



No. 09-149219-00005-0000

Fecha: 2011-09-12 14:36:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 45

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2426

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

Re: Expediente No. 09.149.219
Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10277 notificado por fijación en lista el 24 de junio de 2011 mediante el cual se nos comunica que la oposición presentada por LAFRANCOL reúne los requisitos formales exigidos por la ley al memento de su presentación, nos permitimos manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de cuatro (4) reivindicaciones, dado que la antigua reivindicación 5 que hacía referencia al uso, ya no hace parte de la materia reclamada en la presente solicitud.

2. PRETENSIONES DE LAS OPOSICIONES:

Nos oponemos a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, como se demuestra más adelante, la invención presentada por mis mandantes es una invención patentable a la luz de la Decisión 486 y cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

Como primera medida, respetuosamente nos permitimos decir ante ese Despacho que consideramos que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición que nos ocupa, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o bien se encuentre comercializando las sustancias y composiciones farmacéuticas materia de la presente invención, ni en forma individual o bien en forma combinada como es el caso de nuestra invención.

Como segundo aspecto, atentamente nos permitimos manifestar que del análisis de la oposición presentada por el Laboratorio Franco Colombiano S.A. LAFRANCOL S. A., no se desprende **NINGUN ARGUMENTO MOTIVADO Y FUNDAMENTADO** en contra de la combinación materia de la presente invención.

De hecho, el afirmar que la combinación materia de la presente invención no cumple con los requisitos de patentabilidad por el hecho de que sus componentes sean conocidos *per se* en el estado del arte resulta ser irrelevante, dado que el opositor no manifiesta porque ha concluido que la invención carecería de los requisitos de patentabilidad. Es más, debe resultar claro que su argumentación se encuentra basada únicamente en el hecho de que los activos materia de la presente invención son activos que actualmente son de dominio público.

En ese orden de ideas, es importante hacer énfasis sobre el hecho que la materia de la presente invención NO VERSA SOBRE LOS ACTIVOS ACTUANDO POR SEPARADO o EN FORMA INDIVIDUAL, es el caso que la combinación de ambos activos dan lugar a un PRODUCTO NUEVO, el cual tiene efectos diferentes respecto a los activos ya conocidos, es decir, se reivindica un **producto completamente nuevo**, el cual cumple con los requisitos de patentabilidad, y por lo tanto tendrá derecho a la obtención de un título patentario que le otorgue el beneficio de exclusividad.

La novedad de la invención deberá analizarse respecto AL TODO de la invención y no sobre cada una de sus partes. Entre los requisitos indispensables para que una invención pueda ser considerada como objeto de protección por medio de patente, en primer lugar, está su novedad, que significa que una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, es decir que no está contenida, no está incluida, o no forma parte del estado de la técnica.

A este respecto, cabe señalar que el opositor menciona ciertas patentes, publicadas en Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Alemania, las cuales **no muestran la combinación específica** que se reclama en la presente invención, por lo cual no puede verse afectada la NOVEDAD de la misma.

Es de hacer notar que la novedad se formula desde el punto de vista negativo en relación al «estado de la técnica». Cabe indicar que este concepto comprende el conjunto de conocimientos tecnológicos que hayan sido accesibles al público antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Por lo que se considera que toda invención, deja de ser nueva si ha sido accesible al público por cualquier medio, sin que tenga relevancia el lugar en el que se ha producido, ni el número de personas a las que ha alcanzado dicha accesibilidad.

Al comprender comúnmente toda invención varios componentes, la novedad en cada uno de ellos **NO ES UN REQUISITO INDISPENSABLE** ya que

pueden ser conocidos individualmente en el estado de la técnica, por lo que se exige que sea su combinación la que dé lugar **A UN PRODUCTO DESCONOCIDO ANTERIORMENTE**. Al respecto la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un **PRODUCTO** desconocido anteriormente.

En efecto ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la materia prima para desarrollar un nuevo producto.

Ahora bien, las reivindicaciones precisan la novedad y altura inventiva del producto que se busca proteger con la patente. De la lectura del capítulo reivindicatorio de nuestra solicitud podemos ver que NINGUNA DE LAS REIVINDICACIONES versa sobre los activos Paroxetina o Alprazolam en forma aislada.

En el caso de la presente invención, nos permitimos señalar que la misma consiste en la combinación sinérgica de un agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como Paroxetina y de un agente del grupo de las triazolobenzodiazepinas, tal como el Alprazolam, los cuales al ser administrados en una sola unidad de dosificación por vía oral, da lugar a un producto totalmente desconocido hasta antes de nuestra invención, el cual presenta un efecto mejorado con respecto a la actuación de ambos activos cuando se administran de forma aislada.

En claro contraste, el opositor solo argumenta y prueba que los activos Paroxetina y Alprazolam eran conocidos en forma individual, sin que dicha información tenga relación alguna con nuestra invención que consiste en un PRODUCTO NUEVO con efectos mejorados.

Por lo tanto, se concluye que el Opositor **NO APORTA NINGUN DOCUMENTO O PRUEBA QUE EVIDENCIE** la falta de novedad o actividad inventiva de nuestra invención. Por lo tanto consideramos que dicha oposición es infundada y temeraria, incumpliendo con lo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 del Tribunal Andino.

En relación con la altura inventiva, nos permitimos decir que la misma se define como la ausencia de obviedad en la invención para una persona del oficio normalmente versada en la materia y el hecho de no derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Ahora bien, el opositor argumenta que la presente invención no tiene nivel inventivo, es decir, que no implica un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento, presupone que la invención, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica,

debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, LO QUE NO IMPIDE QUE SE ALCANCE LA REGLA TÉCNICA PROPUESTA UTILIZAR ACTIVOS YA CONOCIDOS en el área técnica correspondiente.

A efecto de proporcionar pruebas adicionales en cuanto al efecto sinérgico inesperado de las composiciones reclamadas en la solicitud en estudio, el cual evidencia una mejora en la actuación de ambos activos en conjunto cuando se compara con su actuación de manera aislada e independiente, atentamente se adjunta al presente memorial, el **Anexo Único** que muestra los resultados del estudio preclínico titulado:

“Interacción sinérgica de la combinación de Paroxetina y Alprazolam por vía oral en la rata en el modelo experimental de depresión (nado forzado) y en el modelo experimental de ansiedad (laberinto elevado en cruz)”

En dichos estudios se determinó que la combinación de Paroxetina con Alprazolam potencia el efecto antidepresivo y ansiolítico por el método isobolográfico, en el modelo de nado forzado y el laberinto en cruz elevado.

Como resultados en dichos estudios tenemos lo siguiente:

1.- Efecto antidepresivo de la combinación de paroxetina-alprazolam en la prueba de nado forzado.

Los resultados del estudio muestran que la combinación de paroxetina y alprazolam presenta un **efecto sinérgico** en la potenciación del efecto antidepresivo, disminuyendo el porcentaje de tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado. El alprazolam tiene efecto en el sistema gabaérgico, el GABA posee funciones fisiológicas y metabólicas en el SNC, reduciendo los niveles de diferentes neurotransmisores en el cerebro, como adrenalina, noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina, implicados en procesos depresivos.

2.- Efecto ansiolítico de la combinación de paroxetina-alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.

La combinación de paroxetina-alprazolam presenta sinergia, potenciando el efecto ansiolítico en el laberinto elevado en cruz, incrementando el porcentaje de tiempo en las áreas abiertas en relación al presentado con la administración de alprazolam en forma individual. Por otra parte, la microinyección de la paroxetina en la amígdala basolateral o corteza cingulada, redujo el comportamiento relacionado con ansiedad. Los sistemas serotoninérgico y gabaérgico están involucrados en la neurobiología de la ansiedad.

Diversos estudios demostraron que los inhibidores de la recaptura de serotonina ISRS y los ansiolíticos poseían un efecto similar en la prueba de 4 planchas (FPT), es un modelo de ansiedad el cual no tan solo detecta el efecto ansiolítico de las benzodiacepinas sino también el efecto antidepresivo de otras drogas (Ripoll N. et al., 2006), en dosis que no modificaron la actividad locomotora

espontánea. Este efecto parece ser mediado por la activación de 5-HT (2A) y los receptores postsinápticos. El objetivo del estudio fue analizar la implicación de GABA en el sistema de ansiolíticos -como el de la actividad en la FPT (Massé F. et. al., 2007). Por otro lado, en otros estudios clínicos se reveló que la paroxetina y fluoxetina son igualmente eficaces tanto como antidepresivos como ansiolíticos.

Sin embargo, la paroxetina determina una mejoría más rápida de los trastornos de ansiedad y agitación (G. Chounard et. al., 1999). En otros estudios clínicos se demostró que paroxetina es extremadamente eficaz en el tratamiento de trastornos por ansiedad social y fobia social presentando, además, una elevada tolerancia (D. Baldwin, J. Bobes, 1999).

3.- Análisis isobolográfico de la combinación de paroxetina y alprazolam.

Para probar el efecto de la combinación de paroxetina y alprazolam se realizaron curvas dosis respuesta en el modelo de nadó forzado y laberinto elevado en cruz, respectivamente, y posteriormente, se hizo el análisis isobolográfico como si se tratara del mismo modelo. A continuación se analizaron las combinaciones en cada uno de los modelos anteriormente mencionados, presentando efecto sinérgico de potenciación en cada uno de ellos. Esto es una variación en el modelo de isobologramas, ya que generalmente se utiliza el mismo modelo aunque puede buscarse la interacción de las drogas mediante la administración por vías diferentes (Raffa, R. B., 2000).

Por lo anterior se concluye que la combinación Paroxetina + Alprazolam es sinérgica y por lo tanto se evidencia que la combinación objeto de nuestra invención **MEJORA** lo conocido en el estado de la técnica dando lugar a un PRODUCTO NUEVO, diferente a cada uno de sus componentes en forma aislada, por lo que cumple con el requisito de NOVEDAD.

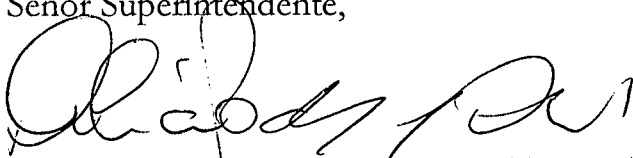
Asimismo, resulta claro que la invención en estudio mejora y aporta un conocimiento técnico nuevo: la sinergia existente entre Paroxetina y Alprazolam, conocimiento que fue necesario alcanzar una vez analizado e investigado, es decir después de una etapa inventiva, por lo tanto, se cumple con el requisito de NIVEL INVENTIVO, y, como consecuencia, contrario a lo manifestado por el opositor, nuestra invención SI cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la ley.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al

examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”,* respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

NRM

Anexo Único

Resultados del estudio preclínico titulado: “Interacción sinérgica de la combinación de Paroxetina y Alprazolam por vía oral en la rata en el modelo experimental de depresión (nado forzado) y en el modelo experimental de ansiedad (laberinto elevado en cruz)”



INTERACCION SINERGICA DE LA COMBINACIÓN DE PAROXETINA Y ALPRAZOLAM POR VIA ORAL EN LA RATA EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE DEPRESION (NADO FORZADO) Y EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE ANSIEDAD (LABERINTO ELEVADO EN CRUZ).

Colaboradores:

M. C. Flavio Terán Rosales

M C. G. Larissa Herrera Rodríguez.

MC. J. Fortino Chávez Carbajal

DC Jorge E. Herrera Abarca.

INDICE

- 1.0. Antecedentes.
- 1.1. Depresión.
 - 1.1.1. Causas.
 - 1.1.2. Clasificación de los estados depresivos.
 - 1.1.3. Clasificación actual.
 - 1.1.4. Identificación de los signos y síntomas de la depresión.
 - 1.1.5. Manifestaciones diversas.
- 1.2. Ansiedad.
 - 1.2.1. Tratamiento.
- 1.3. Sistema circadiano y ritmos biológicos.
 - 1.3.1. Cronobiología de la ansiedad.
 - 1.3.2. Cronobiología de la depresión unipolar.
- 1.4. Combinación de fármacos.
- 1.5. Paroxetina.
- 1.6. Alprazolam.
- 2.0. Objetivo general.
- 2.1. Estrategias.
- 3.0. Material y métodos.
 - 3.1. Materiales.
 - 3.1.1. Fármacos.
 - 3.1.2. Diluyentes.
 - 3.2. Metodología.
 - 3.2.1. Acciones.
 - 3.2.2. Animales.
 - 3.2.3. Prueba de nado forzado.
 - 3.2.4. El modelo del nado forzado.
 - 3.2.5. Laberinto en cruz.
 - 3.2.6. Análisis isobolográfico.
 - 3.3. Secuencia experimental.
- 4.0. Análisis de los datos y estadística.
- 5.0. Resultados.
- Bibliografía.

1.0. ANTECEDENTES.

La depresión o la ansiedad son desórdenes clínicos frecuentes en la población general y existe una interacción entre depresión y ansiedad; hallazgos que las investigaciones intentan explicar. En este caso, se detecta la presencia de síntomas ansiosos y depresivos mezclados en mayor o menor grado en un mismo paciente. Esto se considera el concepto de espectro continuo. Al cual se le denomina síndrome neurótico que incluye pacientes con ansiedad y depresión asociados con ambos trastornos.

La existencia neurobiológica de esta relación apoya la idea de que pudiesen compartir un mismo desequilibrio neuroquímico. (Fernández V. J. 2002)

1.1. DEPRESIÓN.

La depresión es un sentimiento de tristeza intenso, puede producirse tras una pérdida reciente u otro hecho. Pero es desproporcionado con respecto a la magnitud del acontecimiento y persiste más allá de un período justificado.

Después de la ansiedad, la depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente. Se estima que un 10 por ciento de la gente que consulta a un médico pensando que tiene un problema físico tiene en realidad una depresión. La depresión comienza habitualmente entre los 20 y los 50 años de edad, aunque los nacidos en las últimas décadas del siglo veinte parecen tener una incidencia mayor de depresión que las generaciones anteriores, encontrando además, que la población infantil también la presenta. Sobre todo la población más susceptible es la juvenil en etapa escolar.

Un episodio de depresión persiste por lo general de 6 a 9 meses, pero en el 15 a 20 por ciento de los pacientes dura 2 años o más. Los episodios generalmente tienden a recurrir varias veces a lo largo de la vida.

1.1.1. Causas.

Las causas de la depresión no se conocen por completo. Existe un número de factores que pueden predisponer a una persona a sufrir depresión más que



otra, como la predisposición familiar (factores hereditarios), los efectos secundarios de algunos tratamientos, una personalidad introvertida y sucesos emocionalmente desagradables, particularmente los que implican una pérdida. La depresión también puede surgir o empeorar sin ningún acontecimiento vital estresante.

Las mujeres son más propensas a la depresión que los hombres, aunque las razones no son totalmente claras. Los estudios psicológicos demuestran que las mujeres tienden a responder a la adversidad encerrándose en sí mismas y autoculpándose, mientras que los varones tienden a negar la adversidad y a dedicarse de lleno a diversas actividades. En cuanto a los factores biológicos, los más implicados son los factores hormonales. Los cambios en los valores hormonales, que pueden provocar cambios de humor justo antes de la menstruación (tensión premenstrual) y después del parto (depresión posparto), pueden tener algún papel en las mujeres. En las que han sufrido depresiones, pueden ocurrir cambios hormonales similares tras el uso de anticonceptivos orales. La función tiroidea anormal, que es bastante frecuente en las mujeres, puede constituir otro factor.

1.1.2. Clasificación de los estados depresivos.

Los estados depresivos no son una entidad monolítica invariable. Si se aceptan las clasificaciones que se han hecho hasta el presente, se verá que han sido descritos más de cien tipos depresivos que se suponen distintos unos de otros. Esta abundancia puede confundir.

1.1.3. Clasificación actual.

En esta se hace mayor hincapié en saber si el síndrome depresivo está o no relacionado con otras entidades y si cumple o no ciertos requisitos, como síntomas, signos, gravedad y tiempo de solución.

Depresiones secundarias. Son las relacionadas con otras enfermedades médicas o psiquiátricas. Es indispensable identificar el trastorno original que las provocó.

Son secundarias en relación con otras alteraciones psiquiátricas, como son:

- La esquizofrenia, tras la remisión del episodio agudo o en algunas manifestaciones de la esquizofrenia que se caracterizan por una actitud clínica negativa.
- Los estados de ansiedad aguda o generalizada que se vuelve crónica con el tiempo y no se resuelve. Por ejemplo: Los alcohólicos y otros adictos, al retirárseles el tóxico que les causa dependencia secundaria en relación con otras alteraciones médicas.

Depresiones primarias: Son las que no están ligadas a otro tipo de enfermedad médica o psiquiátrica. Aparecen de manera autónoma o una vez que se producen los desencadenamientos antes descritos. Las subdivisiones son de acuerdo con su sintomatología y su gravedad.

-Depresiones primarias unipolares. Se presentan en fases. Cuando no se remedian, a los intervalos de normalidad siguen fases depresivas. Tanto la duración de la fase como el tiempo que transcurre entre una y otra varían de un individuo a otro. En algunas el episodio dura solo unas semanas; en otras se vuelve crónico con el paso de los años. Suelen aparecer a partir de los treinta años de edad, pero desaparecen con un tratamiento adecuado.

-Depresiones primarias bipolares. Las fases depresivas se alternan con intervalos de normalidad, pero también con episodios maníacos. La manía es otra cara de la moneda de la depresión, los pacientes se muestran eufóricos, expresivos, son imperativos, se entregan a la verborrea, padecen insomnio, hacen gastos excesivos, se comprometen a hacer tareas irrealizables y se muestran irascibles cuando se les lleva la contraria. En casos graves pueden llegar a la agitación, a las ideas delirantes o a las alucinaciones.

1.1.4. Identificación de los signos y síntomas de la depresión.

Estado de ánimo. Este se encuentra bajo, el enfermo puede darse cuenta de esto, aunque es frecuente que los familiares cercanos, lo hayan notado. El paciente es visto como más callado, distante, serio, aislado o irritable. Esto último puede ser un dato significativo del cambio en el carácter del paciente. Estar poco tolerante y sentir que solo a él le ocurren todas las cosas malas o que es él quien

las provoca. El estado de ánimo puede variar a lo largo del día. El paciente deprimido nota que hay una parte del día en que se siente más triste, por ejemplo la mañana, y conforme pasa el día, va sintiéndose mejor. Puede haber llanto, con frecuencia, puede presentarse al recordar experiencias negativas en la vida reciente o remota.

Pérdida del interés por situaciones o actividades que antes le producían placer. Es otra manifestación cardinal de la depresión. El paciente ya no se interesa por las actividades que antes le gustaba realizar, como ir al cine, salir con amigos, oír música, leer o acudir a su propio trabajo. Esto puede deberse a que ya no disfruta el efectuar esas actividades o a que ya se le dificultan. El pedirle a los deprimidos que «le echen ganas»; «Que no se den por vencidos»; «Que se esfuerce y socialice», es solicitarle que vaya a contractarse y a sentirse peor.

Sentimientos de culpa. Este tipo de síntoma es muy frecuente en el deprimido. Ellos pueden pensar que están deprimidos por cosas o situaciones que hicieron o dejaron de hacer en el pasado. Aun más pueden llegar a sentir que el estar deprimido es una forma de castigo, y que están expiando sus culpas a través de su enfermedad. Finalmente en algunas formas de depresión psicótica, el enfermo puede tener ideas delirantes.

Ideación suicida. Los enfermos con depresión se suicidan con una alta frecuencia. El médico puede tener miedo de preguntar respecto a esto, porque puede suponer que el enfermo no ha pensado en eso, o por lo menos no ha pensado en eso formalmente, y que al hacer semiología en esta área, puede «despertar» la ideación suicida. Pero el enfermo ya lo ha pensado y es más, él desea que se le interrogue al respecto, porque desea y necesita que lo ayuden a no llevar a cabo este tipo de ideas.

Disminución de energía. Se describe como gran dificultad para moverse, para arreglarse, asearse, para iniciar labores mínimas, o que requiere de un gran esfuerzo para llevarlas a cabo. Aquí hay que evaluar qué cosas ya no puede hacer el paciente, y esto va desde que requiere un gran esfuerzo para trabajar, hasta dejar de trabajar y estar únicamente acostado o en una posición fija todo el tiempo. Los enfermos pueden llegar a un tipo de estupor que dificulta mucho la

entrevista clínica, con una gran lentitud para responder o solo lo hacen con movimientos de cabeza. El mutismo o estupor del deprimido se diferencia de la catatonía, que también es un tipo de inmovilidad, en que en esta última el enfermo presenta un síndrome esquizofrénico, con rigidez muscular y estupor mental, a veces acompañado de una gran excitación.

Agitación psicomotriz y ansiedad psíquica. Estas son dos manifestaciones que se pueden presentar en depresiones en donde hay un componente sintomático ansioso importante. El sujeto se comporta de manera inquieta, juega con los cabellos, se seca las manos, se levanta y sienta, etc. Además el paciente puede referir que se siente «nervioso», agitado, que no puede estar tranquilo, que se está preocupando mucho por cosas pequeñas que antes no le preocupaban. Reporta además malestares físicos. Es común que el paciente con depresión presente una serie de malestares poco sistematizados, pero que pueden ser severos, como son: cefalea, dispepsias, boca seca, náusea, suspiros excesivos, sensación de respiraciones que no son suficientes, malestares musculares, etc.

Alteraciones gastrointestinales y pérdida de peso. Es frecuente que los pacientes con depresión presenten baja en su apetito, con una disminución significativa de su peso corporal. Una pérdida de peso de más de 5 kg. sin dieta deberá ser estudiada, descartando problemas médicos, trastornos de la alimentación, sobre todo si la paciente es mujer (v.g. anorexia o bulimia), y dietas. Por otro lado, algunos pacientes con depresión pueden aumentar de peso, esto se ve más frecuentemente en los enfermos con sueño excesivo, apetencia por alimentos ricos en carbohidratos e inhibición psicomotriz. A este cuadro se le denomina: depresión afectiva estacional, porque es común que con esas características clínicas, se presente con más frecuencia en el invierno. También se le ha llamado depresión atípica.

Disminución del deseo sexual. Hay baja en el deseo sexual (libido), o disfunción eréctil en el hombre y anorgasmia en la mujer.

1.1.5. Manifestaciones diversas.

Estas pueden ser de tipo hipocondríaco, estar buscando explicaciones en el funcionamiento de sus diferentes órganos y sistemas, acudir más frecuentemente al médico con dolencias poco sistematizadas. También pueden haber datos obsesivo-compulsivos, es decir, el paciente tiene pensamientos repetitivos que no puede apartar de su cabeza, y que son reconocidos como absurdos y la repetición de actos motores o rituales, varias veces, para estar seguro de que se hacían y estaban bien hechos. En el primer caso son ideas parásitas que no se van de la cabeza y que pueden generar ansiedad a los pacientes. En el segundo, el paciente tiene que estar revisando cosas y situaciones para estar seguro de que las puertas y ventanas estén bien cerradas, o repetir operaciones varias veces para estar seguro de que están hechas (como el aseado).

1.2. ANSIEDAD.

La ansiedad es un mecanismo adaptativo natural que permite ponernos en alerta ante sucesos comprometidos. En realidad, un cierto grado de ansiedad proporciona un componente adecuado de precaución en situaciones peligrosas. Una ansiedad moderada puede ayudarnos a mantenernos concentrados y afrontar los retos que tenemos por delante. En ocasiones, sin embargo, el sistema de respuesta a la ansiedad se desborda y funciona incorrectamente y de forma desproporcionada. (Riveros M, et. al., 2007). Se convierte en un problema emocional desagradable que tiene una causa menos clara y a menudo se acompaña de cambios fisiológicos y del comportamiento.

La ansiedad es una respuesta al estrés, Una teoría sostiene que la ansiedad puede también ser una reacción a impulsos reprimidos, agresivos o sexuales, que amenazan con desbordar las defensas psicológicas que normalmente los mantienen bajo control. Por lo tanto, la ansiedad indica la presencia de un conflicto psicológico.

La capacidad de soportar la ansiedad varía según las personas y puede ser difícil determinar cuándo se trata de una ansiedad anormal. Sin embargo, cuando

la ansiedad se presenta en momentos inadecuados o es tan intensa y duradera que interfiere con las actividades normales de la persona, entonces se le considera como un trastorno. La ansiedad puede ser tan estresante e interferir tanto con la vida de una persona que puede conducir a la depresión. Algunas personas tienen un trastorno por ansiedad y una depresión al mismo tiempo. Otras desarrollan primero una depresión y luego un trastorno por ansiedad.

El nivel de ansiedad de una persona experimenta cambios apropiados e imperceptibles a lo largo de un espectro de estados de conciencia desde el sueño hasta la vigilia, pasando por la ansiedad y el miedo y así sucesivamente. La ansiedad puede aparecer súbitamente, como el pánico, o gradualmente a lo largo de minutos, horas o días. La duración de la ansiedad puede ser muy variable, desde unos pocos segundos hasta varios años. Su intensidad puede ir desde una angustia apenas perceptible hasta un pánico establecido.

Más frecuente es el trastorno psiquiátrico. El diagnóstico de un trastorno por ansiedad se basa fundamentalmente en sus síntomas. Sin embargo, los síntomas de ciertas enfermedades (por ejemplo, una glándula tiroides hiperactiva) o por el uso de fármacos recetados por el médico (corticosteroides) o el abuso de drogas (cocaína) pueden ser idénticos a los síntomas de ansiedad. Una historia familiar de ansiedad puede ayudar al médico a establecer el diagnóstico, ya que tanto la predisposición a una ansiedad específica como la predisposición general a la ansiedad tienen a menudo carácter hereditario.

1.2.1 Tratamiento.

Los fármacos ansiolíticos como las benzodiacepinas (BZP) son habituales; sin embargo, debido a que el uso prolongado de BZP puede crear dependencia, si se decide su interrupción, debe reducirse escalonadamente y no de forma brusca. El alivio que proporcionan las BZP compensa generalmente algunos ligeros efectos secundarios.

La buspirona es otro fármaco eficaz para muchas personas con ansiedad generalizada. Su uso parece no acarrear dependencia física. Sin embargo, la

bupirona puede tardar dos semanas o más en hacer efecto, en contraste con las BZP, que comienzan a actuar en el plazo de unos minutos.

La terapia de comportamiento no suele ser generalmente beneficiosa porque no existen claras situaciones que desencadenen la ansiedad. Las técnicas de relajación y de biorretroacción pueden ayudar.

La ansiedad generalizada puede estar asociada con conflictos psicológicos subyacentes. Estos conflictos suelen relacionarse con inseguridad y actitudes autocríticas que son autodestructivas. Para algunas personas, la psicoterapia puede ser eficaz para ayudar a comprender y a resolver conflictos psicológicos internos.

Es importante realizar un diagnóstico correcto, debido a que los tratamientos difieren de un tipo de ansiedad a otro. Según el tipo, la terapia del comportamiento, los fármacos o la psicoterapia, solos o en combinaciones apropiadas, pueden aliviar significativamente el sufrimiento y la disfunción de la mayor parte de los pacientes.

1.3. SISTEMA CIRCADIANO Y RITMOS BIOLÓGICOS.

La mayoría de los procesos fisiológicos y conductuales en los seres vivos oscilan periódicamente a lo largo del día. Estas oscilaciones poseen un periodo endógeno cercano a las 24 horas, de allí que se les conozca como ritmos "circadianos" (es decir, cercano, pero no exactamente, de un día). La expresión de estos ritmos resulta de la interacción de un sistema cerebral particular (el sistema circadiano) con las señales del medio ambiente, que ajustan el período de estos ritmos a exactamente 24 h. El sistema circadiano de los mamíferos consta de cuatro elementos: un marcapasos o reloj central, ubicado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ), un conjunto de sistemas efectores necesarios para la expresión de los ritmos y controlados por los NSQ, una ruta de entrada (el tracto retinohipotalámico por el cual el ciclo luz-oscuridad sincroniza a los NSQ) y rutas de entrada no fótica a los NSQ, que también participan en la sincronización del reloj. El período, la fase, la amplitud y la capacidad de ser

"puestos en hora" caracterizan a los ritmos biológicos y constituyen las propiedades básicas del reloj.

1.3.1. Cronobiología de la ansiedad.

La presencia de patrones de oscilación diarios anormales caracterizan a muchas enfermedades afectivas, bajo la forma de una aparición rítmica de los síntomas y de variaciones diarias en la función de neurotransmisores involucrados. Un ejemplo está dado por el trastorno de ansiedad: se han descrito fluctuaciones diarias en los síntomas de ataques de pánico y en la ansiedad así como en pacientes con patologías asociadas (generalmente depresión uni o bipolar). El sistema γ -aminobutírico gabaérgico central juega un rol fundamental en los mecanismos vinculados con la ansiedad. Asimismo, la vinculación entre el GABA y el sistema circadiano está ampliamente documentada: cada neurona de los NSQ contiene GABA, por lo que el GABA es considerado el transmisor circadiano de mayor gravitación. Estudios previos han señalado que la actividad Gabaérgica central varía en función del horario, con máximos nocturnos en número y afinidad de los receptores para GABA tipo A y en el contenido y velocidad del recambio de GABA. Además, se demostró que los efectos de la melatonina, algunos neuroesteroides y de las BZP, que afectan parámetros neuroquímicos y conductuales ligados a la actividad Gabaérgica central y a la ansiedad, varían en función del ciclo luz-oscuridad.

1.3.2. Cronobiología de la depresión unipolar.

En la depresión mayor o unipolar son frecuentes las alteraciones en la ritmicidad circadiana, incluyendo alteraciones del ciclo sueño-vigilia (latencia de REM disminuida, despertar temprano y disminución del sueño total), del ritmo de temperatura corporal (avance de fase y posible desincronización respecto del ciclo sueño-vigilia) y de distintos ritmos hormonales (disminución de la amplitud y avance de fase del ritmo de cortisol, melatonina, prolactina y TSH). Este cuadro sugiere la existencia de una pérdida de potencia (amplitud) del oscilador central. Los mecanismos que median estos cambios son desconocidos; puede

hipotetizarse que, o bien los circuitos internos de los NSQ están alterados, o el problema está en la incapacidad del reloj para responder apropiadamente a los sincronizadores externos, siendo el más importante de ellos el ciclo luz-oscuridad. Estas hipótesis se conocen como “hipótesis circadianas de la depresión”.

La participación de la serotonina (5-HT) en la depresión y la ansiedad es de importancia. Una “hipótesis monoaminérgica de la depresión” propone que la enfermedad se asocia con disminución de la actividad sináptica de los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, o de ambos, aunque con predominancia del serotoninérgico. La evidencia más fuerte en este sentido es la reversión de los síntomas luego del tratamiento con antidepresivos, siendo las drogas inhibidoras de la recaptación de serotonina (5-HT) las clínicamente más eficaces. La 5-HT juega, además, un papel importante en el sistema circadiano, ya que una de las aferencias más conspicuas a los NSQ es la inervación serotoninérgica a partir de los núcleos del rafé medio. La 5-HT participa en la regulación de la actividad del NSQ modulando tanto la acción de estímulos afóticos como fóticos.

1.4. COMBINACIÓN DE FÁRMACOS.

Datos clínicos y experimentales soportan el potencial de combinar antidepresivos-ansiolíticos (Paroxetina-Ondansetron), antidepresivos o ansiolíticos combinados con otros analgésicos, como los antiinflamatorios no esteroideos AINES (Ibuprofeno-Alprazolam) (Goyal R., 2007). Estas combinaciones han demostrado eficacia analgésica y un menor perfil de efectos adversos que cualquiera de los fármacos administrados por separado. Combinar fármacos que actúan a diferentes niveles con distintos mecanismos farmacológicos de acción, puede proporcionar beneficios potenciales como:

- Aumentar la eficacia a través de la interacción sinérgica.
- Disminuir la dosis del fármaco.
- Disminuir los efectos adversos.
- Prevenir la tolerancia al antidepresivo, dadas las múltiples vías involucradas en la percepción de la depresión.

La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana del Dolor han recomendado la combinación terapéutica.

Así, disminuyendo las dosis de antidepresivos o ansiolíticos, si estos son sinérgicos, se logrará una mejor tolerancia por parte del paciente. Cuando dos drogas se administran juntas, sus efectos pueden ser:

- a) Aditivos, que corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada una de ellos en forma individual.
- b) Subaditivo, también llamado antagónico y que corresponde a un efecto menor que la simple suma de los efectos de cada agente por separado.
- c) Sinérgico o Supraaditivo, que es un efecto mayor que la suma de los efectos separados de cada fármaco.

Es evidente que asociar drogas que produzcan sinergismo o potenciación, mejor que simple aditividad, presenta un más promisorio uso en el tratamiento del padecimiento y a ello se agrega que normalmente sinergismo con un ajuste de dosis, va acompañado con significativa disminución de las reacciones adversas.

La exploración de la combinación de fármacos que al ser aplicados conjuntamente produzcan una interacción sinérgica es de alto interés en Farmacología. El estudio de la interacción antidepresiva y ansiolítica no ha sido muy extenso, encontrándose estudios que expresan la interacción entre Paroxetina y Pindolol, Paroxetina y Ondansetron en ratones. Efecto sinérgico se ha demostrado entre Ciproheptadina-Alprazolam, Clonazepam-Alprazolam en humanos. Por ello en el presente trabajo se evaluará la interacción entre Paroxetina y Alprazolam, en un modelo de depresión (nado forzado), y de ansiedad (laberinto en cruz) experimental en ratón utilizando el método isobolográfico para encontrar la mejor combinación de estos fármacos.

1.5. PAROXETINA.

Acción terapéutica: Antidepresivo. La paroxetina es el clorhidrato de (-) *trans* 5-(4-p-fluorofenil-3-piperidilmetoxi-1,3-benzodioxol, sustancia sólida, cristalina, de color blanco, inestable a la luz. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl$ con un peso molecular de 365.8 g/mol.

La Paroxetina que es el fármaco más potente del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina, no inducen desensibilización de los autoreceptores serotoninérgicos, pero facilitan la neurotransmisión serotoninérgica mediante sensibilización de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos (Ayuso, 1993).

Indicaciones terapéuticas: Para el tratamiento de diversos tipos de depresión, incluyendo depresión reactiva y grave. Depresión asociada a ansiedad y para el tratamiento de los ataques de pánico con o sin agorafobia y de los trastornos obsesivos compulsivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, embarazo y lactancia, niños menores de 14 años, administración simultánea con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

Precauciones generales: Como la mayoría de los antidepresivos, no debe ser usado en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o en las semanas de terminado el tratamiento con IMAOs. Posteriormente el tratamiento debe ser iniciado cuidadosamente y la dosis incrementada gradualmente hasta alcanzar una respuesta óptima. Los IMAOs no deberán ser utilizados dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de la terapia con paroxetina.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Aunque los estudios no han demostrado ningún efecto teratogénico o embriotóxico selectivo, no se ha establecido la seguridad de paroxetina en mujeres embarazadas, por lo que no se debe administrar durante el embarazo o la lactancia, a menos que el beneficio supere el riesgo.

Reacciones secundarias y adversas: Por lo general los efectos adversos de paroxetina son de naturaleza leve y no modifican la calidad de vida del paciente. Los efectos adversos más comunes asociados con el uso de paroxetina y que no se observaron con la misma incidencia en los pacientes tratados con placebo fueron: náusea, somnolencia, sudoración, temblor, astenia, sequedad de boca y disfunción sexual.

La experiencia clínica ha demostrado que la administración de paroxetina no está relacionada con taquicardia o hipotensión postural y muestra poca incidencia de sequedad de boca, estreñimiento y somnolencia.

Interacciones medicamentosas y de otro género: La absorción y la farmacocinética no son afectadas por alimentos o antiácidos. Al igual que con otros inhibidores de la recaptura de serotonina (5-HT), estudios en animales indican que puede presentarse una interacción entre paroxetina y triptófano, dando como resultado el "síndrome de serotonina" que se traduce en una combinación de agitación, insomnio y síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea. Al igual que los demás inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, paroxetina inhibe la enzima hepática citocromo P-450 y esto puede aumentar los niveles en plasma de algunos medicamentos coadministrados y que son metabolizados también por estas enzimas. Cuando paroxetina se va a administrar con un medicamento inhibidor de estas enzimas, es conveniente reducir la dosis de paroxetina al límite inferior del margen terapéutico. No se considera necesario un ajuste inicial de la dosis de paroxetina cuando se va a administrar con un inductor enzimático.

Cualquier ajuste de la dosis debe basarse en la respuesta clínica (tolerabilidad y eficacia). Aunque no incrementa las alteraciones de la destreza mental y motora causada por el alcohol, no se recomienda administrar simultáneamente paroxetina y alcohol en los pacientes deprimidos. La experiencia en un grupo de sujetos sanos ha demostrado que no incrementa la sedación y la somnolencia asociadas con haloperidol, aminobarbitona y oxazepam, cuando se administran en combinación.

Al igual que otros inhibidores de la recaptura de 5-HT, estudios en animales indican que puede presentarse una interacción entre paroxetina y los inhibidores de monoaminoxidasa (MAO), por lo que, como la mayoría de los antidepresivos, paroxetina no debe utilizarse con inhibidores de la MAO ni dentro de un periodo de dos semanas después de haber terminado el tratamiento con estos últimos. Posteriormente, el tratamiento debe iniciarse con cautela y la dosis debe incrementarse gradualmente hasta que se alcance una respuesta óptima. Los inhibidores de la MAO no deben administrarse dentro de un periodo de dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con paroxetina.

La experiencia clínica de administración concomitante de paroxetina y litio es limitada, por lo que debe realizarse con precaución. Al igual que con otros antidepresivos, la coadministración de paroxetina y fenitoína está relacionada con una disminución de las concentraciones plasmáticas de los fármacos coadministrados y un aumento de los efectos adversos. La coadministración de paroxetina con otros anticonvulsivos también puede estar asociada con un aumento de la incidencia de los efectos adversos. Datos preliminares sugieren que puede haber interacción farmacodinámica entre la paroxetina y warfarina, que puede aumentar el riesgo de hemorragias sin que se reflejen cambios en los tiempos de protrombina; por lo tanto, paroxetina debe administrarse con mucha precaución en pacientes que toman anticoagulantes orales.

Precauciones especiales: En enfermedades cardiovasculares, un beneficio importante es que no produce cambios clínicamente significativos en la presión arterial, frecuencia cardíaca y el electrocardiograma (ECG). No obstante, es necesario tomar las precauciones habituales en pacientes con cardiopatías.

Epilepsia: Al igual que otros antidepresivos debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

Convulsiones: La incidencia global de ataques convulsivos es menor al 0.1% en pacientes tratados con paroxetina. El medicamento debe interrumpirse si el paciente desarrolla ataques convulsivos.

Terapia convulsiva (TEC): Existe poca experiencia clínica de la administración concomitante de la paroxetina con TEC.

1.6. ALPRAZOLAM.

Acción terapéutica: Ansiolítico.

Indicaciones: Alprazolam está indicado en el tratamiento de los trastornos por ansiedad generalizada (DSM-IV). La ansiedad asociada con depresión también responde a alprazolam. Asimismo, alprazolam está indicado para el tratamiento del Trastorno de angustia (Ataque de pánico) con o sin agorafobia.

Acción farmacológica: El alprazolam es una triazolobenzodiazepina de vida media intermedia. Es un agonista directo de los receptores benzodiazepínicos asociados al complejo-receptor GABA-A. Su mecanismo de acción exacto se desconoce. Todas las benzodiazepinas causan clínicamente, diversos grados de inhibición de las actividades del SNC dosis dependiente, variando desde una leve disminución de la ejecución hasta la hipnosis, por aumento o facilitación de la acción inhibitoria del GABA.

Farmacocinética: El alprazolam se absorbe en forma completa después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas pico se obtienen 1 a 2 horas después de la dosis. Su vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 11,2 horas en los adultos sanos (rango 6,3 a 26,9 h.) y de 16,2 horas en ancianos sanos. Su eliminación se realiza por biotransformación hepática mediante reacciones oxidativas y glucuronización. El CYP3A4 podría mediar la oxidación de alprazolam. Sus dos principales metabolitos son alfa-hidroxi-alprazolam, que tiene la mitad de la actividad de alprazolam, y una benzofenona inactiva. Durante dosis repetidas, su acumulación es mínima. La concentración plasmática estable se alcanza a los pocos días de comenzado el tratamiento. Al finalizar el mismo, las concentraciones plasmáticas son subclínicas a las 24 horas y desaparecen en 4 ó menos días. El alprazolam y sus metabolitos se eliminan principalmente con la orina. *In vitro*, el alprazolam se une en un 80% a las proteínas séricas humanas (principalmente a las albúminas). El alcohol, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal modifican la farmacocinética del alprazolam. También se registraron cambios en los pacientes seniles, los obesos,

los pacientes alcohólicos con enfermedad hepática, en quienes se registró un alargamiento de la vida media promedio de alprazolam.

Posología y forma de administración: La dosis óptima de alprazolam se ajusta a la sintomatología del paciente y a la respuesta obtenida. Si fuere necesario, se puede aumentar gradualmente la dosis inicial con relación a la tolerabilidad.

Tratamiento de Trastorno de ansiedad generalizada: La dosis usual inicial es de 0,25 a 0,5 mg tres veces por día, dosis que puede ser aumentada/reducida hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo, incrementando de 0,5 mg por día, con intervalos de 3 a 4 días. La dosis máxima diaria para el tratamiento de la ansiedad generalizada es de 4 mg por día.

Tratamiento del Trastorno de angustia (Ataque de pánico) con o sin agorafobia: Comenzar el tratamiento con dosis de 0,5 mg tres veces por día, pudiendo incrementarse a razón de 1 mg por día cada 3 ó 4 días. Se aconsejan dosis mayores a 4 mg para permitir la expresión del efecto farmacodinámico total del alprazolam. La dosis media habitual es de 5 a 6 mg por día, distribuidos en tres tomas iguales. Ocasionalmente, algunos pacientes necesitan 10 mg diarios.

Dosificación en poblaciones especiales: En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en pacientes con enfermedades debilitantes, la dosis usual inicial es de 0,25 mg de 2 a 3 veces por día. Esta dosis puede incrementarse gradualmente si es necesario y si es bien tolerada. Los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos de las BZP. Si ocurren efectos adversos durante la dosis inicial, ésta debe ser disminuida.

Reducción de la dosis o discontinuación: Las reducciones de la medicación o la interrupción del tratamiento deben hacerse gradualmente, reduciendo la dosis diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días. En algunos pacientes puede ser necesario hacerlo más lentamente aún.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida con alprazolam u otras BZP o a cualquiera de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma.

2.0. OBJETIVO GENERAL.

Determinar si la combinación de Paroxetina con Alprazolam potencia el efecto antidepresivo y ansiolítico por el método isobolográfico, en el modelo de nado forzado y el laberinto en cruz elevado.

2.1. Estrategias:

- Realizar curvas dosis respuesta de Paroxetina y Alprazolam de manera individual en el modelo que corresponda.
- Realizar la combinación de estos fármacos, a dosis crecientes y por el método isobolográfico.
- Calcular la dosis efectiva del 30% del efecto máximo (DE_{30}) para cada fármaco expresado en forma individual por medio de regresión lineal.

3.0. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Materiales.

Cantidad (piezas)

- 6 Cilindros de plexiglass de 30 cm de altura por 20 cm de diámetro.
- 2 Laberinto en cruz elevado.
- 2 Termómetro calibrado (-10 a 100°C).
- 250 Ratón macho ICR de 20 a 30 g. (distribuida por Harlan México, S.A. de C.V.)

3.1.1. Fármacos.

Paroxetina

Alprazolam

Ambos proporcionado por RIMSA

3.1.2. Diluyentes.

Solución salina fisiológica al 0.9%, carboximetil celulosa al 2.0% y dimetilsulfóxido al 0.05%.

3.2. Metodología.

3.2.1. Acciones.

- Realizar curva dosis respuesta de paroxetina en el modelo de nado forzado.
- Realizar curva dosis respuesta de alprazolam en el modelo de laberinto en cruz.
- Establecer la DE apropiada para la combinación: por medio de regresión lineal.
- Curva dosis respuesta para determinar la sinergia de la combinación de Paroxetina-Alprazolam en el modelo de nado forzado.
- Curva dosis respuesta para determinar la sinergia de la combinación de Paroxetina-Alprazolam en el modelo del laberinto en cruz.

3.2.2 Animales.

Se utilizaron ratones ICR macho, de 6 a 8 semanas de edad con un peso de 20-30 gramos. Con ciclos de luz oscuridad 12/12 y temperatura de 22 a 25°C. Los ratones tuvieron libre acceso a alimento y agua antes de los experimentos. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo a las Guías sobre Aspectos Éticos para la Investigación de Dolor Experimental en Animales (IASP, 1983). Cada ratón se utilizó solamente una vez y se sacrificaron en una cámara saturada con CO₂.

3.2.3. Modelos experimentales.

Modelar un fenómeno biológico significa reducirlo a sus características más relevantes, con una consistencia estadística adecuada de modo que sea fácilmente abordable con la metodología de investigación disponible. A pesar de sus obvias limitaciones, los modelos animales en Psiquiatría constituyen una interfase de utilidad con las Neurociencias. Por una parte, son el canal más importante para que los desarrollos terapéuticos farmacológicos se incorporen dentro de la perspectiva clínica; por otra, los modelos animales aportan información sobre el fundamento psicobiológico de las patologías psiquiátricas.

3.2.4. El modelo del nado forzado.

Propuesto por Porsolt en 1987 y modificado por Detke en 1995, es uno de los más ampliamente utilizados por su valor predictivo, ya que posee una alta capacidad

para detectar actividad antidepresiva en un gran número de sustancias. Sin embargo, tiene algunas limitaciones ya que pueden llegar a presentarse falsos positivos. El instrumento que se utiliza para el ensayo con ratones consiste en un cilindro de 35 cm de altura por 24 cm de diámetro, que contiene una columna de agua de 15 cm, a una temperatura de 22 a 25°C. La duración de la prueba es de 5 minutos y se registra el tiempo de latencia, el cual corresponde al tiempo de nado del animal; el tiempo de nado total, desde el momento en que se le coloca sobre la superficie del agua hasta que se queda inmóvil; y **tiempo de inmovilidad**. Se considera inmovilidad cuando el animal realiza apenas los movimientos mínimos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua. Un aumento en el tiempo de latencia y una disminución en el tiempo de inmovilidad de los animales son indicativos de actividad antidepresiva (Paola C et. al., Sep. 1999).

La inmovilidad, que es la variable de análisis, será evaluada basándose en cuatro variables que se definen a continuación:

- Número de períodos de inmovilidad, que se definirá como aquellos episodios en los que el animal se encuentre en la conducta de inmovilidad.
- Duración total de inmovilidad, que se definirá como la suma del tiempo de los episodios de inmovilidad durante la sesión.
- Duración promedio del período de inmovilidad, que se definirá como el cociente de la duración total de la inmovilidad dividido entre el número de periodos de inmovilidad.
- Latencia del primer período de inmovilidad, que se definirá como el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba hasta el primer periodo de inmovilidad (Manual de prácticas de laboratorio).

Por otro lado también se consideraran el (nado) número de veces que cruce el cilindro, así como el tiempo que emplee en ello.

También el número de ocasiones que desee salir (escalada) y el tiempo empleado.

3.2.5. Laberinto en cruz.

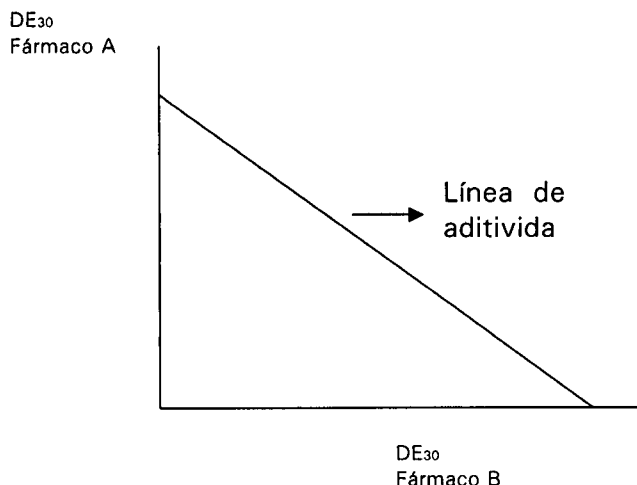
Uno de los modelos más utilizados para determinar posible actividad ansiolítica es el *laberinto en cruz elevado*. Consiste en una plataforma elevada a 37,5 cm del piso que posee cuatro brazos de 30 x 5 cm, 2 de los brazos son abiertos y opuestos entre sí y los otros dos son cerrados, estos brazos están conectados por una zona central de 5 x 5 cm. Las paredes de los brazos cerrados están confeccionadas en acrílico transparente de 21 cm, mientras que en los brazos abiertos sólo hay un delgado borde de 0,25 cm para tratar de impedir que el ratón se caiga del laberinto. El laberinto debe estar ubicado en un cuarto que se ilumine de igual forma tanto las áreas abiertas como las cerradas.

Se coloca al animal en el centro de la plataforma mirando hacia uno de los brazos cerrados y su comportamiento se observa durante 5 min. Se registra el número de veces que el animal ingresa a las zonas abiertas y a las zonas cerradas, esto es cuando el ratón coloque totalmente su cuerpo en alguna de las zonas, al igual que el tiempo de permanencia en éstas. **Un aumento en la frecuencia y tiempo de permanencia en las zonas abiertas es indicativo de efecto ansiolítico** (Ariza, et. al. 2007) (Alicia AW, et. al. 2007). También se consideraran en esta prueba los siguientes parámetros:

- tiempo de duración y número de veces que el ratón oculta entre sus extremidades su cabeza.
- tiempo de duración y número de veces que permanece en estado de estiramiento (relajado).

3.2.6. Análisis isobolográfico.

Para la evaluación de las interacciones entre paroxetina y alprazolam se empleó el método isobolográfico modificado. El isobograma es un método gráfico descrito por Tallarida que se construye ubicando en ambos ejes coordinados los datos de las dosis efectivas DE (por ejemplo, DE₃₀) de cada fármaco, uno en cada eje. Al unir ambos puntos obtenemos la línea de aditividad, que ayudará a establecer el tipo de interacción de ambas drogas en el estudio.

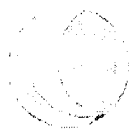


Para la obtención de las DE_{30} de cada fármaco se construyeron curvas dosis respuestas con un mínimo de 6 animales por cada una de al menos 4 dosis. Las dosis que producen un 30% del efecto máximo (DE_{30}) se calculan mediante análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados de la curva dosis-respuesta. Las interacciones entre los diferentes fármacos, se efectuó coadministrando i.p. la Paroxetina y el Alprazolam en animales. Antes de la prueba los fármacos se encontraban diluidos y/o mezclados para su administración i.p. Para cada mezcla de fármaco se determinó la dosis que produce un 30% del efecto máximo (DE_{30}), mediante análisis de regresión lineal de las curvas logaritmo dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la simple adición de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE_{30} \text{ aditividad teórica} = DE_{30} \text{ fármaco 1} / (P1 + R \times P2)$$

Donde R es la relación de potencia entre los fármacos 1 y 2 administradas por si solas; P1 es la proporción del fármaco 1 en la mezcla; y P2 es la proporción del fármaco 2 en la mezcla.

De la curva dosis-respuesta de la combinación se obtiene la DE_{30} experimental que se ubica sobre un sistema de coordenadas cartesianas que contienen la línea que conecta la DE_{30} del fármaco 1 en la abscisa, con la DE_{30} del fármaco 2 en la ordenada (línea de aditividad simple). La región del gráfico donde se ubica el valor experimental en relación al valor teórico determina el tipo de interacción. Si el valor



se ubica bajo la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales de los fármacos); si se ubica próximo a la línea de aditividad y no estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de simple aditividad (efecto igual a la suma de los efectos de cada uno de los fármacos). Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica. Al mismo tiempo, el programa calcula el índice de interacción (I.I.) entre fármacos, que se obtiene de la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{30} \text{ experimental} / DE_{30} \text{ teórica}$$

Este índice cuando es menor que 1.0 corresponde a una interacción sinérgica; que al resultar igual a 1.0 es la interacción aditiva y que al ser mayor que 1.0, es antagónica.

El método modificado, también por Tallarida, incluye en uno de los ejes una dosis arbitraria, de preferencia baja, del compuesto que en teoría no es activo en el modelo, y con ella realizar la curva dosis-respuesta para determinar la interacción. En este caso se utilizó la DE_{30} detectada para paroxetina en el modelo de nado forzado y la de alprazolam en el modelo del laberinto elevado. Con estos datos se construyeron las curvas dosis respuesta de las combinaciones en ambos modelos para determinar el tipo de interacción.

3.3. Secuencia experimental.

Doce horas antes de iniciar los experimentos se suspendió el alimento, pero se mantuvo libre acceso de agua. Se realizaron curvas dosis respuesta a dosis crecientes de paroxetina y alprazolam en el modelo correspondiente, administrando el fármaco 60 minutos antes de cada prueba a las siguientes dosis:

a) Paroxetina: 1.77, 3.16, 5.78 y 10 mg/kg, i.p.

b) Alprazolam: 0.125, 0.250, 0.375 y 0.5 mg/kg, i.p.

Con un volumen de 1 mL/100 g de peso corporal (Richa Goyal, Kumar Anil, 2007. Patrick N. Pallier, 2007)

4.0. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y ESTADÍSTICA.

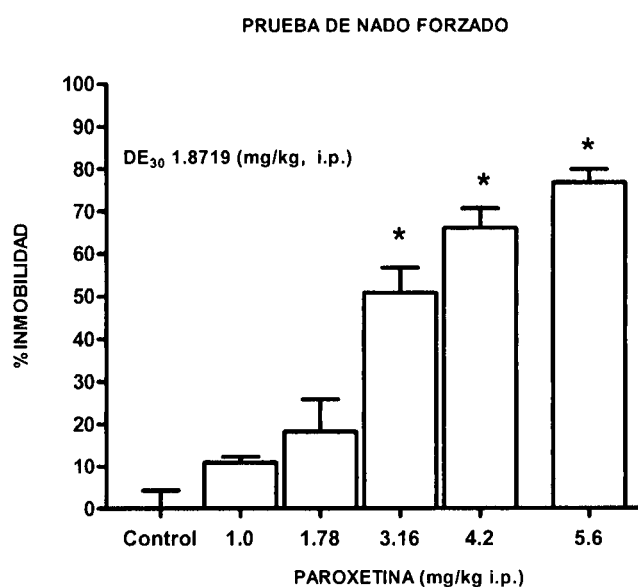
Los resultados son expresados como el promedio $\pm$ error estándar (e.e.) de al menos 6 ratones por grupo. Se realizaron curvas al modelo a emplear (nado forzado, laberinto en cruz elevado) en función del tiempo. Los resultados se evaluaron por análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey, los resultados con una $P < 0.05$ se consideraron significativos.

5.0. RESULTADOS.

La inyección intraperitoneal de paroxetina revirtió la conducta de inmovilidad característica en la prueba de nado forzado de manera dosis dependiente, al igual que la administración de alprazolam produjo un efecto ansiolítico incrementando el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado de manera dependiente de la dosis.

5.1. Efecto de la administración intraperitoneal de paroxetina en la prueba de nado forzado.

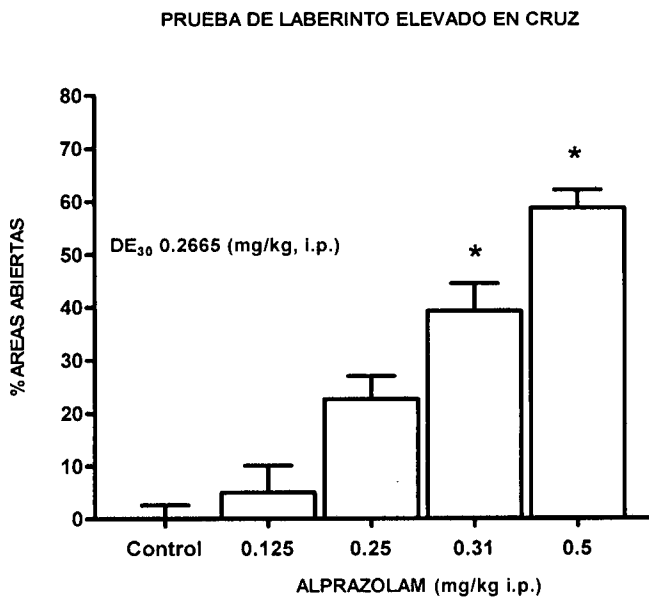
La administración de paroxetina por vía intraperitoneal redujo de manera dependiente de la dosis el porcentaje (%) de tiempo de inmovilidad, alcanzando diferencia significativa a 3.16 mg/kg, i.p., y un efecto máximo antidepressivo a 5.6 mg/kg, i.p. del 75%. La DE_{30} es de 1.872 mg/kg, i.p.



Efecto antidepresivo de la administración intraperitoneal de dosis crecientes paroxetina, en la prueba de nado forzado, expresado como el % de inmovilidad. Los ratones recibieron la paroxetina como pretratamiento 60 minutos antes de la prueba de nado forzado. Los datos son el promedio de ratones(n = 8) ± e.e.
*Significativamente diferente del grupo control con dimetil sulfoxido al 0.5% (p<0.05). La diferencia fue determinada por análisis de varianza de una cola (ANOVA), seguido por la prueba de Tukey.

5.2. Efecto de la administración de alprazolam incremento el tiempo en las áreas abiertas del laberinto en cruz.

La administración de alprazolam por vía intraperitoneal incrementó el porcentaje (%) de tiempo del ratón en las áreas abiertas de manera dependiente de la dosis, alcanzando diferencia significativa a 3.1 mg/kg, i.p., y un efecto máximo ansiolítico a 17.7 mg/kg, i.p., cercano al 57%. La DE₃₀ es de 0.2665 mg/kg, i.p.



Efecto ansiolítico de la administración intraperitoneal de dosis crecientes alprazolam, en el laberinto en cruz, expresado como el % de tiempo en las áreas abiertas. Los ratones recibieron alprazolam como pretratamiento 60 minutos antes de la prueba de laberinto en cruz. Los datos son el promedio de ratas (n = 8) ± e.e.
*Significativamente diferente del grupo control con dimetil sulfoxido al 0.5% (p<0.05). La diferencia fue determinada por análisis de varianza de una cola (ANOVA), seguido por la prueba de Tukey.

5.3. DE₃₀ estimadas después de la administración intraperitoneal de paroxetina y alprazolam en la prueba de nado forzado.

La DE₃₀ y sus respectivos errores estándar que se estimaron a partir de las curvas dosis/% efecto que se obtuvieron después de la administración intraperitoneal de paroxetina y alprazolam.

FÁRMACO	DE ₃₀ (mg/Kg, i.p.)	e.e. DE ₃₀
Paroxetina	1.8719	0.2060
Alprazolam	0.2665	0.0218

5.4. Efecto de la coadministración intraperitoneal de paroxetina-alprazolam en la prueba de nado forzado.

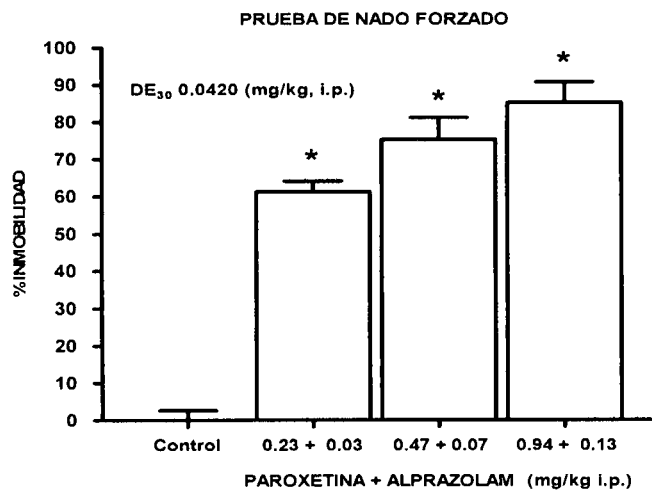
Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de paroxetina-alprazolam a partir de los valores de las DE₃₀ de ambos fármacos.

Paroxetina en la combinación (mg/Kg, i.p.)	Alprazolam en la combinación (mg/Kg, i.p.)	Dosis total en la combinación (mg/Kg, i.p.)
0.23	0.03	0.27
0.47	0.06	0.53
0.94	0.13	1.07

Dosis diseñadas para el estudio de la interacción de paroxetina-alprazolam.

5.5. Efecto de la administración de alprazolam incremento el tiempo en las áreas abiertas del laberinto en cruz.

La coadministración de paroxetina-alprazolam por vía intraperitoneal redujo de manera dependiente de la dosis el tiempo de inmovilidad, alcanzando diferencia significativa a 0.27 mg/kg i.p., y un efecto máximo ansiolítico a una dosis total de 1.07 mg/kg i.p., correspondiente al 82% y una DE₃₀ de 0.0420 mg/kg, i.p.



Efecto antidepresivo de la administración intraperitoneal de dosis crecientes paroxetina-alprazolam, en la prueba de nado forzado, expresado como el % de tiempo de inmovilidad. Los ratones recibieron paroxetina-alprazolam como pretratamiento 60 minutos antes de la prueba de nado forzado. Los datos son el promedio de ratones(n = 8) ± e.e. *Significativamente diferente del grupo control con dimetil sulfoxido al 0.5% (p<0.05). La diferencia fue determinada por análisis de varianza de una cola (ANOVA), seguido por la prueba de Tukey.

5.6. Análisis isoblográfico de la administración intraperitoneal de paroxetina–alprazolam en la prueba de nado forzado.

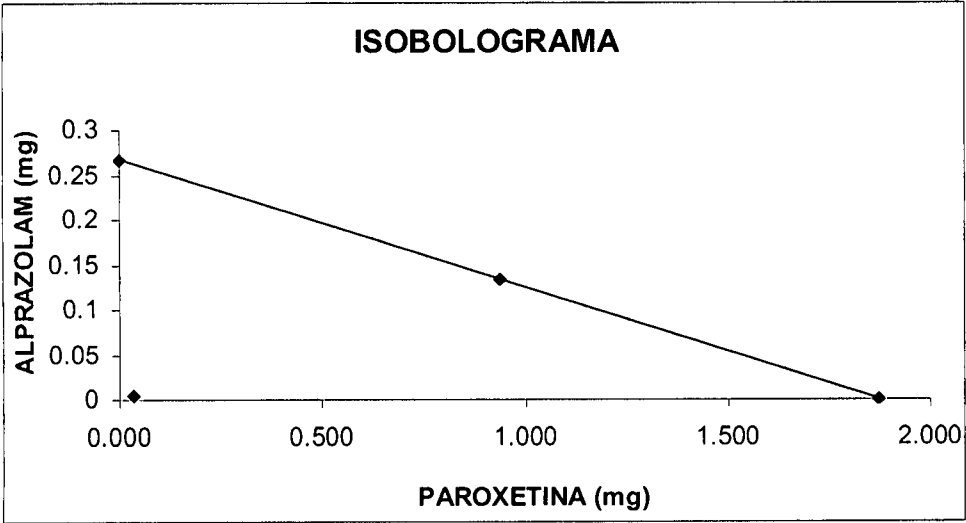
El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración intraperitoneal de paroxetina-alprazolam en el modelo de nado forzado establecen la existencia de interacción sinérgica entre ambos fármacos.

5.7. Análisis estadístico de la combinación de paroxetina –alprazolam en la prueba de nado forzado.

Análisis estadístico de la coadministración de la mezcla de paroxetina-alprazolam.

DE ₃₀ (mg/Kg, i.p.) en la combinación experimental	DE ₃₀ (mg/Kg, i.p.) en la combinación teórica	Índice de interacción
0.042 ± 0.011	1.07 ± 0.104	0.039 ± 0.011

5.8. Isoblograma de la combinación de paroxetina-alprazolam en la prueba de nado forzado.



5.9. Efecto de la coadministración oral de paroxetina alprazolam en la prueba de laberinto elevado en cruz.

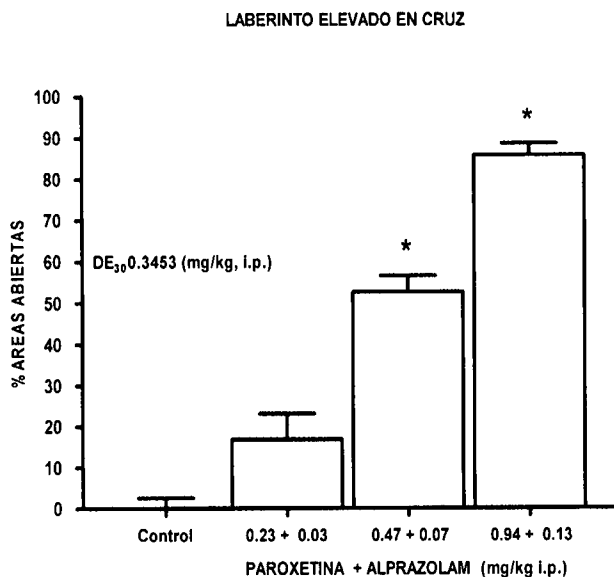
Combinaciones diseñadas para el estudio de la interacción de paroxetina alprazolam a partir de los valores de las DE₃₀ de ambos fármacos.

Paroxetina en la combinación (mg/Kg, i.p.)	Alprazolam en la combinación (mg/Kg, i.p.)	Dosis total en la combinación (mg/Kg, i.p.)
0.23	0.03	0.27
0.47	0.07	0.53
0.94	0.13	1.07

Dosis diseñadas para el estudio de la interacción de paroxetina-alprazolam.

5.10. Efecto de la administración de alprazolam incremento el tiempo en las áreas abiertas del laberinto en cruz.

La coadministración de paroxetina-alprazolam por vía intraperitoneal incremento el tiempo en las áreas abiertas de manera dependiente de la dosis , alcanzando diferencia significativa a 0.27 mg/kg, i.p., y un efecto máximo de permanencia en áreas abiertas a una dosis total de 1.07 mg/kg, i.p., correspondiente al 82%.



% de efecto en las áreas abiertas de la administración intraperitoneal de dosis crecientes paroxetina-alprazolam, en la prueba del laberinto elevado en cruz, expresado como el % de tiempo en las áreas abiertas. Los ratones recibieron paroxetina-alprazolam como pretratamiento 60 minutos antes de la prueba. Los datos son el promedio de ratones (n = 8) ± e.e. *Significativamente diferente del grupo control con dimetil sulfoxido al 0.5% (p<0.05). La diferencia fue determinada por análisis de varianza de una cola (ANOVA), seguido por la prueba de Tukey.

5.11. Análisis isoblográfico de la administración intraperitoneal de paroxetina–alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.

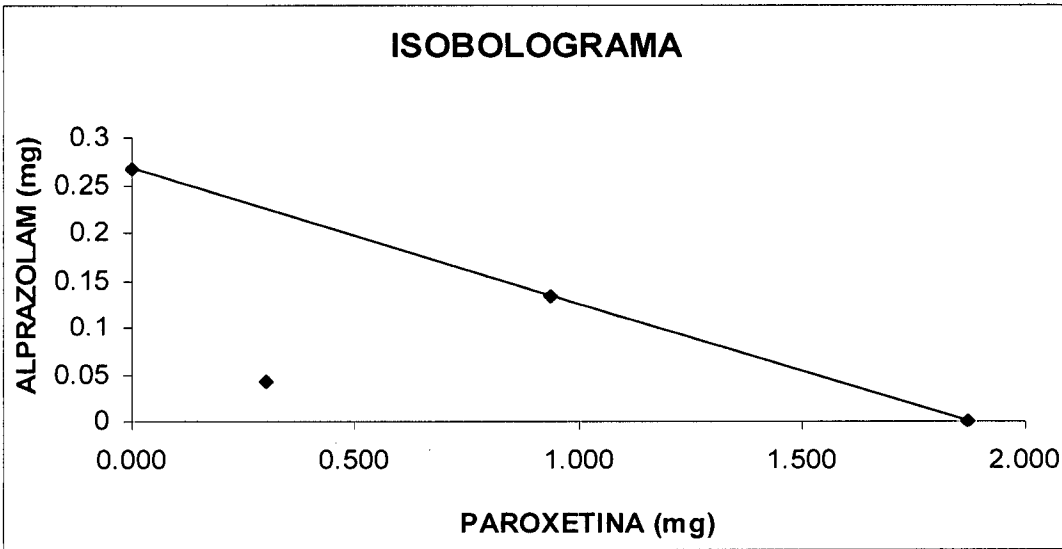
El análisis estadístico y el isoblograma de la coadministración intraperitoneal de paroxetina-alprazolam en el modelo de laberinto elevado en cruz establece una interacción sinérgica entre ambos fármacos.

5.12. Análisis estadístico de la administración intraperitoneal de paroxetina–alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.

Análisis estadístico de la coadministración de la mezcla de paroxetina–alprazolam.

DE ₃₀ (mg/Kg, i.p.) en la combinación experimental	DE ₃₀ (mg/Kg, i.p.) en la combinación teórica	Índice de interacción
0.345 ± 0.005	1.07 ± 0.104	0.322 ± 0.031

5.13. Isobolograma de la administración intraperitoneal de paroxetina–alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.



6.0. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

6.1. Efecto de la administración intraperitoneal en la prueba de nado forzado de paroxetina.

Paroxetina presenta un efecto antidepresivo dependiente de la dosis.

6.2. Efecto de la administración intraperitoneal de alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.

El alprazolam presenta un efecto ansiolítico en la prueba del laberinto elevado en cruz, observando que el porcentaje de tiempo en las áreas abiertas se incrementa de manera dependiente de la dosis.

6.3. Efecto antidepresivo de la combinación de paroxetina-alprazolam en la prueba de nado forzado.

Los resultados del estudio muestran que la combinación de paroxetina y alprazolam presenta un efecto sinérgico en la potenciación del efecto antidepresivo, disminuyendo el porcentaje de tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado. El alprazolam tiene efecto en el sistema gabaérgico, el GABA posee funciones fisiológicas y metabólicas en el SNC, reduciendo los niveles de diferentes neurotransmisores en el cerebro, como adrenalina, noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina, implicados en procesos depresivos.

6.4. Efecto ansiolítico de la combinación de paroxetina-alprazolam en la prueba del laberinto elevado en cruz.

La combinación de paroxetina-alprazolam presenta sinergia, potenciando el efecto ansiolítico en el laberinto elevado en cruz, incrementando el porcentaje de tiempo en las áreas abiertas en relación al presentado con la administración de alprazolam en forma individual. Por otra parte, la microinyección de la paroxetina en la amígdala basolateral o corteza cingulada redujo el comportamiento relacionado con ansiedad. Los sistemas serotoninérgico y gabaérgico están involucrados en la neurobiología de la ansiedad. Diversos estudios demostraron que los inhibidores de la recaptura de serotonina ISRS y los ansiolíticos poseían un efecto similar en la prueba de 4 planchas (FPT), es un modelo de ansiedad el cual no tan solo detecta el efecto ansiolítico de las benzodiacepinas sino también el efecto antidepresivo de otras drogas (Ripoll N. et al., 2006), en dosis que no modificaron la actividad locomotora espontánea. Este efecto parece ser mediado por la activación de 5-HT (2A) y los receptores postsinápticos. El objetivo del

estudio fue analizar la implicación de GABA en el sistema de ansiolíticos -como el de la actividad en la FPT (Massé F. et. al., 2007). Por otro lado, en otros estudios clínicos se reveló que la paroxetina y fluoxetina son igualmente eficaces tanto como antidepresivos como ansiolíticos. Sin embargo, la paroxetina determina una mejoría más rápida de los trastornos de ansiedad y agitación (G. Chounard et. al., 1999). En otros estudios clínicos demostraron que paroxetina es extremadamente eficaz en el tratamiento de trastornos por ansiedad social y fobia social presentando, además, una elevada tolerancia (D. Baldwin, J. Bobes, 1999).

6.5. Análisis isobolográfico de la combinación de paroxetina y alprazolam.

Para probar el efecto de la combinación de paroxetina y alprazolam se realizaron curvas dosis respuesta en el modelo de nado forzado y laberinto elevado en cruz, respectivamente, y posteriormente, se hizo el análisis isobolográfico como si se tratara del mismo modelo. A continuación se analizaron las combinaciones en cada uno de los modelos anteriormente mencionados, presentando efecto sinérgico de potenciación en cada uno de ellos. Esto es una variación en el modelo de isobogramas, ya que generalmente se utiliza el mismo modelo aunque puede buscarse la interacción de las drogas mediante la administración por vías diferentes (Raffa, R. B., 2000).

CONCLUSION.

La combinación Paroxetina + Alprazolam es sinérgica en los modelos experimentales de ansiedad y de depresión en la rata.

7.0. Bibliografía.

Alicia A Walf & Cheryl A Frye. 2007. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents nature protocols. Vol. 2, No. 2. 322-328.

Ayuso, J.L.: Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, Rev. Fármaco. Clin. Exp., N° especial, 61-62, 1993.

D. Baldwin, J. Bobes, D.J. Stein, I. Schwachter, M. Foure. 1999. Paroxetina en el tratamiento de la ansiedad social/fobia social. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Paroxetine Study Group Br J Psychiatry, 175: 120-126.

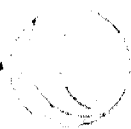
Fernández V. J.; Depresión con Ansiedad; Salud Global; Año 11, numero 3, 2002.

G. Chounard, B. Saxena, M.C. Belanger, A. Ravindran, D. Bakish, L. Belauclair, P. Morris, N.P. Vasaun Nair, R. Manchanda, R. Remick, M.C. O'Neill. 1999. Estudio canadiense multicéntrico, doble ciego, sobre paroxetina y fluoxetina J Affect Disord, (Netherlands), 54 (1-2) p 39-48.

I. Anghelescu, A. Szegedi, H. Weigmann, C. Hierke, H. Wetzel. 1998. Terapia combinada de clozapina y paroxetina en el tratamiento de la esquizofrenia: datos sobre seguridad y tolerancia tomados de un ensayo clínico prospectivo en abierto. *Eur Neuropsychopharmacol (Netherlands)*, 8 (4), p 315-20.

Massé F, Hascoët M, Bourin M. 2007. Effect of GABAergic ligands on the anxiolytic-like activity of DOI (a 5-HT(2A/2C) agonist) in the four-plate test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. (6-7):483-91.

Paola C. Yannielli y Daniel P. Cardinali; Cronobiología de la ansiedad y la depresión: su estudio en modelos animales; Tesis Doctoral de la Lic. En Ciencias Biológicas, Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, septiembre de 1999,



Raffa, R. B., Stone, D. J., Jr., & Tallarida, R. J. (2000). Discovery of 'selfsynergistic' spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). J Pharmacol Exp Ther 295, 291-294.

Richa Goyal, Kumar Anil., Protective effect of alprazolam in acute Immobilization stress-induced certain behavioral and biochemical alterations in mice; Pharmacological reports; 51, 284-290; 2007.

Richa Goyal, Kumar Anil 2007 Protective effects of alprazolam in acute immobilization stress-induced certain behavioral and biochemical alterations in mice. Pharmacological Reports 59, 294-300.

Ripoll N, Hascoët M, Bourin M. Implication of 5-HT_{2A} subtype receptors in DOI activity in the four-plates test-retest paradigm in mice. Behav Brain Res. 6; 166(1):131-9.

Riveros M, Hernández H, Rivera J; Niveles de depresión y ansiedad en estudiantes universitarios de Lima Metropolitana; Revista IIPSI Facultad de Psicología UNMSM ISSN: Vol. 10, nº 1, 2007, pp. 91 – 102, 11Mar2007

Sandra Y. Ariza, Javier Rincón y Mario F. Guerrero Efectos sobre el sistema nervioso central del extracto etanólico y fracciones de *Hygrophila tytttha* Leonard Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (1), 106-119, junio 20 de 2006.

Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: Replacing the isobologram. Life Sciences 1996; 58: 23-28.

Tallarida RJ, Stone DJ Jr, Raffa RB: Efficient designs for studying synergistic drug combinations. Life Sci. 1997; 61 (26): PL 417-25.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se
5 considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como
propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 10 1.- Composición farmacéutica compuesta por la
combinación sinérgica de un agente inhibidor selectivo
de la recaptación de serotonina y un agente
perteneciente al grupo de las triazolobenzodiazepinas,
caracterizada porque el agente inhibidor selectivo de
15 la recaptación de serotonina es el principio activo:
Paroxetina hemidrato del Clorhidrato de Paroxetina y el
agente perteneciente al grupo de las
triazolobenzodiazepinas es el principio activo:
Alprazolam, así como excipientes farmacéuticamente
20 aceptables; en donde dichos principios activos se
encuentran presentes en la formulación en un rango de
concentración de 20.0 mg. hasta 40.0 mg. para la
Paroxetina hemidrato del Clorhidrato de Paroxetina y de

0.25 mg. hasta 4.0 mg. para el Alprazolam; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que esta indicada para el control y tratamiento de episodios depresivos mayores, síntomas del trastorno Obsesivo - Compulsivo (TOC), trastornos de pánico con o sin agorafobia, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social y desorden de estrés postraumático.

2.- Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, como lo es el principio activo: Paroxetina hemidrato del Clorhidrato de Paroxetina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 20.0 mg. hasta 40.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 20.0 mg. a 30.0 mg. por unidad de dosis.

3.- Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el agente perteneciente al grupo de las triazolobenzodiazepinas, como lo es el principio activo: Alprazolam, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 0.25 mg.

hasta 4.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 0.25 mg. a 0.50 mg. por unidad de dosis.

4.- Composición farmacéutica de conformidad con
5 las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque esta formulada en una sola unidad de dosificación para su administración por vía oral en forma de tabletas o cápsulas.