

Synergistic Analgesic Effect of Low Doses of Fluoxetine and Mefenamic Acid Combination: *In Silico* and *In Vivo* Studies

Abdulaziz S. SAEEDAN^{1*}, Ahmad M. ASIRI¹, Jeevan PATRA²,
Jyoti UPADHYAY², Mohd Nazam ANSARI¹ & Faisal K. ALKHOLIFI¹

¹ Department of Pharmacology & Toxicology, College of Pharmacy,
Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al-Kharj 11942, Saudi Arabia

² Department of Pharmaceutical Sciences, School of Health Sciences and Technology, University
of Petroleum and Energy Studies, Energy Acre, Campus Bidholi, Dehradun-248007. Uttarakhand, India

SUMMARY. Fluoxetine drug comes under the category of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). It is used in the treatment of depression but in elderly population cannot be used due to more occurrence of gastrointestinal (GI) adverse event compared to younger population. A non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) mefenamic acid, used frequently to treat mild to severe pain but cannot be used for more than one week due to the risk of heart attack and stomach or intestinal bleeding. Drug combination therapy in case of analgesics is frequently used to increase the clinical utility. The administration of two drugs in combination may achieve analgesia at lower doses than those required for individual drug alone, resulting in enhanced pain relief and reduction of adverse drug reaction. Probable interaction between fluoxetine and mefenamic acid on pain was examined in mice using *in silico* and *in vivo* experiments. Molecular docking studies indicated that the main residues responsible for the synergistic analgesic action against COX-2 are Tyr385 and Ser530. In first experiment, fluoxetine (5, 10, and 15mg/kg) a SSRI and mefenamic acid (50, 100, and 150 mg/kg) a NSAID were administered intraperitoneally (i.p.) in their respective groups (n = 6) to assess analgesic effect in mice using hot plate test (HPT). On the basis of these results, we selected an effective dose of fluoxetine *i.e.* 15 mg/kg and mefenamic acid *i.e.* 50 mg/kg, for the second experiment. Remarkably, we observed a synergistic effect between half of the effective doses of fluoxetine (7.5 mg/kg) along with mefenamic acid (25 mg/kg). It can be concluded from these results that the co-administration of drug fluoxetine (as an adjuvant) increases the effectiveness of mefenamic acid for modulation of pain.

RESUMEN. El medicamento fluoxetina se incluye en la categoría de inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Se usa en el tratamiento de la depresión, pero no se puede usar en la población de edad avanzada debido a la mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales (GI) en comparación con la población más joven. Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), el ácido mefenámico se usa con frecuencia para tratar el dolor leve a intenso, pero no se puede usar durante más de una semana debido al riesgo de ataque cardíaco y hemorragia estomacal o intestinal. La terapia de combinación de fármacos en el caso de los analgésicos se usa con frecuencia para aumentar la utilidad clínica. La administración de dos fármacos en combinación puede lograr la analgesia en dosis más bajas que las requeridas para el fármaco individual solo, lo que da como resultado un mayor alivio del dolor y una reducción de las reacciones adversas al fármaco. La interacción probable entre la fluoxetina y el ácido mefenámico sobre el dolor se examinó en ratones mediante experimentos *in silico* e *in vivo*. Los estudios de acoplamiento molecular indicaron que los principales residuos responsables de la acción analgésica sinérgica contra la COX-2 son Tyr385 y Ser530. En el primer experimento, se administraron fluoxetina (5, 10 y 15 mg/kg) un ISRS y ácido mefenámico (50, 100 y 150 mg/kg) un AINE por vía intraperitoneal (i.p.) en sus respectivos grupos (n = 6) para evaluar el efecto analgésico. En ratones utilizando la prueba de la placa caliente (HPT). Sobre la base de estos resultados, seleccionamos una dosis eficaz de fluoxetina, es decir, 15 mg/kg y ácido mefenámico, es decir, 50 mg/kg, para el segundo experimento. Sorprendentemente, observamos un efecto sinérgico entre la mitad de las dosis efectivas de fluoxetina (7,5 mg/kg) junto con ácido mefenámico (25 mg/kg). De estos resultados se puede concluir que la coadministración del fármaco fluoxetina (como adyuvante) aumenta la eficacia del ácido mefenámico para la modulación del dolor.

KEY WORDS: analgesic, fluoxetine, hot plate test, mefenamic acid, synergistic effect.

* Author to whom correspondence should be addressed: E-mail: a.binsaeeedan@psau.edu.sa