



P-2426

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: Expediente No **09.149.219**
Solicitud de patente a nombre de **PPTM INTERNATIONAL S.A. R.L.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, y actuando como apoderada de la sociedad **PPTM INTERNATIONAL S.A. R.L.**, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. **63027** emitida el **22 de octubre de 2014** por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

1.1 Actos administrativos previos

En primer lugar, mi mandante se permite manifestar a ese despacho que se reafirma en todos y cada uno de los argumentos que hacen parte integrante de la respuesta al oficio de fondo No. 3049 notificado por fijación en lista el 11 de marzo de 2014, presentada ante ese despacho el 6 de junio de 2014.

1.2 Objeción de nivel Inventivo:

En la resolución que se impugna No. 63027 se considera como no acreditado el nivel inventivo de nuestra solicitud con base en el estado de la técnica citado a continuación:

D1.- *“Generalised Urticaria in a Young woman treated with Clomipramine and after ingestión of Codfish”*. Pharmacopsychiatry, Vol. 39, Núm. 4, págs. 154-156.

D2.- WO2007056618 *“Composition and methods for the treatment of addiction and other neuropsychiatric disorders”* de fecha de publicación 18 de mayo de 2007.

1/29

Menciona el Examinador:

“Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan la combinación del antidepresivo paroxetina con la benzodiacepina alprazolam (D1= Resumen; D2= Resumen, Págs. 16 a 18).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición del documento D1 consiste en que dicha anterioridad no se encuentra una composición como tal de paroxetina y alprazolam en dicha anterioridad. (El resaltado es nuestro)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D2 consiste en que no menciona las mismas cantidades de los principios activos tal como se encuentran en la composición de la presente solicitud. (El resaltado es nuestro)

El efecto que confiere la diferencia es que las composiciones de paroxetina con alprazolam presentan un efecto sinérgico... No obstante, es un efecto técnico esperado para este tipo de combinaciones. (El resaltado es nuestro)

...

La persona del oficio normalmente versada en la materia... puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 se puede obtener una composición que contenga dichos fármacos con el fin de mejorar sus efectos, potenciándolos y logrando un efecto sinérgico...” (El resaltado es nuestro)

Finalmente, respecto a los argumentos presentados en el escrito de contestación al examen técnico, la Superintendencia menciona:

“En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los documentos D1 y D2 no mencionan el efecto sinérgico en cuanto a efecto antidepresivo y ansiolítico.

Con respecto a lo anterior se reitera que los documentos D1 y D2 ya mencionaban la combinación de los principios activos paroxetina y alprazolam para el tratamiento de enfermedades como la ansiedad y la depresión. Ahora bien, estos documentos si bien no revelan resultados sobre un efecto sinérgico, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia que este efecto se presentara, porque desde hace ya varios años se emplea esta terapia de combinación para el tratamiento de dichas enfermedades...” (El resaltado es nuestro)

En primer término vale tomar en cuenta que el examinador RECONOCE que en los documentos citados **NO SE REVELAN RESULTADOS SINERGICOS.**

No obstante dicho reconocimiento, dice que para una persona del oficio normalmente versada en la materia era obvio que este efecto se presentaría y basa, justifica y fundamenta dicha conclusión en lo siguiente:

2

“...porque desde hace ya varios años se emplea esta terapia de combinación para el tratamiento de dichas enfermedades...”

Sin embargo, es importante señalar que dicha expresión resulta oscura e inexacta, ya que no establece desde que fecha considera que han pasado ya años de emplear dicha terapia de combinación, y por lo tanto resultar “obvia” para una persona del oficio normalmente versada en la materia.

En primer término, hay que señalar que nuestra invención es una combinación de dos activos en una sola unidad de dosificación que muestra efecto sinérgico y no una terapia concomitante.

Siendo objetivos, la utilización de ambos activos, en documentos donde el mismo examinador reconoce que NO SE HABLA DE SINERGIA, donde de ninguna manera se habla de la combinación y sus resultados, donde es completamente otro el objetivo de dichas publicaciones, por lo que dichos documentos no pueden servir como evidencia de que con la información ahí vertida y publicada, sería “obvio” un resultado sinérgico como el de nuestra invención.

Recordemos que “El Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina”, señala lo siguiente:

“Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención.”

Con lo anterior queda de manifiesto que el examinador está haciendo una valoración “hindsight” o “a posteriori”, ya que el examinador debió situarse en el momento que fue ingresada la solicitud, y especialmente valorar lo que se conocía en ese momento respecto al uso concomitante de ambos activos.

De hecho, es necesario reiterar que en los documentos citados D1 y D2 NO SE DESCRIBE SINERGIA ALGUNA, de hecho, tenemos que en el documento D1, ni siquiera se habla de una terapia eficaz, ya que el objetivo único y principal del documento publicado es la de reportar el caso de un evento adverso con terapia concomitante diversa, la cual se resolvió al dejar de administrarla a la paciente. Esta información ya se ha EVIDENCIADO con amplitud en nuestras contestaciones que preceden el presente escrito.

Asimismo, el documento D2 según la propia descripción de la resolución 63027 es la siguiente:

“El documento D2 divulga terapias de combinación la para la ansiedad, esquizofrenia, depresión y adicción (Resumen). La composición es de metirapona o ketoconazol, una

3

benzodiacepina tal como oxacepam (Págs. 16, 17). Puede incluir un tercer componente, tal como un ansiolítico como la paroxetina (pág. 18). Otras benzodiacepinas que se pueden emplear son: mirtazepina, atomoxetina, gabapentina, lorazepam, alprazolam (Xanax) (Pág. 17)."

Por la simple lectura de esta descripción, se puede apreciar que dicho documento NO DESCRIBE UNA COMPOSICION SINERGICA DE ESPECIFICAMENTE LOS ACTIVOS MATERIA DE NUESTRA INVENCION, por lo tanto necesariamente tampoco describe los resultados que tiene dicha combinación, por lo que no le es dable al examinador concluir, bajo lo publicado y descrito en dicho documento, que de tal información, una persona normalmente versada en la materia obviará una sinergia entre dos activos solo mencionados como opciones de combinación a la composición principal.

En el documento D2 consta la experimentación con diversas combinaciones, ninguna de ellas la combinación materia de la presente invención, además se concluyó que no todas las combinaciones son sinérgicas, algunas presentan solo un efecto aditivo. Por lo que dicho documento **NO** aporta conocimiento alguno sobre la eficacia, seguridad y efectos de la combinación materia de nuestra invención.

Recordemos que lo establecido en la "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad":

"Todas las objeciones mencionadas en el informe, referentes a: falta de claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones, falta de claridad y suficiencia de la descripción, falta de novedad, de nivel inventivo y de Unidad de Invención; deben ser razonadas y estar documentadas." (El resaltado es nuestro)

"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica." (El resaltado es nuestro)

En este orden de ideas, es pertinente señalar que nuestra invención es una combinación de elementos conocidos que juntos forman una nueva entidad que tiene efectos diversos y mejores que sus elementos por separado. La importancia de valorar correctamente este tipo de invenciones se basa en diferenciar estos efectos.

La patentabilidad de este tipo de invenciones es completamente permitida por la legislación colombiana, sin embargo la aplicación de las reglas comunes para determinar la novedad y el nivel inventivo aparentemente no son aplicables de forma clara.

Por eso es importante tomar en cuenta la jurisprudencia del Consejo de Estado, por ejemplo tenemos la sentencia del Consejo de Estado, Interpretación judicial del Tribunal Andino de Justicia del 25 de enero del 2007, en donde la sociedad

4

ATHENA NEUROSCIENCES, INC. solicitó el otorgamiento de patente para la invención denominada *“una composición farmacéutica utilizada en un método para la prevención y tratamiento de la enfermedad amiloidogénica”*.

La Superintendencia de Industria y Comercio decidió negar la solicitud por cuanto *“no propone ningún avance inesperado a la técnica existente al momento de la presentación de la solicitud, ni soluciona un problema persistente en la técnica; por el contrario, a partir de las anterioridades enunciadas las personas medianamente conocedoras del tema podrían lograr de manera obvia las composiciones reivindicadas”* agregando que se trata de una mera agregación de elementos ya existentes, careciendo así de nivel inventivo.

En la interpretación prejudicial, se estableció que la combinación y la simple agregación son diferentes por cuanto en la primera, la identidad de los objetos desaparece y se crea un nuevo elemento con características propias y distintas a la combinación. El nuevo producto existe sólo si se mezclan los elementos iniciales y estos pierden su individualidad.

Por el contrario, la mera agregación se da cuando los elementos adicionados mantienen su individualidad y son distinguibles fácilmente. *“Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos”*.

Por lo tanto, debemos concluir que el nivel inventivo se presenta cuando existe una sinergia entre los elementos que componen la combinación, ya que el Consejo de Estado, ha manifestado:

“...la oficina de patentes respectiva, al realizar un análisis del nivel inventivo de agregaciones o de combinaciones o mezclas de elementos conocidos debe establecer si con el estado de la técnica al momento de la solicitud, dicho producto, así sea por combinación de elementos conocidos, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. No resulta acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per se que no tiene nivel inventivo.”

En aplicación de lo anterior al caso concreto que se analiza en el presente escrito de impugnación, consideramos que el simple uso anterior de los elementos que componen la invención, aún y cuando se hayan usado concomitantemente, tal como consta en los documentos citados D1 y D2, no implica que se haya presentado una sinergia en su uso, ni implica que una persona normalmente versada en la materia pueda inferir de lo ahí descrito que la combinación materia de nuestra invención, sería sinérgica, cuando en dichos documentos no fue descrito tal resultado.

Más aún agrega, dicha sentencia:

6

“...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 objeto o a un procedimiento 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 o procedimiento.”

Por lo tanto, tenemos que es posible patentar un producto que provenga de la mezcla de elementos ya conocidos, en este caso dos activos que un poco antes de la invención consta que se utilizaron concomitantemente, lo importante es que sea una mezcla de elementos (sinergia) y no una mera agregación.

Es el caso que el examinador RECONOCE EXPRESAMENTE LA EXISTENCIA DE SINERGIA ENTRE LOS ELEMENTOS QUE CONFORMAN LA INVENCION, manifiesta lo siguiente:

“El efecto que confiere la diferencia es que las composiciones de paroxetina con alprazolam presentan un efecto sinérgico respecto al efecto presentado por los principios activos administrados en forma independiente...la combinación paroxetina – alprazolam presentó un efecto sinérgico en la potenciación del efecto antidepresivo disminuyendo el porcentaje de tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado; ...la combinación de paroxetina-alprazolam presentó sinergia, potenciando el efecto ansiolítico.” (El resaltado es nuestro)

Aún más específicamente la “Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad” establece el criterio que se DEBERA seguir al valorar las invenciones que describen una combinación de activos, y en cual caso, como es el presente, se DEBERÁ RECONOCER actividad inventiva:

“b) Combinaciones no obvias

Si las características técnicas combinadas están soportadas funcionalmente una con la otra, y producen un efecto técnico nuevo, o en otras palabras, si el efecto técnico después de la combinación es mayor que la suma de efectos técnicos de las características individuales, la invención tiene actividad inventiva.” (El resaltado es nuestro)

No obstante lo anterior, aún cuando se debería reconocer la actividad inventiva por aceptar que se ha probado la sinergia de la combinación, el examinador establece que la cuestión como objeción en el presente procedimiento, se basa en que supone como impedimento para reconocer el nivel inventivo que dicho efecto sinérgico sería “un efecto técnico esperado”.

Sin embargo, el estado de la técnica EN EL MOMENTO DE LA INVENCION mas bien desestimaba el uso concomitante de los activos paroxetina y alprazolam.

En el proceso que se actúa, consta un primer examen técnico en el cual fueron discutidos dos documentos (uno citado formalmente y otro solo mencionado en dicho examen) como estado de la técnica más cercano, los cuales son los siguientes:

1.- *“Lack of Pharmaceutical Interaction Between Paroxetine and Alprazolam at Steady in Healthy Volunteers”, Gonzalo Calvo, MD, PhD*, Consuelo García-Gea, BSc., Antonio Luque, MD, Adelaida Morte, MD, Rafael Dal-Ré, MD, PhD, and Manel Barbanoj, MD, PhD. Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 3, págs. 268-76. Junio 2004.”*

Dicho documento da a conocer un estudio en donde se evaluó la administración concomitante de los principios activos Paroxetina y Alprazolam en dosis de 20 mg/día y 1 mg/día respectivamente, en las dosis descritas una vez al día, durante 15 días.

Dicho estudio se realizó en 25 voluntarios, adultos jóvenes sanos a los cuales se les administraron 4 secuencias de tratamiento las cuales corresponden a Paroxetina-Alprazolam placebo, Alprazolam-Paroxetina placebo, Paroxetina-Alprazolam, y Paroxetina Placebo-Alprazolam placebo. Esto con el fin de evaluar la interacción farmacocinética de la terapia combinada, y se observó que no se producía interacción entre los principios activos.

2.- *“Possible neuroleptic syndrome related to concomitant treatment with Paroxetine and Alprazolam”. Vol. 30, págs. 1176-1178)*

Esta publicación describe el caso de un paciente de 74 años de edad, con síntomas depresivos que fue admitido al hospital psiquiátrico debido a insomnio, pérdida de apetito, cansancio y agitación. El tratamiento médico fue iniciado a una dosis diaria de 20mg de paroxetina y 1.2mg de alprazolam. En el décimo día de la aplicación de dicho tratamiento, el paciente exhibió marcado retardo psicomotor, desorientación, y severa rigidez muscular con temblores. El paciente también presentaba fiebre y fluctuación de presión sanguínea. Pruebas de laboratorio mostraron elevación de CPK, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y BUN.

Se concluyó que el Síndrome maligno neuroléptico (NMS) puede ocurrir después de combinar paroxetina y alprazolam. La puntuación obtenida por el algoritmo Naranjo fue de 6 en este caso, indicando una probable relación entre el tratamiento aplicado y los síntomas del NMS.

El “Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina” señala lo siguiente:

“10.7 Información complementaria y ejemplos comparativos

Ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, para demostrar que había un prejuicio técnico que llevaba a la persona versada en la materia en sentido contrario a la invención, o bien, mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano.” (El resaltado es nuestro)

Es el caso que el estado de la técnica lleva a la persona normalmente versada en la materia técnica a mas bien la no utilización de la administración concomitante de ambos activos, o en todo caso asegura no existir un efecto siquiera aditivo. Este aspecto del estado de la técnica esta completamente fundado y evidenciado con los artículos antes mencionados, los cuales se anexan al presente para mayor referencia como **Anexos 1 y 2** respectivamente.

Por lo tanto, tomando en cuenta que el examinador considera que los documentos D1 y D2 son prueba de que una persona medianamente versada en la materia, con la información ahí publicada podría prever un efecto sinérgico, entonces también deberá reconocer que con información como la descrita en los documentos anexos al presente (1 y 2), también tendría información que contradice por completo el criterio del examinador, por lo que entonces, no podría OBVIARSE un resultado determinado en ningún sentido sin antes pasar por un paso inventivo.

Estos documentos debieron valorarse como parte del estado de la técnica en general, y aunque se haya repuesto el procedimiento por cuestión diversa, **el examinador está obligado a situarse en el momento de la invención** para valorar objetivamente a lo que se tuvo que enfrentar en ese momento la persona normalmente versada en la materia.

En cambio, es el caso que el examinador consideró como afectado del nivel inventivo en base a los documentos D1 y D2, cuando tenía conocimiento ya de los documentos anexos al presente A1 y A2. Los cuatro documentos en conjunto describen, si bien un uso concomitante anterior, también **describen cabalmente un prejuicio** en cuanto al uso de dichos activos.

En vez de valorar dicho conocimiento, el examinador ha optado por subjetivamente valorar que en el estado de la técnica “hace ya varios años se emplea esta terapia de combinación” sin tomar en cuenta el conocimiento que se describe y se desprende de las publicaciones aludidas.

En relación a lo anterior, asumimos que cuando se refiere a que “hace varios años se emplea esta terapia” no solo está tomando en cuenta los documentos D1 y D2, debido a que estos documentos no tienen años de publicados en relación a nuestra solicitud, si no a los documentos publicados y valorados anteriormente en el examen técnico inicial, documentos anexos al presente A1 y A2, es decir, para manifestar y asegurar que la terapia concomitante ya era conocida hace años, valoró el estado de la técnica en general (A1, A2, D1 y D2), para argumentar la falta de nivel inventivo, dejando a un lado la valoración del contenido que se

desprende de dichos documentos, los cuales acreditan el nivel inventivo de nuestra solicitud.

Con lo anterior, consideramos que se ha realizado una valoración subjetiva, personal y sin soporte documental, con lo cual se vulnera de nueva cuenta el principio del debido proceso, aplicable a todas las actuaciones de autoridad.

Por otro lado, el examinador manifestó lo siguiente:

*“Las dosis mostradas en la presente solicitud para estos principios activos **son las conocidas comercialmente**, por lo tanto, no se puede basar el nivel inventivo de la composición en cuestión en las cantidades o dosis empleadas de los principios activos, especialmente cuando **son las conocidas en el medio farmacéutico**.”*

De nueva cuenta, consideramos que para emitir una valoración debe ser siempre documentada con las pruebas suficientes que avalen tal aseveración.

En el caso de las dosis conocidas, presentamos en nuestra contestación anterior a la presente, diversos documentos que acreditan el uso de dosis mayor a la descrita en nuestro estudio clínico. Es decir, nuestro dicho está debidamente fundamentado con evidencia documental y con fecha cierta.

El examinador argumenta que son dosis conocidas comercialmente.

Este argumento no se encuentra documentado con ninguna publicación que avale y evidencie documentalmente que A LA FECHA DE LA SOLICITUD fuera una dosis utilizada o comercializada. Por lo tanto dicho argumento no puede ser considerado como válidamente motivado y fundamentado.

Además es de notar que, aún fuera comercializado con una dosis menor a la reivindicada cada uno de los principios activos, debe notarse que dicha dosis comercializada **no implica ser la dosis EFICAZ**, esto debido a que algunos medicamentos son fraccionados para su administración, sin que sea la presentación comercial concordante con **la dosis eficaz**, que en el caso que nos ocupa, es decir, una solicitud de patente, es la dosis eficaz la que se debe valorar para reconocer o no nivel inventivo, no así las presentaciones comerciales de los medicamentos.

En nuestra contestación al examen técnico se aportaron documentos para probar el uso conocido a dosis superiores del activo Alprazolam. El examinador no presentó NINGUN DOCUMENTO QUE FUNDAMENTE SU DICHO, es decir el uso de dosis iguales a las reivindicadas en el estado de la técnica aplicable a nuestra solicitud.

Como ya fue mencionado, según la “Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad” establece: **“Todas las objeciones mencionadas en el informe,... deben ser razonadas y estar documentadas.”**

9

Esta Guía, resulta ser un Instructivo promulgado de conformidad a la competencia que se le ha otorgado a la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante SIC), quien ejerce, entre otras, la función de "impartir instrucciones en materia de protección al consumidor, protección de la competencia, propiedad industrial, administración de datos personales y en las demás áreas propias de sus funciones" (Decreto 4886 de 2011, artículo 1.61) para fijar criterios que faciliten su cumplimiento y señalar los procedimientos para su cabal aplicación.

Tal y como se indica en la Introducción del Instructivo, éste recoge "los lineamientos para la realización del examen de solicitudes de patente en Colombia" mediante "directrices para realizar el examen de solicitudes de patentes, de tal forma que se convierta en un documento instructivo que unifique criterios".

Directrices estas que deberán ser observadas en todo caso por los respectivos funcionarios en función del principio de jerarquía.

El propósito de la Guía es establecer directrices para el examen de solicitudes de patentes unificando criterios y facilitando la toma de decisiones en todos los ámbitos de la tecnología.

Es el caso que, al no estar el examen realizado a nuestra solicitud apegado a dicha guía, consideramos se encuentra vulnerado el derecho al debido proceso, debido a que se ha quebrantado el principio de legalidad que deberá imperar en todo proceso administrativo o cualquier actuación de autoridad.

El artículo 29 de la Carta Política dispone que el debido proceso debe observarse en toda clase de actuaciones judiciales y administrativas, es decir que obliga no solamente a los jueces sino también a los organismos y dependencias de la administración pública, en este caso a la SIC.

El debido proceso administrativo consiste en que los actos y actuaciones de las autoridades administrativas deben ajustarse no sólo al ordenamiento jurídico legal sino a los preceptos constitucionales. Se pretende garantizar el correcto ejercicio de la administración pública a través de la expedición de actos administrativos que no resulten arbitrarios y, por contera, contrarios a los principios del Estado de derecho. Ello en virtud de que *"toda autoridad tiene sus competencias definidas dentro del ordenamiento jurídico y debe ejercer sus funciones con sujeción al principio de legalidad, a fin de que los derechos e intereses de los administrados cuenten con la garantía de defensa necesaria ante eventuales actuaciones abusivas, realizadas por fuera de los mandatos constitucionales, legales o reglamentarios vigentes"* (Cfr. Corte Constitucional. Sentencia T-1341 del 11 de diciembre de 2001 (M.P. Alvaro Tafur Galvis).

Sobre el debido proceso administrativo la Corte se ha manifestado en reiteradas oportunidades y ha precisado que su cobertura se extiende a todo el ejercicio que debe desarrollar la administración pública en la realización de sus objetivos y fines estatales, lo que implica que cubija todas las manifestaciones en cuanto a la formación y ejecución de los actos, a las peticiones que presenten los

particulares y a los procesos que adelante la administración con el fin de garantizar la defensa de los ciudadanos. Conviene recordar lo que sobre el punto ha precisado la Corte:

“La garantía del debido proceso, plasmada en la Constitución colombiana como derecho fundamental de aplicación inmediata (artículo 85) y consignada, entre otras, en la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948 (artículos 10 y 11), en la Declaración Americana de los Derechos y Deberes del Hombre proclamada el mismo año (artículo XXVI) y en la Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José de Costa Rica, 1969, Artículos 8 y 9), no consiste solamente en las posibilidades de defensa o en la oportunidad para interponer recursos, como parece entenderlo el juzgado de primera instancia, sino que exige, además, como lo expresa el artículo 29 de la Carta, el ajuste a las normas preexistentes al acto que se imputa; la competencia de la autoridad judicial o administrativa que orienta el proceso; la aplicación del principio de favorabilidad en materia penal; el derecho a una resolución que defina las cuestiones jurídicas planteadas sin dilaciones injustificadas; la ocasión de presentar pruebas y de controvertir las que se alleguen en contra y, desde luego, la plena observancia de las formas propias de cada proceso según sus características”. (Cfr. Corte Constitucional. Sentencia T-460 del 15 de julio de 1992 (M.P. José Gregorio Hernández Galindo).

Asimismo La Corte también ha señalado que en el Estado de Derecho el principio de legalidad se erige en principio rector del ejercicio del poder. En este sentido ha dicho que *“no existe facultad, función o acto que puedan desarrollar los servidores públicos que no esté prescrito, definido o establecido en forma expresa, clara y precisa en la ley”* (Ver Sentencia C-710/01) (El resaltado es nuestro)

El Principio de Legalidad es entonces un límite al actuar del Estado, ya que en todo momento de su actuar deberán apegarse a lo previamente establecido en la ley. Este principio **brinda seguridad jurídica a los destinatarios de la Ley,** pues **aísla los juicios de valor y los acerca a la imposibilidad de cometer errores.**

El debido proceso debe entenderse como una manifestación del Estado que busca proteger al individuo frente a las actuaciones de las autoridades públicas, procurando en todo momento el respeto a las formas propias de cada juicio, o en este caso a las formas del procedimiento administrativo ya que el artículo 29 del ordenamiento constitucional lo consagra expresamente “para toda clase de actuaciones judiciales o administrativas”.

Por lo tanto consideramos que a efecto de cumplir con las normas aplicables al proceso que nos ocupa, el examinador debió apegarse a lo establecido en la “Guía” y fundamentar la falta de nivel inventivo con un documento idóneo que avale sus conclusiones.

Es claro que no fue así. Por lo que la resolución que se impugna vulnera el derecho al debido proceso, y el principio de legalidad, al no apegarse a las

11

Directrices establecidas en la multicitada "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad".

Finalmente, tenemos que el examinador ha manifestado en la resolución que se impugna lo siguiente:

"...hay que resaltar que a lo largo de la solicitud no se evidencia la preparación como tal de la composición farmacéutica en una sola forma de dosificación que comprenda los dos fármacos de paroxetina y alprazolam, de tal manera que se asegure que dicha formulación cumple con los estándares de calidad, estabilidad y demás requisitos farmacotécnicos y por ende, pueda resultar útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la ansiedad y la depresión, más aún cuando la combinación de dichos fármacos ya es conocida"

En lo referente a lo anterior, recordemos que nuestra invención no versa sobre una formulación específica que logre combinar ambos fármacos en una sola unidad de dosificación. Versa claramente sobre la combinación de dos principios activos que actúan de forma sinérgica cuando son administrados en una sola unidad de dosificación. La fórmula, es decir, los excipientes necesarios para llevar a cabo esta unidad de dosificación resulta ser irrelevante.

No es la forma farmacéutica específica lo que hará la diferencia en el resultado de su efecto técnico. Por lo que no es un elemento esencial que deba ser descrito y reivindicado en la solicitud que nos ocupa.

Lo anterior, también es claramente establecido en la "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad":

"En referencia a la mejor manera de realizar la invención, se considerara que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la Solicitud está dirigida a la persona medianamente versada en la materia, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar cualquier característica esencial para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona."

"La descripción deberá presentar la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior."

"Para cumplir con este requerimiento, la descripción debe incluir solo aquellos detalles que sean realmente necesarios para definir y comprender la invención y sus diversas modalidades."

"La redacción de la descripción se hace para la persona medianamente versada en la materia técnica determinada, y no para el hombre de la calle, por lo que no debe repetirse la explicación detallada de técnicas convencionales y habituales que para la persona conocedora del campo técnico suele ser innecesaria."

*“Si el objeto de la Solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto. Pero no está obligado a utilizar ejemplos de como diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el objeto de la invención, es “el nuevo compuesto”. Y la persona medianamente versada en la materia (no el hombre de la calle) está en capacidad, con esta información y con sus conocimientos generales, de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto. **En tal caso, se considerara que la Descripción cumple el requisito de suficiencia.**”*

Todo lo anteriormente transcrito, es completamente aplicable al caso que nos ocupa. Nuestra invención ha sido descrita lo suficientemente como para que una persona normalmente versada en la materia pueda realizarla, sin que tenga que realizar un esfuerzo más allá de sus habilidades normales.

Consideramos que con esta objeción, también se evidencia que la resolución que se impugna no ha sido apegada a derecho en tanto, como ya se ha manifestado, no ha seguido las directrices establecidas para la valoración de las solicitudes de patente colombianas. Por lo que vulnera, como ya se manifestó, el derecho al debido proceso y el principio de legalidad que debe imperar en todo acto de autoridad.

A manera de conclusión manifestamos lo siguiente:

Hemos probado que el activo alprazolam era administrado, hasta antes de nuestra invención, en cantidades que van desde 1mg a 6mg diarios (ver documentos anexos en la contestación de fecha 6 de junio de 2014), en tanto que, en la presente invención, se utiliza una cantidad de 0.25mg diarios, por lo que se considera que a partir del estado del arte, no podría haberse deducido una dosis válida para la combinación con el activo paroxetina, y obtener así, una composición en combinación de paroxetina 20mg y alprazolam 0.25mg por día, por lo que se considera que la dosificación diaria utilizada de cada uno de los agentes activos en la composición NO SE DERIVA DE MANERA OBVIA de los documentos del estado del arte.

Hemos demostrado la actividad sinérgica entre los compuestos activos paroxetina y alprazolam en las cantidades especificadas en la reivindicación 1, por lo que esta reivindicación y su dependiente reivindicación 2, cumplen con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Consideramos por todo lo expuesto en la presente, que la Superintendencia de Industria y Comercio, al no apegarse a las Directrices previamente establecidas por la “Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad”, ha vulnerado el derecho fundamental del debido proceso quebrantando el principio de legalidad, por lo que deberá resolverse favorablemente el presente Recurso de Reposición.

73

Por lo anteriormente expuesto y fundado, solicitamos se tenga por acreditado el requisito de nivel inventivo y en consecuencia otorgar el derecho de patente a nuestra solicitud.

Finalmente, en cuanto al requisito del nivel inventivo, es importante señalar que según la norma de la Decisión 486 de la Comunidad Andina (Artículo 18), el criterio es que la materia reivindicada no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento, como se mencionó anteriormente, es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de una comparación entre el estado del arte citado y la invención en estudio, porque entonces estaríamos ante un escenario de un estudio de novedad el cual sí está basado en semejanzas y diferencias y escatimando los resultado de tipo sinérgico encontrados en las composiciones de la presente invención.

Al respecto, respetuosamente nos permitimos manifestar que existen presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *“una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención”*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio, corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *“cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones.”*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en las anterioridades más cercanas. De esta forma, *“es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la*

¹ “GUÍA PARA LOS PAÍSES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES”. Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

29

necesaria originalidad”.³ Nuevamente en este punto, resulta importante señalar que no se está haciendo dicho esfuerzo, puesto que aunque se hizo una comparación entre los divulgado en los dos documentos, en la resolución se basó el examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones.

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y “se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...) En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o más publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A éste respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida” (Negrilla y subrayado fuera de texto), pues de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight o retrospectivo como se manifestó anteriormente, cuya práctica no es aceptada ni permitida. De nuevo, respetuosamente señalamos que no se demuestra cómo la combinación de los documentos D1 y D2 resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio.

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo “debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema.”⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar “que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o

³ Ibidem.

⁴ Ibidem.

⁵ Ibidem, pág 41.

15

*por su amplitud (cantidad).*¹⁶ De forma reiterada, nos permitimos decir que tampoco se observó esta regla ya que no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que los documentos D1, y D2 no revelan y ni siquiera sugieren las enseñanzas de ésta invención.

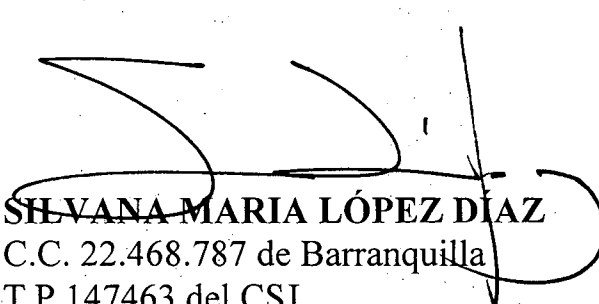
Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que se reconozca la altura inventiva de la presente invención y no se viole los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3, 42 y 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución **No. 63027 emitida el 22 de octubre de 2014** por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

¹⁶ibidem.

ANEXOS

1.- *"Lack of Pharmaceutical Interaction Between Paroxetine and Alprazolam at Steady in Healthy Volunteers"*, Gonzalo Calvo, MD, PhD*, Consuelo García-Gea, BSc., Antonio Luque, MD, Adelaida Morte, MD, Rafael Dal-Ré, MD, PhD, and Manel Barbanoj, MD, PhD. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 3, págs. 268-76. Junio 2004."

2.- *"Possible neuroleptic syndrome related to concomitant treatment with Paroxetina and Alprazolam"*. Vol. 30, págs. 1176-1178)

Lack of Pharmacologic Interaction Between Paroxetine and Alprazolam at Steady State in Healthy Volunteers

Gonzalo Calvo, MD, PhD,* Consuelo García-Gea, BSc,† Antonio Luque, MD,‡ Adelaida Morte, MD,‡ Rafael Dal-Ré, MD, PhD,‡ and Manel Barbanoj, MD, PhD†

Abstract: This investigation aimed to provide evidence on the lack of pharmacokinetic interaction of paroxetine (20 mg/d) and alprazolam (1 mg/d) in combined therapy. In addition, the central effects of both drugs when administered alone and in combination were assessed to rule out any relevant synergistic depressant central effect. Twenty-five healthy young adult volunteers participated in a double-blind, double-dummy, placebo-controlled, repeated dose (15 days), 4-period crossover study. Each subject received each of 4 treatment sequences (ie, paroxetine-alprazolam placebo, alprazolam-paroxetine placebo, paroxetine-alprazolam, and paroxetine placebo-alprazolam placebo) in randomized order. The ratios for area under the curve within a dosing interval and maximum plasma concentration of the paroxetine plus alprazolam sequence to single agent paroxetine were 1.07 (90% confidence interval = 0.99 to 1.16) and 1.05 (90% confidence interval = 0.97 to 1.13), respectively, with no statistically significant differences between the 2 treatments. Similarly, for alprazolam, ratios for the combined to the single treatment sequence were 0.99 (90% confidence interval = 0.93 to 1.05) and 1.00 (90% confidence interval = 0.94 to 1.07) for area under the curve within a dosing interval and maximum plasma concentration, respectively, showing no evidence for interaction. Comparative pharmacodynamics on the combination was assessed using 6 Psychomotor Performance Tests and 5 Visual Analogue Scales focused on mood variables. Alprazolam and paroxetine plus alprazolam induced similar and significant performance impairment and sedation after both single and repeated dose administration, being less evident on day 15. After dosing, paroxetine plus alprazolam showed a lower recovery pattern than alprazolam alone, especially

on day 15. No treatment sequence showed cumulative effects after repeated dose administration. Psychomotor Performance Tests and Visual Analogue Scales data suggested lack of pharmacodynamic interactions. Accordingly, study results showed no evidence for pharmacologic interactions between paroxetine and alprazolam at steady state. The most commonly reported adverse event was drowsiness, with a higher incidence under both single and combined alprazolam treatments.

(*J Clin Psychopharmacol* 2004;24:268-276)

The use of benzodiazepines for the control of anxiety symptoms is clearly stated nowadays, offering a prompt onset of action and relief to the patient after a brief period of treatment.¹ However, their prolonged use leads to both physical and psychologic dependencies among other problems.² Moreover, rebound or withdrawal syndromes may also occur.³ Antidepressants, in general, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), in particular, have shown to be more effective than benzodiazepines,⁴ and their long-term use seems to be associated with a lower tolerance to the treatment effect.⁵ Paroxetine, an antidepressant belonging to the SSRI group, is the only drug of its class indicated in adults for obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social anxiety disorder (social phobia), generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder in addition to major depressive disorder.⁶ Although there is evidence that paroxetine achieves therapeutic efficacy after the second week of treatment, the onset of effects of benzodiazepines is shorter (within the first week). Hence, their use as adjunctive treatment during the initial phase of paroxetine therapy has been suggested,⁷ with alprazolam the benzodiazepine of widest use. Among SSRIs, paroxetine seems to be concurrently used with benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, diazepam, midazolam, and triazolam) in 10% of cases and specifically with alprazolam in 8% of overall paroxetine prescriptions.⁸

It is well known that enzymes of the human liver cytochrome P450 (CYP) are involved in the metabolism of several medications from a variety of therapeutic classes, including most antidepressant agents.^{9,10} Some SSRIs may

*Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Autonomous University of Barcelona, Clinical Pharmacology Department, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain; †Centre d'Investigació de Medicaments, Research Institute; Clinical Pharmacology Department, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain; ‡Medical Department, GlaxoSmithKline, Tres Cantos (Madrid), Spain.

Received October 10, 2002; accepted after revision December 8, 2003.

Address correspondence and reprint requests to Gonzalo Calvo, MD, PhD, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic, c/ Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: gonzalo.calvo@uab.es.

Presented in abstract form at the 14th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001 [*Eur Neuropsychopharmacol*, 2001;11(suppl 3):S345].

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0271-0749/04/2403-0268

DOI: 10.1097/01.jcp.0000125689.05091.c6

18

also inhibit different CYP subfamilies, thus potentially decreasing the hepatic clearance of comedications also metabolized by CYP. CYP3A4 accounts for 30% of the total body CYP enzymes and is responsible for the metabolism of ~50% of drugs that undergo oxidative biotransformation,¹¹ including some antidepressants and benzodiazepines.¹⁰ As CYP3A4 is densely located in the small intestine and in the liver, it plays an important role in first-pass metabolism and, consequently, in the oral bioavailability of these drugs. Thus, any change in CYP3A4 activity may have clinical implications, especially for those drugs with a narrow therapeutic window.

Although data from *in vitro* studies indicate that different CYP isoforms actively participate in the metabolism of paroxetine and alprazolam (ie, CYP2D6 and CYP3A, respectively) and, consequently, no pure metabolic drug-drug interaction should be anticipated, there are no currently available *in vivo* data supporting such *in vitro* findings. Moreover, considering the central pharmacodynamic action of paroxetine and alprazolam and to close out any relevant synergistic depressant central effect, any new study focusing on drug interactions should also evaluate the effect of both drugs in psychomotor performance and mood status. Therefore, this study was conducted to determine the potential for *in vivo* pharmacologic interactions between paroxetine and alprazolam after single and repeated administration following a dosing schedule that mimics the concomitant use of both drugs in clinical practice.

METHODS

Study Population

Healthy young adult volunteers of either sex were to be selected for participation in the study. Within a 21-day period before study initiation, volunteers underwent a clinical interview, physical and electrocardiogram examinations, and clinical chemistry, hematology, and urinalysis tests to rule out any relevant physical and/or psychologic abnormality. The prestudy examinations also included a screening on drugs of abuse and viral serologic testing. Female volunteers were asked to follow an effective contraceptive method and were to have a negative plasma pregnancy test at study entry. Subjects with a history of alcohol and/or caffeine-containing beverages abuse and heavy smokers were excluded from the study. The Research Ethics Committee of the study center authorized the study, and all subjects had to provide written informed consent before entering into the trial. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study Design

This was a phase 1 randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, repeated dose, 4-period cross-over study. Data on paroxetine indicate that the within-subject coefficients of variation for area under the curve within a

dosing interval [$AUC_{(0-24)}$ or AUC_{∞}] and maximum plasma concentration (C_{max}) of paroxetine at steady state (the drug with the higher pharmacokinetic variability) would be no greater than 30%. On this basis, it was estimated that a sample size of 18 eligible subjects would provide at least 90% power to detect a true difference of $\geq 30\%$ between sequences (true ratio = 0.70 to 1.43). These calculations were based on a 2-tailed procedure on log-transformed data with a type I error rate of 5%. Each volunteer received each of the following treatment sequences: P [active paroxetine (20 mg) plus placebo alprazolam], A [placebo paroxetine plus active alprazolam (1 mg)], P + A [active paroxetine (20 mg) plus active alprazolam (1 mg)], and PLA [placebo paroxetine plus placebo alprazolam]. Study subjects were randomly assigned to 1 of 4 possible treatment sequences according to a Williams design.¹² In each treatment sequence, study medication was administered early morning, once daily, in the fasting state for 15 consecutive days together with 120 mL water. Thereafter, subjects remained fasting until 2 hours after dosing. There was a 1-week treatment-free window between treatment sequences. On days 13 to 15 of each treatment sequence, predose blood samples were taken to ensure that paroxetine and alprazolam plasma concentrations had reached steady state. On day 15, serial blood samples were taken at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours postdose for subsequent assay of paroxetine and alprazolam plasma concentrations. A single daily sample was also taken on the morning of days 16 to 19 inclusive. On each sampling, 8 mL of blood samples were collected into 2 precoated EDTA tubes and were immediately centrifuged (3000 rpm, 10 minutes, 4°C). The resulting plasma was transferred to individual plain polypropylene tubes. All tubes were frozen at -20°C .

On days 1 and 15 of each treatment sequence, the influence of the different treatment sequences on pharmacodynamic effects and mood status was assessed at predose and at 1, 2, 4, and 8 hours postdosing using a set of Psychomotor Performance Tests (PPT) and Visual Analogue Scales (VAS); the latter focused on mood variables.

Daily recording of adverse events and vital signs and measurement of safety laboratory parameters at the prestudy and last study visit assessments evaluated clinical safety.

Pharmacokinetic Analysis

According to standard guidelines,¹³ plasma samples were analyzed for alprazolam using a validated high-performance liquid chromatography method with tandem mass spectrometric detection. An aliquot of 100 μL plasma was mixed with 250 μL of 25 mM ammonium acetate buffer (pH 5), containing 5 ng/mL triazolam (Sigma, St. Louis, MO), the internal standard, and the mixture was extracted with 2 mL *tert*-butyl methyl ether for 10 minutes. After centrifugation at $\sim 3200 \times g$ for 10 minutes, the organic phase was separated

from the aqueous phase and evaporated under a stream of nitrogen at 50°C. The residue was reconstituted into 100 µL of mobile phase, a mixture of 10 mM ammonium acetate buffer (pH 2.5) and acetonitrile (55:45 v/v). An aliquot of 25 µL was injected into a 50 × 4 mm id YMC (Kyoto, Japan) AQ C₁₈ column (3 µm particle size) kept at 40°C and at a mobile phase flow rate of 1.0 mL/min. Detection was performed using a PE Sciex (Concord, Canada) API III plus tandem mass spectrometer in positive ion mode and using a turbo ion-spray interface. For alprazolam (Sigma), the mass transition of the m/z 309 ion to the m/z 281 ion was monitored as well as the mass transition of the m/z 343 to the m/z 308 ion for triazolam. The calibration range was from 0.10 to 50.00 ng/mL. After dilution with analyte-free plasma, quantitation was valid up to 200.00 ng/mL. Similarly, plasma concentrations of paroxetine were determined using a validated high-performance liquid chromatography method with tandem mass spectrometric detection method. Briefly, 300 µL of plasma were mixed with 150 µL of 0.1% acetic acid containing the internal standard, 20 ng/mL ²H₆-paroxetine (GlaxoSmithKline, Harlow, UK). Further sample cleanup was performed by online solid phase extraction using the Prospekt system (Spark Holland, Emmen, The Netherlands). Separation was performed using a 50 × 4 mm id YMC AQ C₁₈ column (3 µm particle size) kept at 40°C. The mobile phase was delivered at a flow rate of 1.0 mL/min and consisted 10 mM ammonium acetate (pH 2.5) and methanol (45:45 v/v) followed by a step gradient to a mixture of water and methanol (10:90 v/v). Detection was performed using a PE Sciex API 365 tandem mass spectrometer, in positive ion mode and using a turbo ion-spray interface, by monitoring the m/z 330 to the m/z 192 mass transition for paroxetine versus the m/z 336 to the m/z 198 mass transition for the internal standard. The calibration range was from 0.10 to 50.00 ng/mL; after dilution with analyte-free plasma, quantitation was valid up to 200.00 ng/mL. For both assays, with each analytical run of ~60 samples, quality control samples were analyzed in triplicate at 3 concentration levels to assess the day-to-day performance of the assay. Steady-state pharmacokinetic parameters of both paroxetine and alprazolam were determined using standard noncompartmental techniques with the pharmacokinetic analysis program PCModfit.¹⁴ Nominal sampling times were used in all calculations because no relevant deviations from the scheduled times occurred. The peak plasma concentration (C_{max}) and the time to peak (T_{max}) were defined by the highest measured concentration, and areas under the plasma concentration versus time curve were calculated up to 24 hours postdose (ie, within 1 dosing interval) using the combined linear-logarithmic trapezoidal rule. The apparent terminal elimination rate constant (λ_z) was determined using linear regression analysis (after log transformation) on those concentration-time pairs visually assessed to be in the terminal phase. The degree of fluctuation of the plasma concentration within a dosing interval was calculated as $(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$, where C_{av} is the average plasma concentration over the 24-hour dosing interval. $AUC_{(0-24)}$ and C_{max} were log transformed (base e) and analyzed using analysis of variance (ANOVA) fitting terms for sequence, subject within sequence, period, and treatment (ie, P and A vs. P + A). The residual variance from the model was used for calculating 90% confidence intervals (CIs) for the differences between single and combined regimens on the log_e scale and then back transformed to obtain point estimates and 90% CIs for the ratio of the combined regimen relative to the single regimens. T_{max} was analyzed nonparametrically using the method outlined by Hauschke et al.¹⁵

Pharmacodynamic Assessments

Measurement of pharmacodynamic activity comprised 6 PPT and 5 VAS applied consecutively in the same order.

Several of these evaluations were conducted using a microcomputer (Multipsy 821, BIO-DATA, Version 2-1988, Steinback, Frankfurt, Germany): (a) critical flicker-fusion frequency test (CFF), an indicator of cortical arousal, measures the speed at which information is processed at the central nervous system; primary parameter was mean threshold of flicker-fusion frequency after 4 trials; (b) finger-tapping rate measures quick movements of the wrist and fingers; primary parameter was mean number of strike(s) during 30 seconds; (c) simple reaction time test (SRT) measures reaction time to a sensory cue (visual) by pressing a counting knob; primary parameter was mean reaction time to 40 stimuli randomly triggered in the range 500 to 3000 milliseconds; (d) Pauli test measures sustained concentration in cognitive tasks; primary parameter was the number of arithmetic problems correctly solved during 3 minutes. The remaining evaluations involved paper-and-pen-based tasks: (e) fine motoric test (FMT) measures ability for quick and accurate movements whereby a good eye-hand coordination is essential; primary parameter was the number of squares correctly dotted in 15 seconds by each hand; and (f) "d2" cancellation test measures attention and recognition of sensory information; primary parameter was the number of correct responses during 280 seconds. All subjects underwent training sessions before initiating the study to avoid a learning effect during the experimental phase.

Symptoms of depression, anger, anxiety, activity, and drowsiness were self-recorded using a 100 mm longitudinal VAS in the range "euphoric-depressed," "happy-anxious," "relaxed-anxious," "passive-active," and "awake-sleepy," respectively.

The statistical analysis was conducted using PC SAS Version 6.0 on a DEC VAX 3100 computer. Univariate analysis was based in the comparisons of baseline performance (predose on day 1), single dose effects (day 1), and

20

interval
is the
dosing
case e)
fitting
d, and
variance
fidence
d com-
formed
of the
T_{max}
outlined

uprised
order.
using a
1-1988,
-fusion
l, mea-
ne cen-
reshold
apping
ingers;
ing 30
s reac-
ounting
0 stim-
conds;
cogni-
hmetic
aining
e) fine
ccurate
is es-
cor-
"d2"
ion of
ber of
under-
avoid
ty, and
tudinal
oyed,"
eepy,"

C SAS
variate
perfor-
l), and

Wilkins

TABLE 1. Plasma Concentrations (ng/mL) of Paroxetine and Alprazolam at Predose on Days 13 to 15 (n = 22)

Treatment Regimen	Time	Mean ± SD	Coefficient of Variation (%)
P	Day 13	28.3 ± 16.3	74
	Day 14	29.6 ± 16.1	71
	Day 15	26.3 ± 14.6	73
P in P + A	Day 13	31.0 ± 25.6	71
	Day 14	31.8 ± 28.8	70
	Day 15	28.8 ± 26.3	68
A	Day 13	4.9 ± 2.0	41
	Day 14	5.1 ± 2.2	42
	Day 15	5.1 ± 2.4	46
A in P + A	Day 13	5.3 ± 1.8	34
	Day 14	5.2 ± 1.9	37
	Day 15	5.1 ± 2.0	42

P indicates active paroxetine (20 mg) + placebo alprazolam; P + A, active paroxetine (20 mg) + active alprazolam (1 mg); A, placebo paroxetine + active alprazolam (1 mg).

repeated dose effects (day 15). Baseline performance was compared using ANOVA, modeled to include treatment sequence and subject as main effects. Changes from predose on day 15 to baseline on day 1 were analyzed to assess residual morning effects after repeated dosing. On day 1, single dose effects were evaluated for both original values (effects of time and of interaction sequence by time) and changes to baseline (effects of sequence) using ANOVA that included treatment sequence, time point, and subject as main effects. The repeated dose effects were analyzed in the same way. When suitable, pairwise comparisons were performed using the Tukey-Kramer procedure to adjust for multiple testing. To provide an overall perspective of results, a multivariate, nonparametric analysis was also performed. Effect of treatment sequences (ie, changes from predose values to 1, 2, 4, and 8 hours postdosing in PPT and VAS) was assessed using Friedman rank ANOVA and Wilcoxon tests. Transformations were performed in a way that low Friedman rank results indicate high psychomotor impairment (ie, a decrease in CFF, finger-tapping rate, FMT, "d2" cancellation test, Pauli test, and an increase in SRT scorings) and high impact on mood status (ie, a decrease in the anxiety activity and an increase in the depression-anger-drowsiness self-assessments). Statistical significance was defined for $P < 0.05$.

RESULTS

Study Population

Twenty-five healthy subjects (9 male and 16 female; aged 26 ± 4 years; height 168 ± 7 cm; weight 64 ± 9 kg) were

enrolled. Two subjects dropped out of the study owing to personal reasons, and another one was lost to follow-up after ending the first treatment period.

Pharmacokinetics

Paroxetine

Predose plasma concentrations of paroxetine observed on days 13 to 15 of each treatment sequence suggested that steady-state conditions were reached in all subjects and all treatment sequences (Table 1). Some fluctuation was seen for some subjects, but no case of increasing plateau concentrations was observed. On day 15, the 2 paroxetine sequences (ie, P and P + A) resulted in similar mean plasma concentration profiles (Fig. 1). Additionally, the derived steady-state pharmacokinetic parameters for paroxetine were similar between both treatment sequences (Table 2). Although, numerically, the AUC and C_{max} values were slightly increased after the combined regimen administration, both 90% CIs were fully contained within the prespecified interval of nonrelevant pharmacokinetic interaction (ie, 0.70 to 1.43). Moreover, both pharmacokinetic parameters lied within the 0.80 to 1.25 interval, signifying pharmacokinetic bioequivalence of paroxetine when administered either alone or in combination. Paroxetine T_{max} was slightly delayed after the combined treatment. Arithmetic means of 25.4 hours (12.2 to 51.7) and 27.4 hours (9.31 to 63.7) were obtained for the paroxetine $t_{1/2}$ after dosing with P and P + A, respectively. A wide variation of paroxetine $t_{1/2}$ was apparent, but the ranges and means were very similar under both treatment conditions. The mean degree of fluctuation was 0.78 (0.33 to 1.55) after P administration and 0.72 (0.29 to 1.48) after P + A.

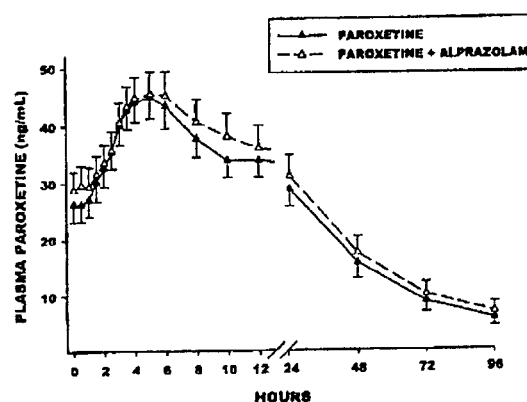


FIGURE 1. Mean paroxetine plasma concentrations (ng/mL) on day 15 (steady state) after administration of 20 mg paroxetine single agent (P) and in combination with 1 mg alprazolam (P + A; n = 22).

21

TABLE 2. Pharmacokinetic Parameters of Paroxetine and Alprazolam on Day 15 (steady state): Descriptive Statistics and Summary of ANOVA

Parameter	Treatment Regimen*	Mean ± SD	CV (%)	Comparison	Ratio [†]	90% CI	Difference [‡]	95% CI
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng h/mL)	P	813 ± 362	51	(P + A): P	1.07	(0.99 to 1.16)	—	—
	P in P + A	875 ± 424	55	(P + A): A	0.99	(0.93 to 1.05)	—	—
	A	238 ± 66	25	—	—	—	—	—
	A in P + A	233 ± 52	22	—	—	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	P	47.6 ± 17.7	38	(P + A): P	1.05	(0.97 to 1.13)	—	—
	P in P + A	49.7 ± 19.2	42	(P + A): A	1.00	(0.94 to 1.07)	—	—
	A	20.9 ± 3.6	18	—	—	—	—	—
	A in P + A	20.9 ± 3.4	16	—	—	—	—	—
T _{max} (hours)	—	—	—	(P + A) - P	—	—	0.25	(-0.25 to 1.00)
	—	—	—	(P + A) - A	—	—	0.25	(-0.25 to 0.75)

AUC₍₀₋₂₄₎ indicates area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours after the last administered dose; C_{max}, peak plasma concentration; T_{max}, time to peak drug concentration in plasma; CV, coefficient of variation.

*P indicates active paroxetine (20 mg) + placebo alprazolam; P + A, active paroxetine (20 mg) + active alprazolam (1 mg); A, placebo paroxetine + active alprazolam (1 mg).

[†]Data represent the ratio of the adjusted geometric means from ANOVA.

[‡]Data represent the median difference.

Alprazolam

Plasma concentrations of alprazolam on days 13 to 15 indicated that steady-state conditions had also been attained (Table 1). On day 15, the 2 alprazolam sequences (ie, A and P + A) resulted in almost superpose plasma concentration profiles (Fig. 2). In addition, similar results for the derived steady-state pharmacokinetic parameters were also obtained (Table 2). Again, numerically, differences in AUC and C_{max} values after A and P + A were not relevant, as both 90% CIs were fully contained within the 0.80 to 1.25 interval, showing bioequivalence. Alprazolam T_{max} was slightly delayed after the combined administration. Similar values were also observed for alprazolam t_{1/2} steady state: arithmetic means of

12.6 hours (7.3 to 20.1) and 11.8 hours (8.1 to 18.9) were found for A and P + A, respectively. The mean degree of fluctuation was 1.70 (0.90 to 2.71) after A and 1.76 (0.96 to 2.41) after P + A.

Psychomotor Performance and Mood Changes-Induced Pharmacodynamics

Baseline scores, either for the PPT or for the VAS did not differ across treatment sequences. Changes from predose values on day 15 to baseline values on day 1 did not achieve significant differences between treatment sequences, suggesting no carryover effects were induced in the repeated dosing of study medication.

Effects on Single Dose Administration

The 2-way ANOVA evidenced significant effects for the factors treatment sequence and time and the interaction of both factors (Table 3). In all PPT, maximum impairment was attained at 1 hour, improving thereafter, except for CFF that reached a peak at 2 hours. Comparing to PLA, both A and P + A gave similar results: CFF and "d2" cancellation test showed the longest impairment followed by SRT, FMT, and Pauli test. A or P + A did not show significant differences in any test at any time point. Comparisons of P versus A or P + A showed alike significant effects for CFF, finger-tapping rate, and SRT. The 2-way ANOVA for the VAS achieved peak changes between 1 and 4 hours (Table 3). Comparing to PLA, A or P + A described same significant effects. Changes in "drowsiness" were significant from 1 to 4 hours, while changes in "anxiety" were significant also at 8 hours. Once again, statistical significance was not reached

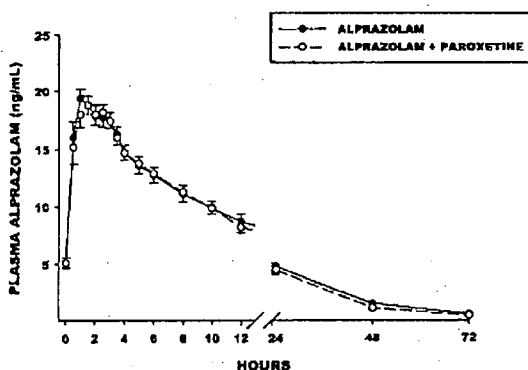


FIGURE 2. Mean alprazolam plasma concentrations (ng/mL) on day 15 (steady state) after administration of 1 mg alprazolam single agent (A) and in combination with 20 mg paroxetine (P + A; n = 22).

22

TABLE 3. Acute Dosing Effects (Day 1) on PPT and VAS

Test	ANOVA (a)			Tukey-Kramer Procedure (b)					
	Drug	Time	Drug × Time	Pla vs. P	Pla vs. A (Hours)	Pla vs. P + A (Hours)	P vs. A (Hours)	P vs. P + A (Hours)	A vs. P + A (Hours)
CFF	15.01*	21.65*	3.90*	—	1, 2, 8	1, 2, 4	1, 2, 4	1, 2, 4	—
TR	6.18*	15.13*	4.30*	—	1	1	1, 2	1, 2	—
SRT	10.23*	18.82*	3.56*	—	1, 2, 4	1, 2, 4	1, 2	1, 2	—
FMT	13.20*	17.77*	5.38*	—	1, 2	1, 2, 4	1, 2	1, 2, 4	—
D2T	23.81*	23.13*	5.79*	—	1, 2, 4, 8	1, 2, 4, 8	1, 2, 4	1, 2, 4, 8	—
PT	9.06*	10.45*	2.78*	—	1, 4	1, 2, 4	1, 4	1, 2, 4, 8	—
Depression	0.49	2.01	1.21	—	—	—	—	—	—
Anger	2.16	3.33 [†]	1.40	—	—	—	—	2	—
Anxiety	5.42*	4.99*	2.03 [†]	—	1, 2, 4, 8	1, 2, 4, 8	—	—	—
Activity	2.49	4.22 [†]	2.92*	—	—	—	1, 2	2	—
Drowsiness	14.5*	13.33*	4.62*	—	1, 2, 4	1, 2, 4	1, 2, 4	1, 2, 4, 8	—

(a) Δ values (ie, changes from predose scoring) for the drug effects and row values for time and for the interaction between drug and time effects; (b) pairwise comparisons between treatments (data on table show time points where statistical significance was reached).

Pla indicates placebo; P, paroxetine (20 mg); A, alprazolam (1 mg); P + A, paroxetine (20 mg) + alprazolam (1 mg); TR, finger-tapping rate; D2T, "d2" cancellation test; PT, Pauli test.

* $P < 0.05$.

[†] $P < 0.10$.

out between A and P + A in any VAS at any time point. Finally, when comparing P versus A or P + A, significantly more "activity" and less "drowsiness" was observed.

Effects on Repeated Dose Administration

In any PPT, the 2-way ANOVAs showed significant effects for the factors treatment sequence and time

or the interaction between one and the other (Table 4). Induced psychomotor impairment reached a peak at 1 hour, diminishing thereafter except for CFF (maximum impairment at 2 hours). On day 15 and for any PPT, the magnitude of the psychomotor detriment was lower than the observed on day 1. In comparison with PLA, A and P + A get to exchangeable results: "d2" cancellation and Pauli tests were significantly

TABLE 4. Superimposed Dosing Effects (Day 15; After the Last Administered Dose) on PPT and VAS

Test	ANOVA (a)			Tukey-Kramer Procedure (b)					
	Drug	Time	Drug × Time	Pla vs. P	Pla vs. A (Hours)	Pla vs. P + A (Hours)	P vs. A (Hours)	P vs. P + A (Hours)	A vs. P + A (Hours)
CFF	11.41*	20.36*	4.07*	—	1, 2	1, 2	1, 2, 4	1, 2, 4, 8	—
TR	2.12	6.53*	2.85*	—	1	1	1	1, 2	—
SRT	9.38*	13.39*	3.34*	—	—	1, 2, 4	2	1, 2, 4	1
FMT	1.81	7.88*	2.43 [†]	—	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2	—
D2T	10.48*	15.27*	3.51*	—	1, 2	1, 2, 4	1, 2	1, 2, 4	—
PT	6.52*	11.52*	2.55 [†]	—	1, 2, 4	1, 2, 4	2	1, 2, 4	—
Depression	0.89	2.50 [†]	1.09	—	—	—	—	—	—
Angers	1.24	1.76 [†]	1.52	—	—	—	—	—	—
Anxiety	2.63	2.77 [†]	0.93	—	—	—	—	—	—
Activity	1.65	3.33 [†]	1.77	—	—	—	—	—	—
Drowsiness	3.53 [†]	9.48*	2.74*	—	1, 2	1, 2	2	2, 4	—

(a) Δ values (ie, changes from predose scoring) for the drug effects and row values for time and for the interaction between drug and time effects; (b) pairwise comparisons between treatments (data on table show time points where statistical significance was reached).

Pla indicates placebo; P, paroxetine (20 mg); A, alprazolam (1 mg); P + A, paroxetine (20 mg) + alprazolam (1 mg); TR, finger-tapping rate; D2T, "d2" cancellation test; PT, Pauli test.

* $P < 0.05$.

[†] $P < 0.10$.

23

impaired up to 4 hours, CFF and FMT between 1 and 2 hours, and finger-tapping rate only at 1 hour, with SRT being the only exception to this rule (PLA vs. A: nonsignificant; PLA vs. P + A: significant from 1 to 4 hours; A vs. P + A: significant only at 1 hour). Also comparing with PLA, P get through nonsignificant results in any test at any time point. Finally, although P described significant effects for the FMT in comparison with A or P + A (with no differences between the latter sequences), for the remaining test, the impairment induced by A was significantly shorter than that induced by P + A. Regarding the VAS assessment, only "drowsiness" achieved significant results (Table 4), with a peak to maximum changes between 1 and 4 hours. Lastly, in comparison with PLA, A or P + A showed equivalent significant effects between 1 and 2 hours, although no differences were detected between these active treatment sequences.

Multivariate Nonparametric Approach

Based on Friedman rank sums, the analysis showed significant differences in psychomotor performance impairment between sequences on day 1 ($\chi^2 = 21.93$; $P = 0.0001$) and day 15 ($\chi^2 = 15.53$; $P = 0.0014$; Fig. 3). Comparing with PLA or P, A or P + A reached statistical significance on both days. Also on day 15, results on the combination P + A significantly differed from those observed with A. In line with this results, rank sums achieved significant differences between treatment sequences also in VAS scorings on day 1 ($\chi^2 = 9.72$; $P = 0.021$) and day 15 ($\chi^2 = 9.00$; $P = 0.029$; Fig. 3), again being more evident for A or P + A but also arriving at differences between these 2 regimens on both days.

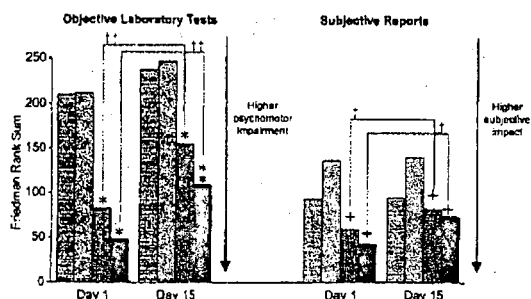


FIGURE 3. Friedman rank sums applied to changes from premedication (at +1, +2, +4, and +8 hours) to 6 objective psychomotor and 5 subjective self-reported combined variables. Lower values means higher psychomotor impairment and higher subjective impact. Placebo (□), paroxetine (▨), alprazolam (▩), and combination of paroxetine + alprazolam (■). Wilcoxon test: ** $P < 0.01$, differences from placebo, paroxetine, and alprazolam; * $P < 0.05$, differences from placebo and paroxetine; † $P < 0.01$, differences between days 1 and 15; ‡ $P < 0.05$ differences between days 1 and 15.

Clinical Safety

All subjects reported at least 1 adverse event, mainly drowsiness—although anecdotal cases of ataxia, insomnia, and diplopia were also observed—with a higher incidence following treatment with A and P + A. Some adverse events were reported as severe—drowsiness, dizziness, diplopia, and increased appetite; however, all had resolved by the end of the study without withdrawals owing to them.

DISCUSSION

Comparisons of the $AUC_{(0-24)}$ and C_{max} indicated the steady-state pharmacokinetics of paroxetine and alprazolam remain unchanged when administered alone or in combination. In fact, the CIs for the mean ratios of these parameters were fully contained within the interval 0.80 to 1.25 (predefined nonrelevant interaction range = 0.7 to 1.43), thus allowing to conclude there is bioequivalence of the combination treatment with the single agent administration. Although a very slight increase in T_{max} was observed for the combined treatment, these small changes were considered clinically unmeaning. The elimination half-lives and degree of fluctuation at steady state were reported descriptively, and again, there was no evidence for either compound of any difference between the single and the combined sequence.

Members of the CYP3A subfamily are the principal enzymes involved in the metabolism of alprazolam¹⁶ and, more specifically, the 3A4 isoform.^{17,18} Many SSRIs have been reported to inhibit CYP3A4-mediated alprazolam hydroxylation in vitro with varying degrees of potency,¹⁹⁻²¹ although for paroxetine, inhibition was reportedly very weak ($K_i \sim 40 \mu M$). As was suggested previously,^{19,22-24} the results of this study confirm that paroxetine does not affect either the CYP3A4-mediated alprazolam hydroxylation pathway or its overall pharmacokinetic profile. In the broad sense, there is evidence suggesting that nefazodone,²⁵ fluoxetine,^{26,27} and fluvoxamine²⁸ are significant in vivo inhibitors of alprazolam metabolism, thus potentially increasing the risk of inducing alprazolam central nervous system side effects. Conversely, venlafaxine,²⁹ sertraline,³⁰⁻³² and, according to the present study, paroxetine have demonstrated no in vivo inhibition of CYP3A4-mediated alprazolam metabolism.

In relation to psychomotor-induced effects, 1 mg alprazolam induced a significant psychomotor impairment in most tests, with a peak between 1 and 4 hours postdosing. The absence of significant differences between treatment sequences at predose on day 15 when comparing with baseline values on day 1 suggests lack of cumulative effects after repeated dosing, although superimposed effects with alprazolam last administered dose showed a significant psychomotor performance impairment. This late profile was similar to that observed after single dosing, although of lesser magnitude, suggesting a low degree of tolerance was developed. In

addit
show
oxeti
alpra
centr
with
resul
activ

obser
previ
cider
comb
activ

pharr
parox
stead
clinic
toget
contr
using

van d
Nethu
Robe
Neus
Benit
Barce
pharr
Madr
A. Y
UK)

Cantic

1. Arg
oth
S41
2. Fru
199
3. Sha
4. Eng
5. Wei
Psy
6. Wei
its 1
7. Lay
Dru
8. Gre
scto

mainly
omnia,
vidence
events
ia, and
end of

addition, reporting on impact in mood status assessments showed equal effects. As expected, coadministration of paroxetine and alprazolam mimics the effects observed with alprazolam alone. This coincides with reports on in vivo central nervous system effects of paroxetine in combination with benzodiazepines,^{33,34} which contrasts with published results of other SSRIs with higher in vitro inhibitory CYP3A activity.²⁵⁻²⁸

With regard to safety and tolerability outcomes, the observed side effect profiles were similar to those described previously for paroxetine and alprazolam,^{6,35} and the incidence of adverse events was essentially similar during the combined sequence to the incidence reported during the single active treatments.

In summary, there was no evidence found for any pharmacologic interaction between oral daily doses of 20 mg paroxetine and 1 mg alprazolam under pharmacokinetic steady-state conditions. These findings may be useful to clinicians who face the need of prescribing an anxiolytic together with an antidepressant. The conduction of further controlled trials would elucidate the real risk/benefit ratio of using this combined therapy in patient populations.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ruud J.J.M. Steenvoorden and Nico van de Merbel (Pharma Bio-Research Group BV, Assen, The Netherlands) for the bioanalytical assay, Martin A. Brett and Robert Németh (Focus Clinical Drug Development GmbH, Neuss, Germany) for the pharmacokinetic analysis, Lucía Benito and Sylvie Cotxet (Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain) for their assistance in the collection of pharmacodynamic data, Luis Guardiola (GlaxoSmithKline, Madrid, Spain) for the monitoring of the study, and Malcolm A. Young and Barry Zussman (GlaxoSmithKline, Harlow, UK) for reviewing the manuscript.

Supported by a grant from GlaxoSmithKline, Tres Cantos (Madrid), Spain.

REFERENCES

- Argyropoulos SV, Nutt DJ. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(suppl 6):S407-S412.
- Fraser AD. Use and abuse of the benzodiazepines. *Ther Drug Monit*. 1998;20:481-489.
- Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med*. 1993;328:1398-1405.
- Gorman JM. The use of newer antidepressants for panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 14):54-58.
- Westenberg HG. Developments in the drug treatment of panic disorder: what is the place of the selective serotonin reuptake inhibitors? *J Affect Disord*. 1996;40:85-93.
- Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, et al. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs*. 2002;62:655-703.
- Layton ME, Dager SR. Optimum treatment of panic disorder. *CNS Drugs*. 1994;2:208-215.
- Gregor KJ, Way K, Young CH, et al. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with other cytochrome P450 2D6 or 3A4 metabolized medications: how often does it really happen? *J Affect Disord*. 1997;46:59-67.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism, and drug interactions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(suppl 1):23S-35S.
- Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1999;32(suppl 1):1-21.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270:414-423.
- Senn S. *Cross-over Trials in Clinical Research*. Chichester: Wiley; 1993:244-248.
- Shah VP, Midha KK, Dighe S, et al. Conference report. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci*. 1992;81:309-312.
- Allen GD. PC modfit for Windows. A Pharmacokinetic Computer Program ARTPAC; 1995-1996.
- Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990;28:72-80.
- Gorski JC, Jones DR, Hamman MA, et al. Biotransformation of alprazolam by members of the human cytochrome P450 3A subfamily. *Xenobiotica*. 1999;29:931-944.
- Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, et al. Alprazolam is another substrate for human cytochrome P450-3A isoforms. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:256.
- Yasui N, Otani K, Kaneko S, et al. A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:514-519.
- von Moltke LL, Greenblatt DJ, Court MH, et al. Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine: comparison with the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:125-131.
- von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, et al. Inhibition of terfenadine metabolism in vitro by azole antifungal agents and by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: relation to pharmacokinetic interactions in vivo. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:104-112.
- Rasmussen BB, Mäenpää J, Pelkonen O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:151-159.
- Martin DE, Zussman BD, Everitt DE, et al. Paroxetine does not affect the cardiac safety and pharmacokinetics of terfenadine in healthy adult men. *J Clin Pharmacol*. 1997;17:451-459.
- Andersen BB, Mikkelsen M, Vesterager A, et al. No influence of the antidepressant paroxetine on carbamazepine, valproate and phenytoin. *Epilepsy Res*. 1991;10:201-204.
- Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33:454-471.
- Greene DS, Salazar DE, Dockens RC, et al. Coadministration of nefazodone and benzodiazepines. III. A pharmacokinetic interaction study with alprazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:399-408.
- Lasher TA, Fleishaker JC, Steenwyk RC, et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology*. 1991;104:323-327.
- Greenblatt DJ, Preskorn SH, Cotreau MM, et al. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:459-485.
- Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:35-39.
- Amehin J, Zaryeranski W, Taylor KP, et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34:211-219.

25

30. Preskorn SH, Greenblatt DJ, Harvey AT. Lack of effect of sertraline on the pharmacokinetics of alprazolam. *J Clin Pharmacol*. 2000;20:585-586.
31. Hassan PC, Sproule BA, Naranjo CA, et al. Dose-response evaluation of the interaction between sertraline and alprazolam in vivo. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:150-158.
32. Preskorn SH, Alderman J, Greenblatt DJ, et al. Sertraline does not inhibit cytochrome P450 3A-mediated drug metabolism in vivo. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:659-665.
33. Cooper SM, Jackson D, Loudon JM, et al. The psychomotor effects of paroxetine alone and in combination with haloperidol, amylobarbitone, oxazepam or alcohol. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(suppl 350):53-55.
34. Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, et al. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(suppl 350):102-106.
35. Kravitz HM, Fawcett J, Newman AJ. Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(suppl 1):78-84.

Gla.

Absti
and v
dioxi
Panic
A do
given
treatr
with
group
has re
the g
treatc
modu
hyper
(J Cl.

S
st
are t
porta
(PD)
anti-
expe.
imipi
and t
ment
ulatio

Anxie
atr
M.
Receiv
Addre
Ph
Sa
E-
Copyr
ISSN:
DOI:

210



Case report

Possible neuroleptic malignant syndrome related to concomitant treatment with paroxetine and alprazolam

Hisashi Tanii ^{a,b,*}, Kayo Ichihashi ^b, Ken Inoue ^a, Kohei Fujita ^b, Yuji Okazaki ^a

^a Department of Psychiatry, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

^b Hinaga General Hospital for Mental Care, Yokkaichi, Mie, Japan

Received 31 January 2006; received in revised form 20 March 2006; accepted 2 April 2006

Available online 23 May 2006

Abstract

A 74-year-old man with depressive symptoms was admitted to a psychiatric hospital due to insomnia, loss of appetite, exhaustion, and agitation. Medical treatment was initiated at a daily dose of 20 mg paroxetine and 1.2 mg alprazolam. On the 10th day of paroxetine and alprazolam treatment, the patient exhibited marked psychomotor retardation, disorientation, and severe muscle rigidity with tremors. The patient had a fever (38.2 °C), fluctuating blood pressure (between 165/90 and 130/70 mm Hg), and severe extrapyramidal symptoms. Laboratory tests showed an elevation of creatine phosphokinase (2218 IU/L), aspartate aminotransferase (134 IU/L), alanine aminotransferase (78 IU/L), and BUN (27.9 mg/ml) levels. The patient received bromocriptine and diazepam to treat his symptoms. 7 days later, the fever disappeared and the patient's serum CPK levels were normalized (175 IU/L). This patient presented with symptoms of neuroleptic malignant syndrome (NMS), thus demonstrating that NMS-like symptoms can occur after combined paroxetine and alprazolam treatment. The adverse drug reaction score obtained by the Naranjo algorithm was 6 in our case, indicating a probable relationship between the patient's NMS-like adverse symptoms and the combined treatment used in this case. The involvement of physiologic and environmental aspects specific to this patient was suspected. Several risk factors for NMS should be noted in elderly depressive patients whose symptoms often include dehydration, agitation, malnutrition, and exhaustion. Careful therapeutic intervention is necessary in cases involving elderly patients who suffer from depression.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Alprazolam; Depression; Neuroleptic malignant syndrome; Paroxetine

1. Introduction

Since neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a life-threatening complication of antipsychotic treatment that can cause significant adverse side effects, the prevention of NMS is an important issue in the field of clinical psychiatry. NMS is characterized by severe muscle rigidity, hyperthermia, diaphoresis, dysphagia, incontinence, changes in the level of consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase (CPK) (American Psychiatric Association, 1994). Virtually all neuroleptics are capable of inducing NMS, including the newer atypical antipsychotics and antidepressant agents. In addition to the anti-dopaminergic activity of neuroleptics (Hashimoto et al., 1984; Henderson and Wooten, 1981), serotonergic activation as well as GABAergic deficiency has

been suggested as possibly being involved in the pathogenesis of NMS (Ebari et al., 1990; Lew and Tollefson, 1983). NMS has also been reported during the treatment of depression with tricyclic antidepressants (TCAs) (Langlow and Alarcon, 1989; Taylor and Schwartz, 1988). Though rare, NMS can also be an adverse reaction induced by serotonin re-uptake inhibitors such as paroxetine or fluoxetine in cases when there is concomitant treatment with antipsychotics (Kontaxakis et al., 2003a,b). In this report, we present the case of an elderly male suffering from depression and anxiety who developed NMS while being treated simultaneously with paroxetine and alprazolam. To the best of our knowledge, this is the first case report of NMS related to concomitant alprazolam treatment.

2. Case report

A 74-year-old man had been a healthy farmer before beginning to experience depression with anxiety after taking on a number of

* Corresponding author. Tel.: +81 59 231 5018; fax: +81 59 231 5208.
E-mail address: h-tanii@clin.medic.mie-u.ac.jp (H. Tanii).

27

new social roles (e.g., leader of an association for the elderly and chairman of a funeral home, participating in the restoration of a temple, etc.). The patient did not have any past history of substance abuse, previous drug exposure or comorbid psychiatric diagnoses. The patient was admitted to a psychiatric hospital due to depressed mood, insomnia, loss of appetite, exhaustion, and agitation. His psychiatric symptoms had been continued for more than 3 weeks. The patient was diagnosed as having major depression according to the DSM-IV criteria. An initial daily dose of 20 mg paroxetine and 1.2 mg alprazolam was administered to the patient. On the 10th day of paroxetine and alprazolam treatment, the patient exhibited marked psychomotor retardation, disorientation, and severe muscle rigidity with tremors. In addition, the patient had a fever (38.2 °C), fluctuating blood pressure (between 165/90 and 130/70 mm Hg, normally ca 125/65), elevated pulse (96/min), and severe extrapyramidal symptoms. Laboratory tests showed elevations in the levels of creatine phosphokinase (CPK) (2218 IU/L), aspartate aminotransferase (134 IU/L), alanine aminotransferase (78 IU/L), and blood urea nitrogen (27.9 mg/ml). A slightly elevated WBC ($9.8 \times 10^9/L$) was also observed. However, the patient's creatinine, electrolyte, blood sugar, and C-reactive protein levels, as well as the cerebrospinal fluid data were all within normal limits. The serological assays for HSV were negative. A computerized tomography scan of the brain did not reveal any remarkable abnormalities, except for mild brain atrophy; the possibility of infectious disease was excluded. Paroxetine and alprazolam were discontinued, and the patient received bromocriptine and diazepam treatment. Bromocriptine (7.5 mg/day) and diazepam (4 mg/day) were administered to the patient for 6 days. Bromocriptine treatment was discontinued when the patient's primary symptoms disappeared. 7 days later, the patient's muscle rigidity had resolved and his serum CPK levels were normalized (175 IU/L). The patient was not re-challenged with either antidepressants or alprazolam after this episode, and treatment with 2 mg of diazepam was continued until the patient was discharged from the hospital. The patient slowly recovered and was discharged on the 64th day after the onset of NMS.

3. Discussion

The patient described here exhibited symptoms of neuroleptic malignant syndrome, including rigidity, fever, and autonomic instability; he met the DSM-IV criteria for neuroleptic malignant syndrome, with the exception of the use of neuroleptic medication, thus demonstrating that NMS-like symptoms can occur in association with paroxetine and alprazolam treatment. A Naranjo adverse drug reaction probability score of 6 suggested the combination of paroxetine and alprazolam as the probable cause of these changes (Naranjo et al., 1981). In the present case, it was also appropriate to consider serotonin syndrome (SS) in the differential diagnosis (Radomski et al., 2000). Here, it was difficult to rule out SS (Kontaxakis et al., 2003a), but this patient's symptoms were not typical of those of SS, because they did not include hyperreflexia and myoclonus (Rusyniak and Sprague (2005). It was difficult to rule out lethal catatonia (LC) in our case, a disorder which was also a relevant consideration in the differential diagnosis. Indeed, clinical features of LC and

NMS are often indistinguishable from each other (Carroll and Taylor, 1997; Van Den Eede et al., 2005). LC may develop in association with affective illness, and the possibility should be considered that the catatonia in this case was not induced by combined paroxetine and alprazolam treatment. However, the patient exhibited the above clinical state when he was treated with the two aforementioned drugs. It has also been reported that LC often requires neuroleptic treatment (Castillo et al., 1989), and does not respond to conventional NMS treatment with dantrolene and bromocriptine (Cassidy et al., 2001). The patient in the present case was successfully treated with bromocriptine and diazepam, which was thought to provide at least partial support for a diagnosis of NMS. It should be noted that NMS induced by concomitant treatment with paroxetine and an atypical antipsychotic agent has been reported in a previous study (Kontaxakis et al., 2003b). The putative mechanism of NMS due to paroxetine has been proposed to be the extrapyramidal side effects of a selective serotonin reuptake inhibitor and the inhibitory effects of elevated serotonin levels on dopamine activity (Tsai et al., 2003). To the best of our knowledge, the present case is the first to be reported of NMS-like symptoms associated with concomitant treatment with alprazolam in combination with paroxetine. Benzodiazepines, the most widely prescribed psychotropic drugs, are often used in patients with depressive disorders, either alone or in combination with standard antidepressants. Among the benzodiazepines, diazepam is known to have a therapeutic effect on patients with NMS (Kumar, 1987; Lew and Tollefson, 1983), and the development of NMS associated with a discontinuation of alprazolam has been described previously (Burch and Downs, 1987). These previous results suggest that a relative central dopaminergic and gamma-amino butyric (GABA) imbalance might be related to the onset of NMS, and treatment with diazepam appears to compensate for this imbalance. The inhibitory neurotransmitter GABA has extensive neural connections in the mesolimbic regions that appear to modulate dopamine. A second-messenger system constituent, inositol, may also be involved (Corradetti et al., 1987). Alprazolam, a high-potency benzodiazepine, has been reported to influence monoaminergic neurotransmitter systems such as the norepinephrine, dopamine, GABA, and serotonin systems (Santagostino et al., 1998). Alprazolam is a useful treatment option for certain patients who require rapid therapeutic effects and in whom standard antidepressant medications are contraindicated, poorly tolerated, or possibly ineffective. Alprazolam is metabolized by the cytochrome P450 subfamily (CYP3A). The doses of paroxetine and alprazolam commonly used are relatively low, and paroxetine is known to be a potent CYP2D6 inhibitor that exerts only a negligible effect upon the metabolism of alprazolam; thus, the induction of neuroleptic malignant syndrome might not be associated with an increase in the paroxetine and/or alprazolam concentration. On the other hand, it has also been reported that alprazolam is more toxic than other benzodiazepines due to the relative brevity of its half-life, thus indicating that co-ingestion of other medications such as TCAs could be expected to significantly worsen the outcome in patients on such a treatment regimen

(Isbister et al., 2004). When alprazolam was used in an animal-model study to treat adult rats, a considerable increase in the density of both dopamine D1 and D2 receptors was observed in the striatum (Giardino et al., 1998); the results of that study suggested that alprazolam may affect dopamine receptors and lead to unusual adverse reactions. In the present case, the co-administration of alprazolam was not thought to be preventive, but it remains difficult to determine which of the two drugs would have been most responsible for facilitating the development of NMS in this patient concomitantly treated with paroxetine and alprazolam.

More importantly, the physiologic and environmental characteristics associated with this particular patient should be addressed in this context. NMS induced by antidepressants is at times observed in older adults with depression (Gupta and Racaniello, 2000; Washington et al., 1989). Risk factors for NMS include intramuscularly administered, abruptly increasing, high-dose neuroleptics; mental retardation; psychiatric symptoms (psychomotor agitation, catatonia, disorganization, and confusion); and certain physical conditions (dehydration and exhaustion). Several risk factors for NMS should be taken into account in cases involving elderly depressive patients whose symptoms often include dehydration, agitation, malnutrition, and exhaustion. Affective illness is another risk factor for neuroleptic malignant syndrome, and sympathetic nervous system activity is known to be increased in cases of major depression. The possibility remains that both age-related pharmacokinetics and certain pharmacodynamic changes may increase the clinical effects of these drugs in elderly patients. The reported findings suggest that both the direct effects as well as the indirect effects of paroxetine on extrapyramidal systems may interact with sympathetic nervous system dysfunction to produce the clinical features characteristic of neuroleptic malignant syndrome, which can be an adverse and even life-threatening side effect of such agents. Thus, careful therapeutic intervention is necessary in cases involving elderly patients who suffer from depression.

4. Conclusion

The present case shows that NMS can occur after concomitant treatment with paroxetine and alprazolam. The involvement of several risk factors for NMS should be noted in cases involving elderly depressive patients, as their symptoms often include dehydration, agitation, malnutrition, and exhaustion. Cautious therapeutic intervention should therefore be applied in elderly patients who suffer from depression.

References

- American Psychiatric Association. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994. p. 741–2.
- Burch Jr EA, Downs J. Development of neuroleptic malignant syndrome during simultaneous amoxapine treatment and alprazolam discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:55–6.
- Carroll BT, Taylor RE. The nondichotomy between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:235–6.
- Cassidy EM, O'Brien M, Osman MF, Finucane J, O'Keane V. Lethal catatonia responding to high-dose olanzapine therapy. *J Psychopharmacol* 2001;15:302–4.
- Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:324–8.
- Corradetti R, Ruggiero M, Chiarugi VP, Pepeu G. GABA-receptor stimulation enhances norepinephrine-induced polyphosphoinositide metabolism in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1987;411:196–9.
- Ebari M, Pfeiffer RF, Murrin LC. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Pharmacol* 1990;21:367–86.
- Giardino L, Zanni M, Pozza M, Bettelli C, Covelli V. Dopamine receptors in the striatum of rats exposed to repeated restraint stress and alprazolam treatment. *Eur J Pharmacol* 1998;344:143–7.
- Gupta S, Racaniello AA. Neuroleptic malignant syndrome associated with amoxapine and lithium in an older adult. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:107–9.
- Hashimoto F, Sherman CB, Jeffery WH. Neuroleptic malignant syndrome and dopaminergic blockade. *Arch Intern Med* 1984;144:629–30.
- Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology* 1981;31:132–7.
- Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:88–95.
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003a;2:10.
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappa DA, Katritsis DE, Christodoulou GN. Neuroleptic malignant syndrome after addition of paroxetine to olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003b;23:671–2.
- Kumar V. A case of neuroleptic malignant syndrome treated with diazepam. *Can J Psychiatry* 1987;32:815–6.
- Langlow JR, Alarcon RD. Trimipramine-induced neuroleptic malignant syndrome after transient psychogenic polydipsia in one patient. *J Clin Psychiatry* 1989;50:144–5.
- Lew TY, Tollefson G. Chlorpromazine-induced neuroleptic malignant syndrome and its response to diazepam. *Biol Psychiatry* 1983;18:1441–6.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55:218–24.
- Rusyniak DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin North Am* 2005;89:1277–9.
- Santagostino G, Cucchi ML, Frattini P, Zerbi F, Di Paolo E, Preda S, et al. The influence of alprazolam on the monoaminergic neurotransmitter systems in dysthymic patients. Relationship to clinical response. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:131–6.
- Taylor NE, Schwartz HI. Neuroleptic malignant syndrome following amoxapine overdose. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:249–51.
- Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder. *Chest* 2003;124:1598–601.
- Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalfsen A, Van den Bossche B, Cosyns P, Sabbe BG. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. *Eur Psychiatry* 2005;20:422–9.
- Washington C, Haines KA, Tam CW. Amoxapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *DICP* 1989;23:713.

29