جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التقييم الدوائي للبريكابالين وتداخلاته مع بعض الأدوية المسكنة في أفراخ الدجاج

قتيبة محمد بشار الشعباني

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

ياسر محمد أمين البدراني

١٤٤٤ هـ
٢٠٢٢ م

الخلاصة

هدفت الدراسة الى الكشف عن الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية للبريكابالين بإعطائه عبر الفم بواسطة جهاز المحفز الكهربائي وتحديد التأثير المسكن للبريكابالين عبر الفم والمعتمد على الجرعة بأوقات مختلفة، وتحديد الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لكل من الترامادول والدايكوفيناك والبراسيتامول بالحقن داخل الخلب وتحديد نوع التداخل الدوائي مع البريكابالين، وتقييم التأثيرالخافض للحرارة للبريكابالين، والكشف عن التغييرات في بعض المعايير الكيموحيوية بعد اعطاء البريكابالين لمدة سبعة ايام متتالية وتقييم التأثير المسكن والمضاد للالتهاب للبريكابالين بواسطة اختبارالفورمالين وقياس تركيز البريكابالين في بلازما الدم باستخدام جهاز الاستشراب السائل عالي الاداء (High Performance Liquid Chromatography). وقياس المعايير الحركية الدوائية للبريكابالين في بلازما الدم، والكشف عن تأثير البريكابالين في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح في نموذج افراخ الدجاج.

حددت الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية (الجف-٥٠) للبريكابالين عبر الفم وكانت ١٥٦,٥ملغم/كغم في افراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول، باستخدام جهاز المحفز الكهربائي لأحداث الألم.

حدد التأثير المسكن للبريكابالين ١٥٠ و٣٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عبر الفم لأوقات مختلفة باستخدام جهاز المحفز الكهربائي؛ إذ لوحظ التسكين بعد ساعة من المعاملة من خلال الزيادة المعنوية للفولتية المسببة للألم بالمقارنة مع الوقت صفر وكان أفضل وقت للتسكين ٢ ساعة واستمر الى ٢ و٤ و٨ ساعات من المعاملة.

كما حددت الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية للترامادول والدايكلوفيناك والبراسيتامول بالحقن داخل الخلب وكانت (٠,٨٢ و٥,٦٥ و١٠,٧٤ ملغم/كغم) من وزن الجسم على التوالي.

وبالأعتماد على التحليل الايزوبولوكرافي وقيمة Y الحسابية حدد نوع التداخل بين البريكابالين مع الترامادول والدايكلوفيناك والبراسيتامول بنسبة ٠,٥٠ : ٠,٥٠ من الجرعة الفاعلة المسكنة الوسطية لكل دواء وكان التداخل تأزري.

حدد التأثير الخافض للحرارة للبريكابالين لمدة خمسة ساعات متتالية عن طريق استحداث ارتفاع درجة الحرارة بواسطة خميرة الخبز ٠,١٣٥ غم/كغم من وزن الجسم بالحقن داخل

الخلب، اذ لوحظ زيادة معنوية في درجة حرارة جسم الطائر في مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بخميرة الخبز في الساعة الثالثة والرابعة والخامسة من المعاملة بالمقارنة مع الأوقات (صفر، ١، ٢) ساعة في المجموعة نفسها، في حين ادى حقن الدايكلوفيناك مع خميرة الخبز الى انخفاض درجة الحرارة في حين الخميرة ترفع درجة الحرارة والعقارات مخفضة للحرارة، والبريكابالين مع خميرة الخبز، والبريكابالين مع الدايكلوفيناك سويا مع خميرة الخبز.

حددت التغييرات في بعض المعايير الكيموحيوية بعد اعطاء البريكابالين عبر الفم لمدة سبعة ايام متتالية، بعد٢٤ ساعة من اخر جرعة اعطيت من البريكابالين لوحظ وجود زيادة معنوية في تركيز اليوريا في المجاميع المعاملة بالبريكابالين ١٥٠ و٣٠٠ و٦٠٠ ملغم/كغم، وفي نشاط انزيم الألنين ناقل الأمين في المجاميع المعاملة بالبريكابالين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، لوحظ وجود زيادة معنوية في نشاط انزيم الاسبارتيت ناقل الامين بين مجموعة البريكابالين ١٥٠ملغم/كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وبين مجموعة البريكابالين ٣٠٠ و ٦٠٠ ملغم/كغم بالمقارنة مع مجموعة البريكابالين ١٥٠ملغم/كغم ومجموعة السيطرة.

قيم التأثير المسكن والمضاد للالتهاب للبريكابالين من خلال حقن الفورمالين ٠,٠٥ مل وبتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى لأفراخ الدجاج، لوحظ وجود زيادة معنوية في لحظة رفع القدم اليمنى/ ثانية لمجموعة الدايكوفيناك ١١ملغم/كغم (مجموعة السيطرة الموجبة)، والبريكابالين ٣٠٠ ملغم /كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (السالبة)، ولوحظ وجود زيادة معنوية في لحظة رفع القدم اليمنى/ ثانية في المجموعة المعاملة بالدايكلوفيناك مع البريكابالين سويا (بالجف-٥٠) لكل منهما بالمقارنة مع المجاميع المعطاة بريكابالين والديكلوفيناك لكل منهما على حدة ومجموعة السيطرة (السالبة).كما لوحظ وجود انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم اليمنى/ ٣ دقائق بين مجموعة الدايكلوفيناك ١١ملغم/كغم والبريكابالين ٣٠٠ملغم/كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (السالبة)، ولوحظ وجود انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم اليمنى/٣ دقائق بين مجموعة الدايكلوفيناك مع البريكابالين لكل منهما سويا بالمقارنة مع البريكابالين ٣٠٠ملغم/كغم والدايكلوفيناك ١١ملغم/كغم ومجموعة السيطرة (السالبة)، مما يدل على التأثير المسكن للبريكابالين والدايكلوفيناك لوحدهما وتأثيرهما التآزري معاً.

كما لوحظ وجود انخفاض معنوي في زيادة سمك باطن القدم اليمنى بين مجموعة الدايكلوفيناك ومجموعة الدايكلوفيناك والبريكابالين المعطاة معاً بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (السالبة)، وكانت نسبة الفعالية المضادة للالتهاب في مجموعة الدايكلوفيناك ١١ملغم/كغم

٤٤,٥٪ ومجموعة البريكابالين ٣٠٠ملغم/كغم ٢١,٦ ٪ والدايكلوفيناك والبريكابالين (بالجف-٥٠) معاً ٥٧,٨ ٪ مما يؤكد على الفعل التآزري للبريكابالين والدايكلوفيناك سوياً.

قيس تركيز البريكابالين في بلازما دم الافراخ بواسطة جهاز الاستشراب السائل عالي الاداء (HPLC) بذلك تم الحصول على تركيز البريكابالين في بلازما الدم لأوقات مختلفة حيث كان تركيز البريكابالين في بلازما دم الافراخ المعاملة بريكابالين ٣٠٠ملغم/كغم عبر الفم (١٣٣,٨٠±٢,٣٥، ١٨٣,٢٠±٣,٩١، ٢٩٥,٦٠±٢,٨٢، ٢٤٨,٤٠±٧,٦٠، ٢١٩±٢,٧٢، ١٥٤±٥,٥) ميكروغرام/مل وعند الاوقات (٠,٥ و١ و٢ و٤ و٨ و٢٤) ساعة على التوالي وكان اعلى تركيز عند ٢ ساعة.

وقيست المعايير الحركية الدوائية للبركابالين في بلازما دم افراخ الدجاج استعملت الجرعة ٣٠٠ملغم/كغم في قياس المعايير الحركية الدوائية للبريكابالين في بلازما دم الافراخ وكانت على النحو الآتي: عمر نصف الطرح ٢٩ ساعة وثابت معدل الطرح ٠,٠٢٣ساعة$^{-1}$ واعلى تركيز في بلازما الدم ٢٩٥ ميكروغرام /مل خلال فترة ٢ ساعة من المعاملة وكان معدل وقت البقاء ٤٣ ساعة وحجم الانتشار ١,١٢٧ لتر /كغم والتصفية الكلية ٠,٠٢٦ لتر /ساعة /كغم والمنطقة تحت منحنى الوقت - التركيز ١١٤٢٠,٣١ ميكروغرام× ساعة /مل.

حدد تأثير البريكابالين في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح بالجرعة العلاجية بعد ساعة من المعاملة، اذ لوحظ وجود انخفاض معنوي في وقت التحرك/ ثانية وعدد المربعات المقطوعة وعدد مرات القفز وعدد مرات الصياح في المجموعة المعاملة بالبريكابالين بجرعة ٣٠٠ ملغم/كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و١٥٠ ملغم/كغم من البريكابالين عبر الفم، ولم يلحظ وجود فرق معنوي في وقت التحرك /ثانية وعدد المربعات المقطوعة وعدد مرات القفز وعدد مرات الصياح بين مجموعة السيطرة ومجموعة البريكابالين المعطاة ١٥٠ ملغم/كغم . ولم يلحظ وجود فرق معنوي في عدد مرات النقر وعدد مرات التغوط في المجاميع المعاملة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة مما يؤكد تأثير البريكابالين بجرعة ٣٠٠ ملغم/كغم في تقليل السلوك العصبي والنشاط الحركي لأفراخ الدجاج بعد ساعة من المعاملة.

كما حدد تأثير البريكابالين في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح بالجرعتين ٣٠ و٦٠ ملغم/كغم بعد اسبوع من المعاملة، لوحظ وجود انخفاض معنوي في وقت التحرك/ثانية وعدد المربعات المقطوعة وعدد مرات القفز/ وعدد مرات الصياح في المجاميع المعاملة بالبريكابالين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، ولوحظ انخفاض معنوي في عدد مرات

النقر في المجموعة المعطاة بريكابالين ٦٠ملغم/كغم عبر الفم بالمقارنة مع مجموعة ٣٠ملغم/كغم ومجموعة السيطرة. ولم يلحظ وجود فرق معنوي في المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة في عدد مرات التغوط، مما يدل على حدوث انخفاض معنوي في النشاط الحركي والسلوك العصبي في افراخ الدجاج المعاملة بالبريكابالين بعد اسبوع.

نستنتج من الدراسة أن للبريكابالين تأثيراً مسكناً في أفراخ الدجاج على مدى ساعات متعددة، وجود تداخل تآزري قوي بين البريكابالين مع الترامادول وبصورة اقل مع الدايكلوفيناك والباراسيتامول، وتأثيره المضاد للالتهاب والمسكن للألم من خلال اختبار الفورمالين والتأثير الضار المؤقت على الكبد بالإعطاء المزمن عبر الفم، كما كشفت الدراسة التطابق بين الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية للبريكابالين، ومن خلال طول عمر نصف الطرح ومعدل وقت البقاء في جسم الطائر يتبين لنا سبب طول فترة التأثير المسكن، اضافة الى تاثيراته المسدرة عند الاعطاء الحاد والمزمن على النشاط الحركي والسلوك العصبي.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Pharmacological Evaluation of Pregabalin and Its Interactions with Some Analgesic Drugs in Chickens Model

Qutaiba Mohammed Bashar Al-Shaabany

MSc. / Thesis

Veterinary Medicine /

Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Assist. Prof.

Dr. Yasser Mohammed Amen Al-Badrany

2022 A.D. **1444 A.H.**

Abstract

This study aimed to determine the median effective analgesic dose of pregabalin administered orally by an electrostimulator device, determine the dose-dependent analgesic effect of oral pregabalin at different times, determine the median effective analgesic dose of tramadol, diclofenac, and paracetamol by intraperitoneal injection and determine the type of drug interaction with pregabalin, evaluate the antipyretic effect of pregabalin, detect changes in some biochemical parameters after pregabalin administration for seven consecutive days, evaluate the analgesic and anti-inflammatory effect of pregabalin by formalin test, measuring the plasma concentration of pregabalin using high-performance liquid chromatography (HPLC) and measuring the pharmacokinetic parameters of pregabalin in the plasma , the effect of pregabalin on locomotor activity within the open field in a chick as a model.

The median effective analgesic dose (ED_{50}) for oral pregabalin was 156.5 mg/kg in chicks by using the up-and-down method.The analgesic effects of oral pregabalin (150 and 300 mg/kg body weight) were evaluated at different time points by using an electrostimulator. Analgesia was observed after an hour of treatment through a significant increase in pain-inducing voltages compared to time zero and continued to 2, 4, and 8 h of treatment, and a significant increase in pain-inducing voltages was observed at 2, 4, and 8 h compared to that at time zero and one hour.

The median analgesic effective dose of tramadol, diclofenac and paracetamol by intraperitoneal injection was (0.82, 5.65 and 10.74 mg/kg) of body weight, respectively. Based on isobolographic analysis and calculated Y-value, the interaction type between pregabalin and (tramadol, diclofenac, and paracetamol) was determined at a ratio of 0.50:0.50 of the

median analgesic effective dose for each drug, and the interaction was synergistic.

The antipyretic effect of pregabalin for five consecutive hours was determined by inducing fever by baker yeast (0.135 g/kg ip). A significant increase in the body temperature of chicks was observed in the positive control group treated with baker yeast at the third, fourth, and fifth hours of treatment compared with the time (0–1–2 h) in the same group. There was no significant difference in temperature during the experimental time of five hours in the groups of diclofenac plus baker yeast, pregabalin plus baker yeast, or pregabalin with diclofenac together plus baker yeast.

Changes in some biochemical parameters were determined after oral administration of pregabalin for seven consecutive days. 24 hours after the last dose of pregabalin, a significant increase in urea concentration was observed in the groups treated with pregabalin at 150, 300, and 600 mg/kg orally, whereas no significant difference in creatinine concentration was observed. A significant increase in ALT activity was observed in the groups treated with pregabalin compared with the control group. A significant increase in AST activity in the groups treated with pregabalin 150 mg/kg compared with the control group, and a significant increase in enzyme activity was observed in the groups administered pregabalin 300 and 600 mg/kg compared to the group administered 150 mg/kg and the control group.

The analgesic and anti-inflammatory effect of pregabalin were evaluated by injecting formalin (0.05 ml 0.1%) into the paw of the right foot of the chicks. Formalin injection caused inflammation and pain in the right foot. By comparing the results, a significant increase was observed at the moment of raising the right foot/s for the diclofenac group 11 mg/kg (positive control group) and pregabalin 300 mg/kg compared to the control

group (negative control), and a significant increase in the moment of raising the right foot/s was observed in the group treated with diclofenac and pregabalin together (ED_{50} for each of them) compared with the groups administered pregabalin and diclofenac alone and the control group (negative). It was also observed that there was a significant decrease in the number of raising the right foot/3 min in the group treated with diclofenac 11 mg/kg and pregabalin 300 mg/kg compared to the control group (negative), and a significant decrease was noted in the number of raising the right foot/3 minutes between the group treated with diclofenac and pregabalin together compared with pregabalin 300 mg/kg and diclofenac 11 mg/kg and the control group, which indicated the analgesic effect of pregabalin and diclofenac alone and their synergistic effect.

In addition, a significant decrease in the thickness of the paw of the right foot was observed between the diclofenac group and the diclofenac and pregabalin group compared to the control group. The anti-inflammatory percentage of the diclofenac (11 mg/kg) was 44.5%, the pregabalin (300 mg/kg) was 21.6%, and the diclofenac and pregabalin (ED_{50} of each of them) was 57.8%, which confirms the synergistic action of pregabalin and diclofenac together.

The concentration of pregabalin in the plasma of chicks was measured by a high-performance liquid chromatography (HPLC)), thus, the concentration of pregabalin in the plasma was (133.80±2.35, 183.20±3.91, 295.60±2.82, 248.40±7.60, 219.00±2.72, 154.00±5.50) µg/ml and at times (0.5, 1, 2, 4 and 8 and 28) hours, respectively, and the highest concentration was at 2 hours.

The pharmacokinetic parameters of pregabalin were measured in the plasma of chicks. The dose of 300 mg/kg was used to measure the pharmacokinetic parameters of pregabalin in the plasma of chicks, and they

were as follows: the elimination half-life was 29 h, elimination rate constant was 0.023 hours-1, and the maximum plasma concentration was 295 µg/ml during the 2-hour period of treatment, mean residence time was 43 h, volume of distribution was 1,127 L/kg, total clearance was 0.026 L/h/kg, and the area under the curve from time 0 to infinity was 11420.31 µg.h/ml.

The effect of pregabalin on locomotor activity in the open field was determined at the therapeutic dose after an hour of treatment, as there was a significant decrease in latency to move, number of lines crossed, number of escape jumps, and number of vocalizations in the group treated with pregabalin at a dose of 300 mg/kg compared with the control group and pregabalin group 150 mg/kg. There was no significant difference in the latency to move, number of lines crossed, number of escape jumps, and number of vocalizations between the control and pregabalin group administered 150 mg/kg. No significant difference was observed in the number of pecks and defecation in the treated groups compared with the control group, which confirms the effect of pregabalin at a dose of 300 mg/kg in reducing the locomotor activity of chicks one hour after treatment.

The effect of pregabalin on the locomotor activity in the open field was determined at doses of 30 and 60 mg/kg after a week of treatment. A significant decrease was observed in the latency to move, number of lines crossed, number of escape jumps, and number of vocalizations in the treated groups compared to the control group, a significant decrease in the number of pecks was observed in the group given pregabalin 60 mg/kg in comparison with the pregabalin 30 mg/kg and the control group. No significant difference in the number of defecation times was observed

between the treated and control groups, indicating a significant decrease in locomotor activity in chicks treated with pregabalin after a week.

We concluded from the study, that pregabalin has an analgesic effect in chicks over several hours and that there is a strong synergistic interaction between pregabalin and tramadol and to a lesser extent with diclofenac and paracetamol and its anti-inflammatory and analgesic effects through the formalin test. Temporary harmful effect on the liver with chronic oral administration, the study also revealed the congruence between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin, and through the long elimination half-life which gives the reason for it is has a long period of analgesic effect, in addition to its sedative effects upon acute and chronic administration on the locomotor activity.