

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 662**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2016** **E 21158825 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2025** **EP 3881845**

54 Título: **Combinación de trazodona y gabapentina para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

22.10.2015 EP 15191024

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.05.2025

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.00%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**GARRONE, BEATRICE;
DURANDO, LUCIA y
CALISTI, FABRIZIO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 3 015 662 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de trazodona y gabapentina para el tratamiento del dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de trazodona y gabapentina, presentando dicha combinación un efecto sinérgico en el tratamiento del dolor, en particular del dolor crónico.

10

Antecedentes de la invención

El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente dañinos del entorno externo.

15

El dolor agudo intenso y el dolor crónico pueden implicar las mismas rutas impulsadas por procesos fisiopatológicos, y como tales, dejan de proporcionar un mecanismo protector, y en cambio contribuyen a síntomas debilitantes asociados con una amplia gama de estados patológicos. El dolor es una característica de muchos traumatismos y estados patológicos. Cuando se produce una lesión sustancial, a través de una enfermedad o un traumatismo, en el tejido corporal, se alteran las características de activación de los nociceptores.

20

Existen varios subtipos de dolor típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) las respuestas de dolor a los estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia).

25

Por lo tanto, el dolor se puede dividir en varias áreas diferentes debido a su fisiopatología diferente, que incluyen dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor neuropático, etc.

30

El dolor nociceptivo es inducido por una lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar una lesión.

El dolor neuropático se define como el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso.

35

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares que se activan en respuesta a una lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor. El dolor artrítico constituye la mayor parte de la población de dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados, y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino (EII).

40

El dolor crónico representa una serie de patologías que, en promedio, padece aproximadamente 10-20% de la población adulta. El dolor crónico generalmente se asocia con afecciones clínicas caracterizadas por lesiones crónicas y/o degenerativas.

45

El dolor crónico se diferencia del dolor agudo principalmente por la duración. El dolor agudo presenta una duración de unos pocos días o semanas, correlacionada con la recuperación del evento que provocó el dolor (traumatismo, quemaduras, esfuerzos intensos, intervenciones quirúrgicas o dentales, y similares). Por otro lado, el dolor crónico persiste durante meses e incluso años, provocando tensión muscular, movilidad limitada, fatiga, pérdida de apetito, y apatía.

50

Los ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor crónico son artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia, neuropatías, etc. [Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

55

El dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es a menudo debilitante y causa la pérdida de la capacidad para trabajar y una mala calidad de vida. De este modo, asimismo se producen daños económicos y sociales.

Los fármacos analgésicos que se usan actualmente en el tratamiento del dolor neuropático incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos, analgésicos opioides, y anticonvulsivos [Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

60

Sin embargo, el dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es notoriamente difícil de tratar con los fármacos actualmente disponibles. En consecuencia, el desarrollo de nuevos fármacos siempre ha sido uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica.

65

El documento EP1663398B1 describe una combinación de un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina y pregabalina, con un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, tal como (S,S)-reboxetina, para el tratamiento del dolor neuropático.

5 El documento WO2013/002584 describe una composición supresora del dolor que comprende dos o más componentes seleccionados de entre (a) antagonista del receptor 5-HT₂, (b) un antagonista del receptor P2X, y (c) uno cualquiera de agonista del receptor de glicina, un antagonista del transportador de glicina, un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), y un antagonista del transportador 1 de GABA (GABA1).

10 Una revisión del uso de gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático se ha publicado por Kukkar A. *et al.*, "Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain", Arch. Pharm. Res. (2013) 36:237-251. Se observó un efecto superior con la combinación de gabapentina y venlafaxina en el modelo de dolor neuropático de lesión de nervio periférico (SNI) de ratas, y con la coadministración de gabapentina con donepezilo y/o duloxetina contra el dolor neuropático inducido por ligadura del nervio espinal y en el modelo de lesión de nervio periférico.

15 La trazodona y una combinación de trazodona y pregabalina se han estudiado en un tratamiento de 12 y 24 semanas de la fibromialgia, como se describe en Morillas-Arques *et al.*, "Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study", BMC Musculoskeletal Disorders 2010, 11:204 y 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.

20 Se ha estudiado una combinación de trazodona con fentanilo y paracetamol en un modelo de ratón de dolor visceral, que muestra un potente efecto antinociceptivo sinérgico, como se describe en Fernández-Dueñas *et al.*, "Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: Multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain", Pharmacology, Biochemistry and Behavior 98 (2011) 331-336.

25 El documento WO2009021058 describe una composición que comprende una combinación de tres principios activos: tramadol o sus análogos, un antagonista de NMDA, y gabapentina, que se afirma que es activo en el dolor crónico neuropático. El documento US2012/0083508 describe una composición para tratar el dolor crónico con gabapentina y un agonista del receptor adrenérgico alfa-2B.

30 Wilson R.C. *et al.* J. Am. Podiatric Med Ass., 1999, dan a conocer el uso de trazodona, en dosis bajas, en el tratamiento de la neuropatía diabética.

35 Okuda K. *et al.* Eur. J. Anaest., 2003, informan de que la trazodona es capaz de atenuar la hiperalgesia térmica en un modelo de rata de dolor neuropático.

40 El documento US2008/0096872 describe una composición que comprende N-acetilcisteína y un agente antiinflamatorio con un metabolismo primario que implica al citocromo P450, para el tratamiento del dolor. La trazodona se menciona entre los fármacos con un metabolismo modificado por el citocromo P450.

45 A pesar de los numerosos esfuerzos de investigación dirigidos a identificar un compuesto analgésico adecuado, existe un número significativo de pacientes cuya afección de dolor aún carece de un tratamiento adecuado [Scholz J, Woolf C.J. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76], y existe una necesidad continua de encontrar nuevos tratamientos capaces de mejorar las afecciones del paciente.

Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de trazodona o una sal de la misma, y la gabapentina o una sal o un profármaco de la misma, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 representa visualmente los resultados del ejemplo 1. Los valores de ED₅₀ de cada fármaco (trazodona y gabapentina) se representan en los ejes X e Y. La línea que conecta ambos puntos es la línea teórica de aditividad. El valor de ED₅₀ experimental de la combinación de trazodona y gabapentina (ED₅₀mezcla) se encuentra significativamente por debajo del valor de ED₅₀ aditiva teórica (ED₅₀aditiva).

60 La figura 2 representa visualmente los resultados del ejemplo 2. El número de contorsiones contadas dentro de los 10 minutos posteriores a la administración de ácido acético se proporciona en el eje Y para cada grupo de ratones a los que se les administró el vehículo o cantidades ineficaces de trazodona y gabapentina, solas o en combinación, como se proporciona en el eje X.

65 La figura 3 representa visualmente los resultados del ejemplo 3. En la figura 3a, el porcentaje de inhibición,

expresado con referencia al resultado obtenido con el vehículo, se proporciona en el eje Y para cada grupo de ratones a los que se les administró trazodona y gabapentina solas o en combinación con una relación en peso como se proporciona en el eje X. La figura 3b solo da en el eje Y el porcentaje de inhibición de la combinación trazodona/gabapentina con una relación en peso como se proporciona en el eje X.

La figura 4 representa visualmente los resultados del ejemplo 4. El porcentaje de reversión, expresado con referencia al resultado obtenido con el vehículo, se proporciona en el eje Y para cada grupo de ratas a las que se les administró trazodona y gabapentina solas o en combinación como se proporciona en el eje X.

Descripción detallada de la invención

En la presente descripción, la expresión "efecto sinérgico" significa que la combinación de trazodona con gabapentina inhibe la respuesta al dolor en ratones o ratas a una concentración inferior a la suma de las concentraciones de trazodona y gabapentina usadas solas para el mismo ensayo de dolor para obtener la misma inhibición. Es decir, un efecto sinérgico significa que la combinación de trazodona con gabapentina es eficaz para producir más que el efecto aditivo de cada componente en el mismo ensayo de dolor.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende trazodona o una sal de la misma en una cantidad para proporcionar una dosis ineficaz si se toma sola, como se define en la reivindicación 1.

En consecuencia, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener trazodona o una sal de la misma en una dosis que oscila de 0.01 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente que oscila de 0.05 mg/kg a 0.5 mg/kg, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 0.2 mg/kg, tal como, por ejemplo, 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 y 0.9 mg/kg, y similares.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende gabapentina o una sal o profármaco de la misma, en la que el profármaco es gabapentina enacarbil, en una cantidad para proporcionar una dosis ineficaz si se toma sola.

Por lo tanto, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener gabapentina o una sal o un profármaco de la misma en una dosis que oscila de 0.1 mg/kg a 15 mg/kg, preferentemente que oscila de 0.5 mg/kg a 5 mg/kg, más preferentemente de 1 mg/kg a 2 mg/kg, tal como, por ejemplo, 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 y 9.0 mg/kg, y similares.

Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención contiene una cantidad de trazodona o una sal de la misma y una cantidad de gabapentina o una sal o un profármaco de la misma para proporcionar una relación en peso de trazodona a gabapentina que oscila de 1:20 a 1:5.

Puede usarse cualquier valor dentro de la relación en peso de trazodona a gabapentina mencionada anteriormente, tal como, por ejemplo, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5. Son posibles otras relaciones aunque no estén comprendidas en la presente invención, tal como 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, y 9:1.

Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención contiene una cantidad de trazodona o una sal de la misma y una cantidad de gabapentina o una sal o un profármaco de la misma para proporcionar una relación en peso de trazodona a gabapentina de aproximadamente 1:10.

El profármaco de gabapentina es el compuesto ácido (1-[[{(1RS)-1-[isobutirilo]etoxi]carbonil]amino]metil]ciclohexil)acético, comúnmente conocido como gabapentina enacarbil.

Las sales de trazodona y gabapentina están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. La sal se puede formar con compuestos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables que presentan una función ácida o básica.

Los ejemplos típicos de ácidos inorgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico.

Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados son ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido paratoluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico, y ácido tartárico.

Los ejemplos típicos de bases inorgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas son hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de amonio, calcio, magnesio, sodio, y potasio, por ejemplo hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, e hidrogenocarbonato de potasio.

Los ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas son: arginina, betaína, cafeína,

colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietil)piperidina, N-(2-hidroxietil)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención es para uso sistémico.

Más preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención se formula para administración oral o parenteral.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención se prepara en formas de dosificación adecuadas.

Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos y disoluciones y jarabes para administración oral; cremas, ungüentos, parches transdérmicos y emplastos antisépticos para administración tópica; supositorios para administración rectal; y disoluciones estériles para administración por inyección, o aerosol u administración oftálmica.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar según técnicas que son bien conocidas por los químicos farmacéuticos, que incluyen mezclamiento, granulación, formación de comprimidos, disolución, esterilización, y similares.

Ventajosamente, estas formas de dosificación se formulan para asegurar una liberación controlada a lo largo del tiempo de un compuesto de la fórmula general (I) antes mencionada, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Específicamente, dependiendo del tipo de terapia, el tiempo de liberación requerido puede ser muy corto, normal o largo.

El excipiente farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de entre el grupo que comprende espesantes, deslizantes, aglutinantes, disgregantes, cargas, diluyentes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos, amortiguadores, fluidizantes, lubricantes, humectantes, absorbentes, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, aromatizantes, colorantes, edulcorantes, y similares.

La composición farmacéutica según la presente invención es eficaz para el tratamiento del dolor.

El solicitante ha descubierto que la combinación de trazodona con gabapentina presenta un efecto sinérgico en la reducción del dolor en dos modelos experimentales en animales representados por (i) el dolor inflamatorio inducido en ratones por inyección de ácido acético, y (ii) el dolor crónico inducido en ratas por ligadura del nervio ciático.

Por lo tanto, la composición farmacéutica según la presente invención puede usarse para tratar de forma eficaz y con alta seguridad todo tipo de dolor crónico, ya sea de origen inflamatorio o neuropático.

Los ejemplos preferidos de dolor crónico tratado según la presente invención son los siguientes:

dolor inflamatorio inducido por edema, eritema, inflamación articular, osteoartritis, artritis reumatoide, y artrosis; y

dolor neuropático inducido por diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismo, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia del trigémino, fibromialgia, y síndrome posherpético.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar más claramente la presente invención, aunque sin limitarla.

Ejemplos

Descripción de los métodos de ensayo

Ensayo de contorsión en ratones

Los compuestos de ensayo se evaluaron en el modelo de contorsiones inducidas por ácido acético en ratones (Stock J.L. *et al.*, J. Clin. Inv. 2001, 107: 325 331).

El ensayo de contorsión es un método químico usado para inducir dolor de origen periférico mediante la inyección de ácido acético en ratones. La actividad analgésica se infiere a partir de la disminución de la frecuencia de las contorsiones.

Este ensayo permitió evaluar la actividad antinociceptiva de los compuestos de la invención en un modelo de dolor inflamatorio.

La contorsión se define como un estiramiento, tensión hacia un lado, extensión de las patas traseras, contracción del abdomen de modo que el abdomen de los ratones toque el suelo, girando el tronco (giro).

5 Para el ensayo, se usaron ratones macho CD-1 que pesaban 20-25 g.

Los ratones se trataron por vía oral con trazodona y gabapentina solas y en combinación, o un vehículo tal como agua destilada.

10 Una hora después del tratamiento, se administró a los ratones una inyección intraperitoneal de ácido acético (0.7% v/v en disolución salina fisiológica, 16 µl/g de peso corporal) para inducir dolor inflamatorio y para comprobar los efectos del compuesto de ensayo en la respuesta nociceptiva.

15 Cinco minutos después de la administración de ácido acético, y durante los siguientes 10 minutos, se midió el número de contorsiones, que representa el parámetro para la evaluación de la respuesta nociceptiva. La actividad analgésica se evalúa como % de inhibición.

Ligadura del nervio ciático en ratas.

20 Se usaron ratas CD machos que pesaban 200-250 g a la llegada.

La alodinia fue inducida por ligadura bajo anestesia del nervio ciático de la pata trasera izquierda [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].

25 Dos semanas después de la ligadura del nervio ciático, se seleccionaron las ratas que mostraron una reducción de por lo menos un 50% en el umbral de respuesta registrado antes de la intervención. El umbral de dolor se midió con una máquina de von Frey, que permite, mediante la aplicación de un aumento gradual de presión en la pata de la pata trasera izquierda de la rata, registrar la respuesta nociceptiva, expresada en gramos, correspondiente al momento en que el animal retira la pata.

30 Inmediatamente después de una medida previa al tratamiento, las ratas se trataron con trazodona y gabapentina solas y en combinación, o vehículo tal como agua destilada. La medida posterior al tratamiento se realizó una hora después de la administración. La actividad analgésica se evalúa como % de reversión.

Resultados

Ejemplo 1

40 Los valores de ED50 de trazodona, gabapentina, y combinación de trazodona/gabapentina con una relación en peso de trazodona/gabapentina igual a 1/10, se han determinado usando el ensayo de contorsión en ratones.

45 Los resultados se resumen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Fármaco(s)	ED50 (mg/kg)
Trazodona	1.2
Gabapentina	27.8
Trazodona/gabapentina	2.5

50 Como se ilustra en la figura 1, la ED50 aditiva teórica de la combinación trazodona/gabapentina debería haber sido 14.5 mg/kg, lo que da como resultado un índice de interacción de aproximadamente 0.17, lo que proporciona una fuerte indicación de interacción sinérgica.

Ejemplo 2

55 El ensayo de contorsión en ratones se repitió administrando a cuatro grupos de ratones cantidades crecientes ineficaces de trazodona y gabapentina solas, o en combinación con una relación en peso de trazodona/gabapentina igual a 1/10, según la siguiente tabla 2, y vehículo solo.

60 Los resultados de cada ensayo, expresados como porcentaje de reducción del número de contorsiones en comparación con el vehículo, se resumen en la tabla 2 y se ilustran en las figuras 2a, 2b y 2c.

Tabla 2

Fármaco(s)	Cantidad (mg/kg)	% de reducción del número de contorsiones
ENSAYO 1 - FIGURA 2a		
Trazodona	0.15	16.0
Gabapentina	1.5	27.1
Trazodona/gabapentina	0.15/1.5	57.8
ENSAYO 2 - FIGURA 2b		
Trazodona	0.5	44.4
Gabapentina	5	38.1
Trazodona/gabapentina	0.5/5	48.1
ENSAYO 3 - FIGURA 2c		
Trazodona*	1.5	57.1
Gabapentina	15	45.9
Trazodona/gabapentina	1.5/15	66.4

*** Dosis de trazodona no comprendida dentro del alcance de la reivindicación 1**

Los resultados demostraron sorprendentemente que el efecto sinérgico de la combinación de trazodona/gabapentina fue evidente solo a la dosis más baja de trazodona y gabapentina utilizada en el ensayo 1.

Ejemplo 3

El ensayo de contorsión en ratones se repitió administrando a cuatro grupos de ratones diferentes cantidades ineficaces de trazodona y gabapentina solas, o en combinación con diferentes relaciones en peso de trazodona/gabapentina, según la siguiente tabla 3, y vehículo solo.

Los resultados de cada ensayo, expresados como porcentaje de reducción del número de contorsiones en comparación con el vehículo, se resumen en la tabla 3 y se ilustran en las figuras 3a y 3b.

Tabla 3

Fármaco(s)	Cantidad (mg/kg)	% de reducción del número de contorsiones
ENSAYO 1 - RELACIÓN 1:20		
Trazodona	0.075	2.1
Gabapentina	1.5	29.2
Trazodona/gabapentina	0.075/1.5	47.6
ENSAYO 2 - RELACIÓN 1:10		
Trazodona	0.15	16.0
Gabapentina	1.5	27.1
Trazodona/gabapentina	0.15/1.5	57.8
ENSAYO 3 - RELACIÓN 1:5		
Trazodona	0.15	16.3
Gabapentina	0.75	22.4
Trazodona/gabapentina	0.15/0.75	44.4
ENSAYO 4 - RELACIÓN 1:1*		
Trazodona	0.15	12.2
Gabapentina	0.15	28.3
Trazodona/gabapentina	0.15/0.15	30.7
ENSAYO 5 - RELACIÓN 5:1*		
Trazodona	0.75	57.4
Gabapentina	0.15	30.2
Trazodona/gabapentina	0.75/0.15	58.5
ENSAYO 6 - RELACIÓN 10:1*		
Trazodona	1.5	59.7
Gabapentina	0.15	27.2
Trazodona/gabapentina	1.5/0.15	67.9

* Relaciones de trazodona:gabapentina no comprendidas dentro del alcance de la reivindicación 1

Los resultados demostraron sorprendentemente que la combinación de trazodona y gabapentina que presenta una

relación en peso de trazodona/gabapentina igual a 1:10 mostró la actividad analgésica sinérgica más potenciada.

Ejemplo 4

- 5 Se utilizó el ensayo de ligadura del nervio ciático en ratas para confirmar el efecto sinérgico de la combinación de trazodona y gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático crónico.

10 El ensayo se realizó administrando a cinco grupos de ratas cantidades ineficaces de trazodona y gabapentina solas, o en combinación con una relación en peso de trazodona/gabapentina igual a 1:10, y una cantidad eficaz de gabapentina según la siguiente tabla 4, y vehículo solo.

Los resultados del ensayo, expresados como porcentaje de reversión en comparación con el vehículo, se resumen en la tabla 4 y se ilustran en la figura 4.

15 Tabla 4

Fármaco(s)	Cantidad (mg/kg)	% de reversión
Trazodona	0.3	3.1
Gabapentina	3.0	3.7
Trazodona/gabapentina	0.3/3.0	44.3
Gabapentina	100	37.0

20 Los resultados confirmaron el efecto sinérgico de la combinación de trazodona y gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático crónico, que dio como resultado una actividad incluso mayor que la actividad obtenida con una dosis eficaz convencional de gabapentina sola.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de trazodona o una sal de la misma en una cantidad de desde 0.01 mg/kg a 1 mg/kg y gabapentina o una sal o un profármaco de la misma en una cantidad de desde 0.1 mg/kg a 15 mg/kg, en la que la relación en peso entre la trazodona y la gabapentina es de desde 1:20 a 1:5 y dicho profármaco de gabapentina es gabapentina enacarbil.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la trazodona o una sal de la misma está en una cantidad seleccionada de entre los grupos que consisten en: 0.02 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.11 mg/kg, 0.12 mg/kg, 0.13 mg/kg, 0.14 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.16 mg/kg, 0.17 mg/kg, 0.18 mg/kg, 0.19 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, y 0.9 mg/kg, y la gabapentina o una sal o un profármaco de la misma en una cantidad seleccionada de entre el grupo que consiste en: 0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 7.0 mg/kg, 8.0 mg/kg y 9.0 mg/kg junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que las cantidades de dicha trazodona y dicha gabapentina están en una relación en peso de trazodona a gabapentina comprendida entre 1:15 y 1:5 y en la que dicho profármaco de gabapentina es gabapentina enacarbil.
3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que la relación en peso de trazodona a gabapentina es seleccionada de entre las relaciones en peso de trazodona a gabapentina siguientes: 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, en la que dicha composición comprende una cantidad de trazodona o una sal de la misma y una cantidad de gabapentina o una sal o un profármaco de la misma en una relación en peso de trazodona a gabapentina de aproximadamente 1:10.
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para una utilización en el tratamiento del dolor.
6. Composición farmacéutica para una utilización según la reivindicación 5 en la que dicho dolor es crónico.
7. Composición farmacéutica para una utilización según la reivindicación 6, en la que dicho dolor crónico es en origen inflamatorio o neuropático.
8. Composición farmacéutica para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en el tratamiento del dolor inflamatorio inducido por edema, eritema, inflamación articular, osteoartritis, artritis reumatoide, y artrosis.
9. Composición farmacéutica para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en el tratamiento del dolor neuropático inducido por diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumatismo, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia del trigémino, fibromialgia, y síndrome posherpético.

Fig. 1

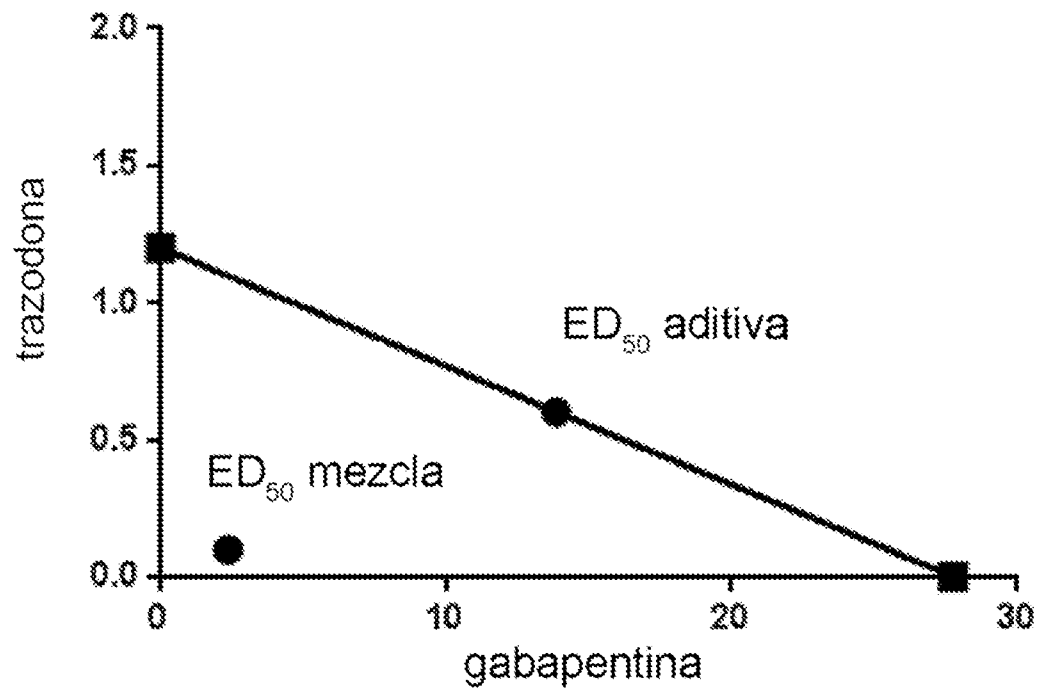
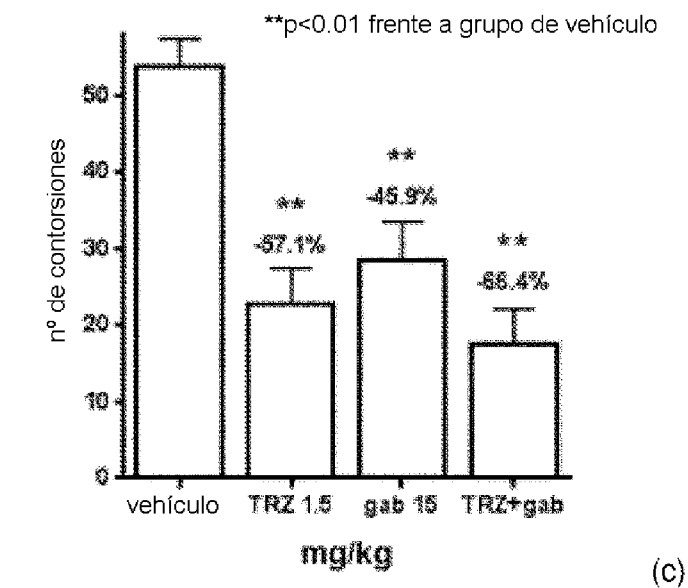
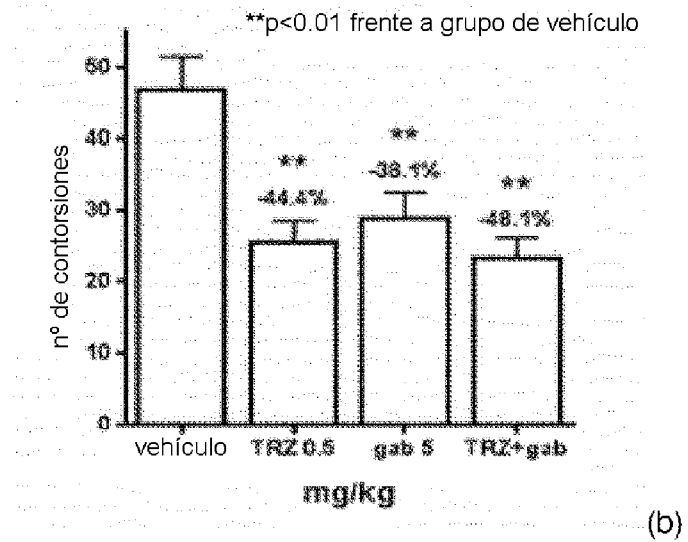
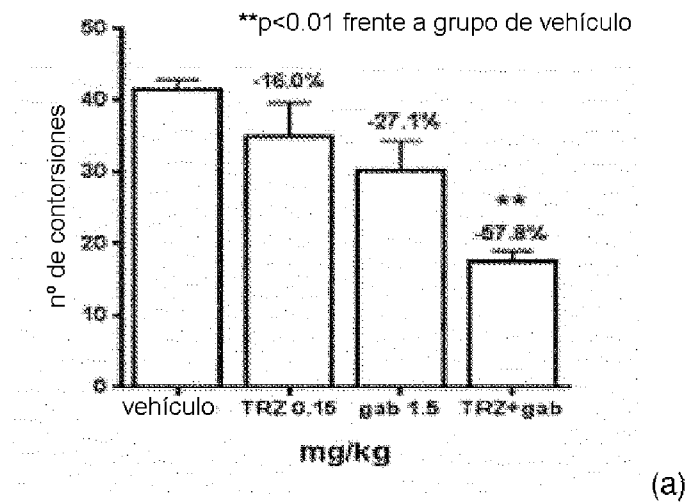


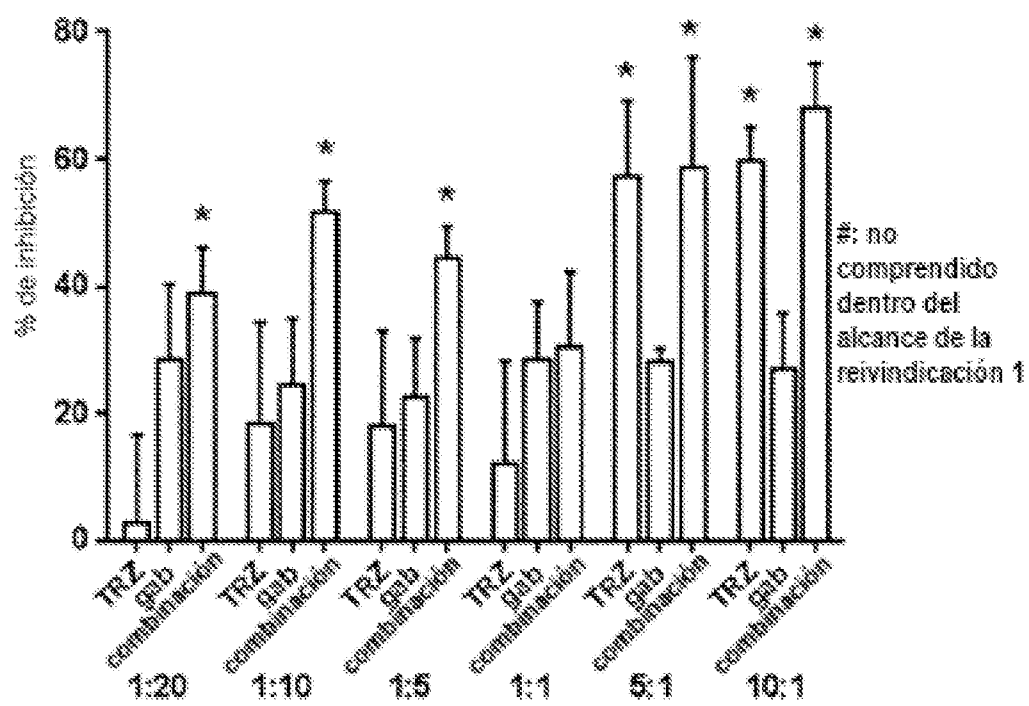
Fig. 2



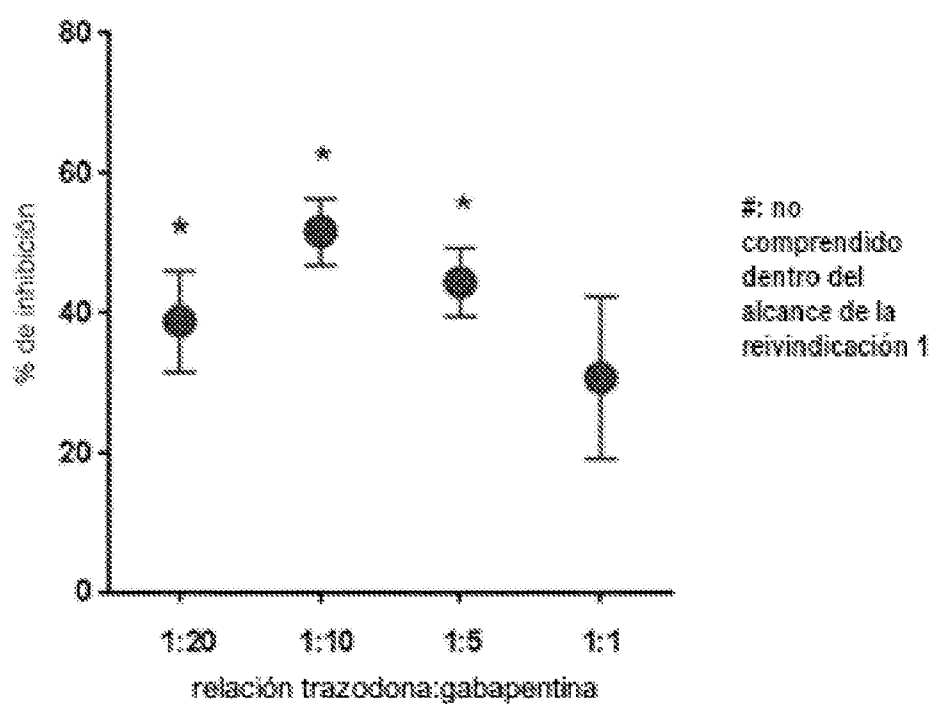
(c) no comprendido dentro del alcance de la presente invención

TT

Fig. 3



(a)



(b)

Fig. 4

