and McTavish 1992). Furthermore, the minimum effective dose of 50 milligrams (mg) per day is sufficient to cause remission of depressive symptoms in 58-76% of responders (Thompson et al. 1993, Bennie et al. 1995). The remaining 24-42% of responders may require higher doses of 100 to 200 mg per day to obtain

96

These problems may be avoided through the use of intermediate to short acting agents such as alprazolam, lorazepam or oxazepam. The elimination half lives of these agents range from five to 20 hours and steady state concentrations may be attained rapidly with minimal accumulation following repeated dosing (Hayes and Kirkwood 1993). Of these agents, only alprazolam is metabolized through oxidation while lorazepam and oxazepam are conjugated to inactive metabolites and eliminated (Sproule et al. 1997b).

→ 1.2.10 ALPRAZOLAM IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

Among the benzodiazepines, alprazolam has consistently been one of the most frequently prescribed in Canada (IMS Canada 1997) and the most widely prescribed in the United States since 1988 (Shader and Greenblatt 1993, American Druggist 1996). Alprazolam is indicated in the management of both generalized anxiety disorder and panic disorder, with recommended doses ranging from 0.25 to 3 mg per day for generalized anxiety and from 1 to 10 mg per day (average dose: 5-6 mg/day) for panic disorder (Upjohn 1995). Following a 1 mg oral dose, peak plasma concentrations of 12 to 22 ng/ml (average: 17 ng/ml) are achieved within 0.7 to 1.8 hours (average: 1.3 hours), with an elimination half-life of 9 to 16 hours (average: 11 hours) (Greenblatt and Wright 1993). Because of its relatively short half-life alprazolam is less likely, as

1.3 RATIONALE FOR HYPOTHESIS AND OBJECTIVE OF STUDY:
THE POTENTIAL INTERACTION BETWEEN SERTRALINE AND
ALPRAZOLAM

97

Clinically, due to the high rate of comorbidity between major depression and anxiety disorders, many patients receive combination antidepressant-anxiolytic pharmacotherapy. In fact, Mellinger et al. (1984) found that 18% of long-term anxiolytic users (at least 1 year) reported use of an antidepressant within the past 12 months. Thus, given that sertraline and alprazolam are among the most widely prescribed antidepressants and anxiolytics, respectively, their potential for concomitant administration in patients with comorbid anxiety and depression is high.

In any combination therapy, the potential for drug-drug interactions exists. Of particular importance to the potential interaction between sertraline and alprazolam is the fact that alprazolam metabolism is catalyzed almost exclusively by the cytochrome P450 enzyme CYP3A4 (von Moltke et al. 1993, Venkatakrishnan et al. 1998). As noted, metabolism through CYP3A4 may be inhibited by a variety of compounds and *in vitro* evidence from human, monkey, rat, and mouse liver microsomal preparations has shown that both sertraline and its metabolite possess the ability to inhibit alprazolam metabolism (sertraline $K_i = 23.8 \mu\text{M}$, desmethylertraline $K_i = 20.4 \mu\text{M}$) (Figure 1) (von Moltke et al. 1994b, von Moltke et al. 1995a, von Moltke et al. 1995b, Preskorn 1996b). Thus, in