

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care conține o combinație de trazodonă și gabapentină, combinația menționată având un efect sinergic în tratamentul durerii, în special durerea cronică.

Premisele de creare a invenției

Durerea fiziologică este un important mecanism de protecție conceput pentru a avertiza asupra pericolului de stimuli potențial dăunători din mediul extern.

Durerea acută intensă și durerea cronică pot implica aceleași căi conduse de procese fiziopatologice și ca atare încetează să mai ofere un mecanism de protecție și, în schimb, contribuie la simptomele debilitante asociate o gamă largă de stări de boală. Durerea este o caracteristică a multor stări de traume și boli. În cazul apariției unei vătămări substanțiale, via boală sau traume, la nivelul țesutului corporal caracteristicile activării nociceptorului sunt modificate.

Există o serie de subtipuri tipice de durere: 1) durere spontană care poate fi surdă, arzătoare sau acută; 2) răspunsurile durerii la stimulii nocivi sunt exagerate (hiperalgezie); 3) durerea este produsă de stimuli normal inofensivi (alodinie).

Prin urmare, durerea poate fi divizată în mai multe domenii diferite din cauza fiziopatologiei diferite, acestea includ durerea nociceptivă, durerea inflamatorie, durerea cronică, durerea neuropatică și așa mai departe.

Durerea nociceptivă este indusă de o leziune tisulară sau de stimuli intenși cu potențialul de a provoca leziune.

Durerea neuropatică este definită ca durerea inițiată sau cauzată de o leziune primară sau disfuncție a sistemului nervos.

Procesul inflamator este o serie complexă de evenimente biochimice și celulare activate drept răspuns la leziunea tisulară sau prezența unor substanțe străine, care duc la umflare și durere. Durerea artritică reprezintă majoritatea populației de durere inflamatorie. Boala reumatoidă este una dintre cele mai frecvente stări inflamatorii cronice din țările dezvoltate și artrita reumatoidă este o cauză frecventă a dizabilității. Alte tipuri de durere inflamatorie includ dar nu se limitează la bolile inflamatorii intestinale (BII).

Durerea cronică reprezintă o serie de patologii de care, în medie, aproximativ 10-20% din populația adultă suferă. Durerea cronică este în general asociată cu stări clinice caracterizate prin leziuni cronice și/sau degenerative.

Durerea cronică diferă de durerea acută, în principal prin durată. Durerea acută are o durată de câteva zile sau săptămâni, corelată cu recuperarea după evenimentul care a provocat durerea (traume, arsuri, eforturi intense, intervenții chirurgicale sau dentare și altele asemenea). Pe de altă parte, durerea cronică persistă luni și chiar ani, provocând tensiune musculară, mobilitate limitată, oboseală, pierderea poftelor de mâncare și apatie.

Exemple tipice de patologii caracterizate prin durere cronică sunt artrita reumatoidă, osteoartrita, algia fibromică, neuropatiile etc. [Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

Durerea cronică, și în special durerea neuropatică, este adesea debilitantă și este o cauză a pierderii capacității de lucru și a calității slabe a vieții. Urmează astfel și daunele economice și sociale.

Medicamentele analgezice utilizate în prezent în tratamentul durerii neuropatice includ medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (MAINS), antidepressive, analgezice opioide și anticonvulsivante [Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

Cu toate acestea, durerea cronică, și în special durerea neuropatică, este notoriu dificil de tratat cu medicamentele disponibile în prezent. În mod corespunzător, dezvoltarea de noi medicamente a fost întotdeauna unul dintre obiectivele principale ale industriei farmaceutice.

EP1663398B1 dezvăluie o combinație de un ligand alfa-2-delta, cum ar fi gabapentina și pregabalina cu un inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei, cum ar fi (S,S)-reboxetina, pentru tratamentul durerii neuropatice.

WO 2013/002584 dezvăluie o compoziție de supresie a durerii care conține două sau mai multe componente selectate dintre (a) un antagonist al receptorului 5-HT₂, (b) un antagonist al receptorului P2X și (c) oricare dintre agoniștii receptorului glicinei, un antagonist al transportorului de glicină, un agonist al receptorului acidului gama-aminobutiric (GABA) și un antagonist al transportorului de GABA 1 (GABA₁).

O revizuire a utilizării gabapentinei în tratamentul durerii neuropatice a fost publicată de Kukkar A. et al. "Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain",

Arch. Pharm. Res. (2013) 36:237-251. Un efect excelent s-a observat la combinarea gabapentinei și venlafaxinei într-un model reconstructiv de durere neuropatică cu leziunea nervului la șobolani (SNI) și la administrarea concomitentă a gabapentinei cu donepezil și/sau duloxetină împotriva durerii neuropatice induse de ligatura nervului spinal și într-un model reconstructiv de leziune a nervului.

Trazodona și o combinație de trazodonă și pregabalină au fost studiate într-un tratament de 12 și 24 de săptămâni al fibromialgiei, astfel cum este dezvoltat în Morillas-Arques et al., "Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study", BMC Musculoskeletal Disorders 2010, 11:204 și Calandre et al., "Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study", BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:95.

O combinație de trazodonă cu fentanil și paracetamol a fost studiată într-un model de durere viscerală la șoareci, care prezintă un efect antinociceptiv sinergic puternic, astfel cum este dezvoltat în Fernández-Dueñas et al., "Fentanyl-trazodoneparacetamol triple drug combination: Multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain", Pharmacology, Biochemistry and Behavior 98 (2011) 331-336.

WO2009021058 descrie o compoziție care conține o combinație de trei ingrediente active: tramadolul sau analogii săi, un antagonist al NMDA și gabapentina, s-a stabilit a fi activă în durerea cronică neuropatică. US2012/0083508 dezvoltă o compoziție pentru tratarea durerii cronice cu gabapentină și un agonist al receptorului adrenergic alfa-2B. Wilson R.C. et al. J. Am. Podiatric Med Ass., 1999, raportează utilizarea trazodonei, la doze mici, în tratamentul neuropatiei diabetice. În Okuda K. et al. Eur. J. Anaest., 2003, s-a observat că trazodona este capabilă să atenueze hiperalgezia termică la un model de durere neuropatică la șobolani. US2008 / 0096872 dezvoltă o compoziție care conține N-acetilcisteină și un agent antiinflamator cu un metabolism primar care implică citocromul P450, pentru tratamentul durerii. Este menționată trazodona printre medicamentele cu metabolism modificat de citocromul P450.

În ciuda numeroaselor eforturi de cercetare îndreptate spre identificarea unui compus analgezic adecvat, există un număr semnificativ de pacienți a căror stare de durere nu are încă un tratament adecvat [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76] și există o necesitate continuă de a găsi noi tratamente capabile să îmbunătățească starea pacienților.

Esența invenției

Solicitantul sa confruntat cu problema de a furniza o compoziție farmaceutică pentru tratamentul durerii, în special durerea cronică, având o activitate îmbunătățită în comparație cu compozițiile cunoscute în domeniu.

Solicitantul a constatat că – a se vedea revendicarea 1 –.

În special, solicitantul a descoperit acum în mod surprinzător că combinația de trazodonă și gabapentină posedă un efect sinergic în reducerea durerii în două modele experimentale la șobolani reprezentate de (i) durerea inflamatorie indusă de injectarea acidului acetic și (ii) durerea cronică indusă de ligatura nervului sciatic.

După cum este cunoscut specialiștilor în domeniu, modelele experimentale menționate mai sus pot fi considerate predictive de activitate la om.

Modelul experimental de injectare a acidului acetic la șobolani reprezintă o evaluare a activității antinociceptive a combinației invenției într-un model de durere inflamatorie.

Exemple tipice de patologii umane caracterizate prin disfuncții descrise în modelul experimental menționat anterior și caracterizate prin prezența durerii inflamatorii sunt edemul, eritemul, inflamația articulară, osteoartrita, artrita reumatoidă și artroza.

Modelul experimental de ligatură a nervului sciatic la șobolani reprezintă o neuropatie care reproduce o serie de răspunsuri similare cu cele observate la om în numeroase stări traumatice și patologice asociate cu durere neuropatică. Motivul pentru aceasta este că ligatura nervului sciatic este capabilă să inducă un sindrom asociat cu activarea circuitelor specifice dedicate controlului percepției durerii și caracterizate prin apariția alodinie, hiperalgeziei și durerii spontane. Este bine cunoscut că acest model constituie un instrument valid pentru studiul medicamentelor care trebuie utilizate în tratamentul durerii neuropatice la om și, în special, în controlul stărilor, cum ar fi alodinia și hiperalgezia.

Exemple tipice de patologii umane caracterizate prin disfuncții descrise în modelul experimental menționat anterior și caracterizate prin prezența durerii neuropatice sunt diabetul, cancerul, imunodeficiența, trauma, ischemia, scleroza multiplă, nevralgia sciatică, trigeminală, fibromialgia și sindromul postherpetic.

Astfel, într-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care conține o combinație sinergică de – a se vedea revendicarea 1 –

Descrierea succintă a desenelor

Figura 1 prezintă vizual rezultatele exemplului 1. Valorile ED_{50} ale fiecărui medicament (trazodonă și gabapentină) sunt trasate pe axa X și Y. Linia care leagă ambele puncte este linia teoretică a aditivității. Valoarea ED_{50} experimentală a combinației de trazodonă și gabapentină (ED_{50mix}) se găsește semnificativ sub valoarea ED_{50} aditivă teoretică (ED_{50ad}).

Figura 2 prezintă vizual rezultatele exemplului 2. Numărul de încordări numărate în decurs de 10 minute după administrarea acidului acetic sunt raportate pe axa Y pentru fiecare grup de șoareci cărora li s-a administrat vehiculul sau cantități ineficiente de trazodonă și gabapentină utilizate singure sau în combinație, astfel cum este raportat pe axa X.

Figura 3 prezintă vizual rezultatele exemplului 3. În Figura 3a, procentul de inhibare, exprimat cu referință la rezultatul obținut cu vehiculul, este raportat pe axa Y pentru fiecare grup de șoareci cărora li s-a administrat trazodonă și gabapentina utilizate singure sau în combinație cu un raport de masă astfel cum este raportat pe axa X. Figura 3b raportată numai pe axa Y, procentul de inhibare a combinației trazodonă/gabapentină cu un raport de greutate, astfel cum este raportat pe axa X.

Figura 4 prezintă vizual rezultatele exemplului 4. Procentul de inversare, exprimat cu referire la rezultat obținut cu vehiculul, este raportat pe axa Y pentru fiecare grup de șobolani cărora li s-a administrat trazodonă și gabapentină singure sau în combinație, astfel cum este raportat pe axa X.

Descrierea detaliată a invenției

În prezenta descriere, expresia „efect sinergic” înseamnă că combinația de trazodonă cu gabapentina inhibă răspunsul durerii la șoareci sau șobolani la o concentrație mai mică decât

suma concentrațiilor de trazodonă și gabapentină utilizate singure pentru același test de durere pentru a obține aceeași inhibiție. Cu alte cuvinte, un efect sinergic înseamnă că combinația de trazodonă cu gabapentină este eficientă pentru a produce mai mult decât efectul aditiv al fiecărei componente în același test de durere.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține trazodonă sau o sare a acesteia într-o cantitate care să asigure o doză inefficientă dacă este luată singură.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține trazodonă sau o sare a acesteia într-o cantitate care să asigure o doză egală sau mai mică de 1 mg/kg, mai preferabil egală sau mai mică de 0,5 mg/kg și chiar mai preferabil egală sau mai mică de 0,2 mg/kg.

De preferință, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține trazodonă sau o sare a acesteia într-o cantitate care să asigure o doză egală sau mai mare de 0,01 mg/kg, mai preferabil egală sau mai mare de 0,05 mg/kg și chiar mai preferabil egală sau mai mare de 0,1 mg/kg.

În mod corespunzător, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține trazodonă sau o sare a acesteia în orice cantitate capabilă să asigure o doză variind de la 0,01 mg/kg la 1 mg/kg, de preferință variind de la 0,05 mg/kg la 0,5 mg/kg, mai preferabil de la 0,1 mg/kg la 0,2 mg/kg, cum ar fi, de exemplu, 0,02, 0,04, 0,07, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,6, 0,7, 0,8 și 0,9 mg/kg și altele asemenea.

În mod avantajos, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține trazodonă sau o sare a acesteia într-o cantitate care să asigure o doză egală cu aproximativ 0,15 mg/kg.

În mod corespunzător, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține trazodonă sau o sare a acesteia într-o cantitate egală sau mai mică de 70 mg, mai preferabil egală sau mai mică de 35 mg și chiar mai mult preferabil egal sau mai mic de 15 mg.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține gabapentina sau o sare sau un promedicament al acesteia într-o cantitate care să asigure o doză inefficientă dacă este luată singură, în care promedicamentul gabapentinei este gabapentin enacarbil.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil într-o cantitate care să asigure o doză egală sau mai mică de 15 mg/kg, mai preferabil egală cu sau mai mică de 5 mg/kg și chiar mai preferabil egală sau mai mică de 2 mg/kg.

De preferință, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil într-o cantitate care să asigure o doză egală sau mai mare de 0,1 mg/kg, mai preferabil egală sau mai mare de 0,5 mg/kg și chiar mai preferabil egală sau mai mare de 1 mg/kg.

În mod corespunzător, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil în orice cantitate capabilă să asigure o doză cuprinsă între 0,1 mg/kg și 15 mg/kg, preferabil de la 0,5 mg/kg la 5 mg/kg, mai preferabil de la 1 mg/kg la 2 mg/kg, cum ar fi, de exemplu, 0,2, 0,4, 0,7, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 6,0, 7,0, 8,0 și 9,0 mg/kg și altele asemenea.

În mod avantajos, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil într-o cantitate care să asigure o doză egală cu aproximativ 1,5 mg/kg.

În mod corespunzător, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil într-o cantitate egală sau mai mică de 1000 mg, mai preferabil egală sau mai mică de 350 mg și chiar mai preferabil egală până la sau mai mică de 150 mg.

În mod avantajos, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține o cantitate de trazodonă sau o sare a acesteia și o cantitate de gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil, astfel încât să asigure un raport de masă trazodonă la gabapentină variind de la 1:15 la 1:5.

Poate fi utilizată orice valoare din raportul de masă trazodonă la gabapentină menționat mai sus, cum ar fi, de exemplu 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9 , 1:8, 1:7, 1:6, 1:5.

În mod avantajos, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții conține o cantitate de trazodonă sau o sare a acesteia și o cantitate de gabapentină sau o sare a acesteia sau promedicamentul gabapentin enacarbil, astfel încât să asigure un raport de masă trazodonă la gabapentină de aproximativ 1:10..

Promedicamentele au un profil farmacocinetic diferit de cel inițial, care asigură o absorbție mai ușoară în epiteliul mucoasei, o formulare de sare și/sau solubilitate mai bună, stabilitate sistemică îmbunătățită (de exemplu, pentru o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică).

Exemple utile de promedicamente adecvate sunt descrise, de exemplu, în Stella V.J. et al, "Prodrug strategies to overcome poor water solubility", *Advance Drug Delivery Reviews* 59 (2007) 677-694, și în Simplicio A.L. Simplicio A.L. et al., "Prodrugs for Amines", *Molecules* 2008, 13, 519-547.

Un exemplu avantajos util de promedicament al gabapentinei este compusul acid (1-{{{(1RS)-1-[izobutiriloxi]etoxi}carbonil)amino]metil}ciclohexil)acetic, bine cunoscut sub denumirea de gabapentin enacarbil.

Sărurile de trazodonă și gabapentină sunt incluse în scopul prezentei invenții. Sarea poate fi formată cu compuși organici și anorganici fiziologic acceptabili având o funcție acidă sau bazică. Exemple tipice de acizi anorganici fiziologic acceptabili sunt acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul fosforic și acidul azotic.

Exemple tipice de acizi organici fiziologic acceptabili sunt acidul acetic, acidul ascorbic, acidul benzoic, acidul citric, acidul fumaric, acidul lactic, acidul maleic, acidul metansulfonic, acidul oxalic, acidul paratoluenesulfonic, acidul benzensulfonic, acidul succinic, acidul tanic și acidul tartric.

Exemple tipice de baze anorganice fiziologic acceptabile sunt hidroxizii, carbonații și hidrogenocarbonații de amoniu, calciu, magneziu, sodiu și potasiu, de exemplu hidroxid de amoniu, hidroxid de calciu, carbonat de magneziu, hidrogencarbonat de sodiu și hidrogencarbonat de potasiu. Exemple tipice de baze organice adecvate fiziologic acceptabile sunt: arginină, betaină, cofeină, colină, N,N-dibenziletildiamină, dietilamină, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamină, etilendiamină, N-etilmorfolină, N-etilpiperidină, N-metilglucamină, glucamină, glucozamină, histidină, N-(2-hidroxietyl)piperidină, N-(2-hidroxietyl)pirolidină, izopropilamină, lizină, metilglucamină, morfolină, piperazină, piperidină, teobromină, trietilamină, trimetilamină, tripropilamină și trometamină.

De preferință, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este pentru utilizare sistemică.

Mai preferabil compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este formulată pentru administrare orală sau parenterală.

De preferință, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este preparată în forme medicamentoase adecvate.

Exemple de forme medicamentoase adecvate sunt tablete, capsule, tablete acoperite, granule și soluții și siropuri pentru administrare orală; creme, unguente, patch-uri transdermice și plasturi antiseptice pentru administrare topică; supozitoare pentru administrare rectală și soluții sterile pentru administrare prin injecție sau administrare oftalmică sau prin aerosoli.

Formele medicamentoase ale compoziției farmaceutice conform prezentei invenții pot fi preparate în conformitate cu tehnicile bine cunoscute chimiștilor farmaceutici, inclusiv amestecarea, granulara, tabletarea, dizolvarea, sterilizarea și altele asemenea.

În mod avantajos, aceste forme medicamentoase sunt formulate astfel încât să asigure o eliberare controlată în timp a unui compus cu formula generală (I) menționată mai sus sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. Mai exact, în funcție de tipul de terapie, timpul de eliberare necesar poate fi foarte scurt, normal sau lung.

Excipientul acceptabil farmaceutic poate fi selectat din grupul care cuprinde agenți de îngroșare, agenți de alunecare, lianți, dezintegranti, umpluturi, diluanți, conservanți, stabilizatori, surfactanți, tampoane, fluidizanți, lubrifianți, umectanți, absorbanti, săruri pentru reglarea presiunii osmotice, emulgatori, aromatizanți, coloranți, îndulcitori și altele asemenea.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este eficientă pentru tratamentul durerii. Solicitantul a constatat că combinația de trazodonă și gabapentină posedă un efect sinergic în reducerea durerii în două modele experimentale la animale reprezentate de (i) durerea inflamatorie indusă la șoareci prin injectarea acidului acetic și (ii) durerea cronică indusă la șobolani prin ligatura nervului sciatic.

În mod corespunzător, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate fi utilizată pentru tratarea eficientă și cu siguranță ridicată a tuturor tipurilor de durere cronică, de origine inflamatorie sau neuropatică.

Exemplele preferate de durere cronică tratate conform prezentei invenții sunt următoarele:

durerea inflamatorie indusă de edem, eritem, inflamație articulară, osteoartrită, artrită reumatoidă și artroză; și

durerea neuropatică indusă de diabet, cancer, imunodeficiență, traumă, ischemie, scleroză multiplă, sciatică, nevralgie trigeminală, fibromialgie și sindrom postherpetic.

Exemplele care urmează sunt destinate ilustrării ulterioare a prezentei invenții, deși fără a o limita.

EXEMPLE

Descrierea metodelor de testare

Testul contorsionării la șoareci

Compușii de testat au fost evaluați în modelul contorsionării induse de acidul acetic la șoareci (Stock J.L. et al., J. Clin. Inv. 2001, 107: 325-331).

Testul contorsionării este o metodă chimică utilizată pentru inducerea durerii de origine periferică prin injectarea acidului acetic la șoareci. Activitatea analgezică este dedusă din scăderea frecvenței contorsionării.

Acest test a permis evaluarea activității antinociceptive a compuşilor conform invenției într-un model de durere inflamatorie.

Contorsionarea este definită ca o întindere, tensiune pe o parte, extinderea picioarelor posterioare, contracția abdomenului astfel încât abdomenul șoarecilor atinge podeaua, rotind trunchiul (răsucire).

Pentru test au fost utilizați șoareci masculi CD-1 cu greutatea de 20-25 g.

Șoarecii au fost tratați oral cu trazodonă și gabapentină singure și în combinație, sau vehicul precum apa distilată.

La o oră după tratament, o injecție intraperitoneală de acid acetic (0,7% v/v în soluție salină fiziologică, 16 µl/g de greutate corporală) a fost administrată șoarecilor pentru a induce durerea inflamatorie și pentru a verifica efectele compusului testat asupra răspunsului nociceptiv.

La cinci minute după administrarea acidului acetic și pentru următoarele 10 minute, numărul de contorsiuni a fost măsurat, care reprezintă parametrul pentru evaluarea răspunsului nociceptiv. Activitatea analgezică este evaluată ca % de inhibare.

Ligatura nervului sciatic la șobolani

Au fost utilizați șobolani CD masculi cu o greutate de 200-250 g la sosire.

Alodinia a fost indusă prin ligatură sub anestezie a nervului sciatic al piciorului posterior stâng [Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders

produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107].

La două săptămâni după ligatura nervului sciatic, au fost selectați șobolanii care au prezentat o reducere de cel puțin 50% a pragului de răspuns înregistrat înainte de intervenție. Pragul de sensibilitate la durere a fost măsurat cu un aparat von Frey, ceea ce face posibilă, prin aplicarea unei creșteri treptate a presiunii asupra labei piciorului din stânga posterior al șobolanului, înregistrarea răspunsul nociceptiv, exprimat în grame, corespunzător momentului în care animalul retrage piciorul.

Imediat după o măsurare înainte de tratament, șobolanii au fost tratați numai cu trazodonă și gabapentină și în combinație sau cu vehicul, cum ar fi apa distilată. Măsurarea după tratament a fost efectuată la o oră după administrare. Activitatea analgezică este evaluată ca % de inversare.

Rezultate

Exemplul 1

Valorile ED₅₀ ale trazodonei, gabapentinei și combinației trazodonă/gabapentină cu un raport de masă trazodonă/gabapentină egal cu 1/10 au fost determinate prin utilizarea testului contorsionării la șoareci.

Rezultatele sunt rezumate în următorul Tabel 1.

Tabelul 1

Medicament(e)	ED ₅₀ (mg/kg)
Trazodonă	1,2
Gabapentină	27,8
Trazodonă/Gabapentină	2,5

După cum este ilustrat în Figura 1, aditivul teoretic ED₅₀ al combinației trazodonă/gabapentină ar fi trebuit să fie de 14,5 mg/kg, rezultând astfel un indice de interacțiune de aproximativ 0,17, asigurând o indicație puternică a interacțiunii sinergice

Exemplul 2

Testul contorsionării la șoareci a fost repetat prin administrarea la patru grupuri de șoareci a unor cantități ineficiente în creștere de trazodonă și gabapentină singure sau în combinație cu un raport de masă trazodonă/gabapentină egal cu 1/10, conform următorului Tabel 2 și vehicul singur. Rezultatele fiecărui test, exprimate ca procent de reducere a numărului de contorsiuni comparativ cu vehiculul, sunt rezumate în Tabelul 2 și ilustrate în Figurile 2a, 2b și 2c.

Tabelul 2

Medicament(e)	Cantitatea (mg/kg)	% de reducere a numărului de contorsiuni
TEST 1 – FIGURA 2a		
Trazodonă	0,15	16,0
Gabapentină	1,5	27,1
Trazodonă/Gabapentină	0,15/1,5	57,8
TEST 2 – FIGURA 2b		
Trazodonă	0,5	44,4
Gabapentină	5	38,1
Trazodonă/Gabapentină	0,5/5	48,1
TEST 3 – FIGURA 2c (comparativ)		
Trazodonă	1,5	57,1
Gabapentină	15	45,9
Trazodonă/Gabapentină	1,5/15	66,4

Rezultatele au demonstrat în mod surprinzător că efectul sinergic al combinației de trazodonă/gabapentină au fost evidente doar la cea mai mică doză de trazodonă și gabapentină utilizate în Testul 1.

Exemplul 3

Testul contorsiunii la șoareci a fost repetat prin administrarea la patru grupuri de șoareci a unor cantități ineficiente diferite de trazodonă și gabapentină singure sau în combinație cu un raport de masă trazodonă/gabapentină diferit, conform următorului Tabel 3 și vehicul singur.

Rezultatele fiecărui test, exprimate ca procent de reducere a numărului de contorsiuni comparativ cu vehiculul, sunt rezumate în Tabelul 3 și ilustrate în Figura 3a și 3b.

Tabelul 3

Medicament(e)	Cantitatea (mg/kg)	% de reducere a numărului de contorsiuni
TEST 1 – RAPORT 1:20		
Trazodonă	0,075	2,1
Gabapentină	1,5	29,2
Trazodonă/Gabapentină	0,075/1,5	47,6
TEST 2 – RAPORT 1:10		
Trazodonă	0,15	16,0
Gabapentină	1,5	27,1
Trazodonă/Gabapentină	0,15/1,5	57,8
TEST 3 – RAPORT 1:5		
Trazodonă	0,15	16,3
Gabapentină	0,75	22,4
Trazodonă/Gabapentină	0,15/0,75	44,4
TEST 4 – RAPORT 1:1 (comparativ)		
Trazodonă	0,15	12,2
Gabapentină	0,15	28,3
Trazodonă/Gabapentină	0,15/0,15	30,7
TEST 5 – RAPORT 5:1 (comparativ)		
Trazodonă	0,75	57,4
Gabapentină	0,15	30,2
Trazodonă/Gabapentină	0,75/0,15	58,5
TEST 6 – RAPORT 10:1 (comparativ)		
Trazodonă	1,5	59,7
Gabapentină	0,15	27,2
Trazodonă/Gabapentină	1,5/0,15	67,9

Rezultatele au demonstrat în mod surprinzător că combinația de trazodonă și gabapentină având un raport de masă trazodonă/gabapentină egal cu 1:10 a arătat cea mai îmbunătățită activitate analgezică sinergică.

Exemplul 4

Testul ligaturii nervului sciatic la șobolani a fost utilizat pentru a confirma efectul sinergic al combinației de trazodonă și gabapentină în tratamentul durerii neuropatice cronice.

Testul a fost efectuat prin administrarea la cinci grupuri de șobolani a unor cantități ineficiente de trazodonă și gabapentină singure sau în combinație cu un raport de masă

trazodonă/gabapentină egal cu 1:10 și o cantitate eficientă de gabapentină conform următorului Tabel 4 și vehicul singur.

Rezultatele testului, exprimate ca procent de inversare comparativ cu vehiculul, sunt rezumate în Tabelul 4 și ilustrate în Figura 4.

Tabelul 4

Medicament(e)	Cantitatea (mg/kg)	% de inversare
Trazodonă	0,3	3,1
Gabapentină	3,0	3,7
Trazodonă/Gabapentină	0,3/3,0	44,3
Gabapentină	100	37,0

Rezultatele au confirmat efectul sinergic al combinației de trazodonă și gabapentină în tratamentul durerii neuropatice cronice, care a avut drept rezultat o activitate chiar mai mare decât activitatea obținută cu o doză eficientă convențională de gabapentină singură.