جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

التأثيرات الدوائية للأمانتادين في نموذج أفراخ الدجاج

فيصل فارس ادريس

رســالة ماجســتير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

يعرب جعفر موسى

2025 م **1447 هـ**

الخلاصة

هدفت دراستنا الكشف عن فعالية الأمانتادين المسكنة للألم في نموذج أفراخ الدجاج بعمر 7-14 يوماً وبيان درجة أمانه فضلا عن قياس الحركية الدوائية له والتحري عن مدى امكانية فعاليته كدواء ما قبل التخدير لاستخدامه مستقبلا في الحيوانات الأخرى.

تم تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف50) المسكنة للألم للأمانتادين باستخدام طريقة الصعود والنزول وكانت 16.00 ملغم/كغم، في الفم لأفراخ الدجاج.

وكانت الجرعة المميتة الوسطية الحادة (الجم50) للأمانتادين 930.00 ملغم/كغم، في الفم وتم ملاحظة العلامات السمية والتي كانت عبارة عن اجهاد تنفسي، خمول، ارتعاش العضلات، تهدل الاجنحة، والرقود على عظم القص، ومن ثم الموت خلال 24 ساعة.

وبينت نتائج هذه الدراسة امتلاك الأمانتادين مدى الأمان الواسع في أفراخ الدجاج من خلال قياس المعيار العلاجي Therapeutic Index (T.I.) والتي كانت تساوي 59 في نموذج أفراخ الدجاج.

وسبب تجريع الأمانتادين بجرع متعددة وهي 8.00، 16.00 و31.00 ملغم/كغم، في الفم (والتي تعادل الجف25، الجف50 والجف100 منه وعلى التوالي) حدوث تسكين للألم في أفراخ الدجاج وبنسبة 35، 50 و100 % على التوالي وبصورة معتمدة على الجرعة.

أنتج التجريع الفموي للأمانتادين بجرعة 31.00 ملغم/كغم تسكين للألم أفراخ الدجاج للمجاميع المقاسة بعد 15/ 30/ 60/ 120 و240 دقيقة بعد التجريع الفموي للأمانتادين وكان أفضل وقت لتسكين الألم وبصورة معنوية هو الوقت بعد نصف ساعة من اعطاء الأمانتادين إذ اختلف معنويا عن مجموعة الوقت المقاس بعد ربع ساعة من التجريع بالنسبة للفولتية بعد التجريع فضلا عن التغير فيها.

وتم الكشف عن فعالية الأمانتادين في احداث التخدير الموزون للكيتامين ومقارنته مع الكيتامين والزيلازين حيث عمل اعطاء الكيتامين لوحده على تسكين الألم بصورة معنوية بينما سبب اعطاء الزيلازين او الأمانتادين معه على زيادة الفعالية المسكنة من الالم للكيتامين وبصورة معنوية وكانت الزيادة بشكل أكبر عند اعطاء الزيلازين مع الكيتامين.

وتم الكشف عن فعالية الأمانتادين المنومة(دقيقة) عند إعطائه مع الكيتامين حيث عمل على التقليل المعنوي من مدتي النوم والافاقة مقارنة بالكيتامين لوحده او عند اعطائه مع الزيلازين.

خلال فترة التخدير تم تسجيل المؤشرات الفسيولوجية لأفراخ الدجاج والتي تضمنت: تشبع الأوكسجين(SpO_2) ، معدل التنفس، معدل ضربات القلب، ضغط الدم، ودرجة حرارة الجسم

وذلك بعد (15) دقيقة من إعطاء المخدر. أظهرت النتائج أن إعطاء الأمانتادين أدى إلى تغيّر معنوي في قيم هذه المؤشرات الحيوية مقارنةً باستخدام الكيتامين منفرداً أو بالمشاركة مع الزيلازين.

إن إعطاء الأمانتادين بجرعة (31.00ملغم/كغم) عن طريق الفم لم يُظهر تأثيراً معنوياً على وظائف الكبد والكلية، إذ لم تُسجّل تغيّرات ملحوظة في مستويات إنزيم الأسبارتات ترانساميناز (AST)أو الألانين ترانساميناز(ALT) ، وكذلك لم تُلاحظ فروق مهمة في تراكيز الكرياتينين وحامض البوليك في مصل الدم.

سبب الأمانتادين (31.00 ملغم/كغم، عن طريق الفم) والنيميسولايد (20 ملغم/كغم، عن طريق الحقن العضلي) تثبيطا معنويا في نشاط انزيم الاكسدة الحلقية2 Cyclooxygenase-2 في دماغ افراخ الدجاج مقارنة بمجموعة السيطرة وبنسبة 16 و 27 % على التوالي.

وكان تركيز الأمانتادين في بلازما الدم (31.00 ملغم/كغم، عن طريق الفم) التي تم قياسها في أوقات مختلفة (0.25، 0.5، 1، 2، 4، و8 ساعات) هي 0.38، 0.42، 0.31، 0.30، 0.26 و0.23 مايكروغرام/مل على التوالي. وكان تركيزه في الوقت 30 دقيقة من الأعطاء هو الأعلى.

تم تقدير المتغيرات الحركية الدوائية للأمانتادين لتكون المنطقة تحت المنحني AUC0-∞ 7.44µg·h/mL ، المنطقة تحت المنحني الاني AUMC0-∞ 170.85µg·h²/mL ، ثابت معدل الطرح Kel 0.04h⁻¹ ، التركيز الأعلى Cmax 0.42µg/mL ، الوقت الأعلى Tmax 0.5h ، عمر النصف t1/2β 15.88h ، معدل وقت البقاء MRT 3.34h ، حجم الانتشار Vss 96.75L/kg والتصفية الكلية Cl 4.22L/h/kg.

تُظهر نتائج الدراسة أن الأمانتادين يتمتع بملف أمان جيد من حيث وظائف الكبد والكلية، فضلاً عن خصائصه الحركية الدوائية. كما تبرز قدرته الفريدة على تثبيط نشاط إنزيم الأكسدة الحلقية-٢ (COX-2) في الدماغ، مما يمنحه خصائص مسكنة مميزة تؤهله ليكون خياراً واعداً كدواء ما قبل التخدير يمكن الاستفادة منه في التطبيقات البيطرية.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Pharmacological effects of amantadine in chicks model

Faisal Faris Idris

MSc / Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Professor

Dr. Yaareb Jaafar Mousa

2025 A.D. **1447 A.H.**

Abstract

Our study aimed to investigate the analgesic efficacy of amantadine in a chick model aged 7–14 days, to evaluate its safety profile, to determine its pharmacokinetics, and to explore its potential as a pre-anesthetic drug for future use in other animals.

The median effective analgesic dose (ED_{50}) of amantadine was determined using the up-and-down method and was found to be **16.00 mg/kg, orally** in chicks. The acute median lethal dose (LD_{50}) of amantadine was **930.00 mg/kg, orally**, with observed toxic signs including respiratory distress, lethargy, muscle tremors, wing drooping, sternal recumbency, and death within 24 hours.

The results demonstrated that amantadine has a wide safety margin in chicks, as indicated by the calculated **Therapeutic Index (T.I.) of 59**. Oral administration of multiple doses of amantadine (8.00, 16.00, and 31.00 mg/kg, corresponding to ED_{25}, ED_{50}, and ED_{100}, respectively) produced analgesic effects of **35%, 50%, and 100%**, respectively, in a dose-dependent manner.

Oral administration of **31.00 mg/kg** of amantadine provided significant analgesia at 15, 30, 60, 120, and 240 minutes post-treatment, with the most pronounced effect observed at **30 minutes**, which was significantly different from the 15-minute post-treatment measurement in terms of voltage response and changes.

The study also demonstrated the potentiating effect of amantadine on ketamine anesthesia when compared with ketamine alone or ketamine combined with xylazine. Ketamine alone produced significant analgesia, while the addition of either xylazine or amantadine enhanced its analgesic

efficacy, with the greatest effect observed in the ketamine-xylazine combination.

Amantadine also exhibited a sedative-modulating effect when administered with ketamine, significantly reducing both sleep and recovery times compared to ketamine alone or ketamine combined with xylazine.

During anesthesia, physiological parameters of chicks were recorded, including oxygen saturation (SpO_2), respiratory rate, heart rate, blood pressure, and body temperature at 15 minutes post-administration. Results revealed that amantadine induced significant changes in these parameters compared to ketamine alone or ketamine with xylazine.

Administration of amantadine (31.00 mg/kg, orally) did not produce any significant effect on liver and kidney functions, as no remarkable changes were observed in serum levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), creatinine, or uric acid.

Amantadine (31.00 mg/kg, orally) and nimesulide (20 mg/kg, intramuscularly) significantly inhibited **cyclooxygenase-2 (COX-2)** activity in the brain of chicks compared to the control group, by **16% and 27%**, respectively.

The plasma concentrations of amantadine (31.00 mg/kg, orally) measured at different time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 h) were **0.38, 0.42, 0.31, 0.30, 0.26, and 0.23 µg/mL**, respectively, with the peak concentration observed at **30 minutes post-administration**.

The calculated pharmacokinetic parameters of amantadine were as follows:

- Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$): **7.44 µg·h/mL**
- Area under the first moment curve ($AUMC_{0-\infty}$): **170.85 µg·h²/mL**
- Elimination rate constant (Kel): **0.04 h^{-1}**
- Maximum plasma concentration (Cmax): **0.42 µg/mL**
- Time to reach Cmax (Tmax): **0.5 h**

- Elimination half-life ($t_{1/2}\beta$): **15.88 h**
- Mean residence time (MRT): **3.34 h**
- Volume of distribution at steady state (Vss): **96.75 L/kg**
- Total clearance (Cl): **4.22 L/h/kg**

In conclusion, the study demonstrates that amantadine has a favorable safety profile regarding hepatic and renal functions, in addition to its distinctive pharmacokinetic properties. Its unique ability to inhibit COX-2 activity in the brain confers a remarkable analgesic effect, highlighting its potential as a promising pre-anesthetic drug for veterinary applications.

Pharmacological effects of amantadine in chicks model

Author: **Faisal Faris Idris**

Advisor: **Dr. Yaareb Jaafar Mousa**

Publisher: University of Mosul

HIGHLITS	GRAPHICAL ABSTRACT
The Amantadine has a favorable safety profile regarding hepatic and renal functions, in addition to its distinctive pharmacokinetic properties. Its unique ability to inhibit COX-2 activity in the brain confers a remarkable analgesic effect. its potential as a promising pre-anesthetic drug for veterinary applications.	

Keywords:

Amantadine

xylazine

ketamine

Analgesia

Anasthesia

COX-2

Nimesulide

Abstract

Our study aimed to investigate the analgesic efficacy of amantadine in a chick model aged 7–14 days, to evaluate its safety profile, to determine its pharmacokinetics, and to explore its potential as a pre-anesthetic drug for future use in other animals. The median effective analgesic dose (ED_{50}) of amantadine was determined using the up-and-down method and was found to be **16.00 mg/kg, orally** in chicks. The acute median lethal dose (LD_{50}) of amantadine was **930.00 mg/kg, orally**, with observed toxic signs including respiratory distress, lethargy, muscle tremors, wing drooping, sternal recumbency, and death within 24 hours. The results demonstrated that amantadine has a wide safety margin in chicks, as indicated by the calculated **Therapeutic Index (T.I.) of 59**. Oral administration of multiple doses of amantadine (8.00, 16.00, and 31.00 mg/kg, corresponding to ED_{25}, ED_{50}, and ED_{100}, respectively) produced analgesic effects of **35%, 50%, and 100%**, respectively, in a dose-dependent manner.Oral administration of **31.00 mg/kg** of amantadine provided significant analgesia at 15, 30, 60, 120, and 240 minutes post-treatment, with the most pronounced effect observed at **30 minutes**, which was significantly different from the 15-minute post-treatment measurement in terms

	of voltage response and changes.The study also demonstrated the potentiating effect of amantadine on ketamine anesthesia when compared with ketamine alone or ketamine combined with xylazine. Ketamine alone produced significant analgesia, while the addition of either xylazine or amantadine enhanced its analgesic efficacy, with the greatest effect observed in the ketamine-xylazine combination. Amantadine also exhibited a sedative-modulating effect when administered with ketamine, significantly reducing both sleep and recovery times compared to ketamine alone or ketamine combined with xylazine.During anesthesia, physiological parameters of chicks were recorded, including oxygen saturation (SpO_2), respiratory rate, heart rate, blood pressure, and body temperature at 15 minutes post-administration. Results revealed that amantadine induced significant changes in these parameters compared to ketamine alone or ketamine with xylazine.Administration of amantadine (31.00 mg/kg, orally) did not produce any significant effect on liver and kidney functions, as no remarkable changes were observed in serum levels of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), creatinine, or uric acid. Amantadine (31.00 mg/kg, orally) and nimesulide (20 mg/kg, intramuscularly) significantly inhibited **cyclooxygenase-2 (COX-2)** activity in the brain of chicks compared to the control group, by **16% and 27%**, respectively. The plasma concentrations of amantadine (31.00 mg/kg, orally) measured at different time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 h) were **0.38, 0.42, 0.31, 0.30, 0.26, and 0.23 µg/mL**, respectively, with the peak concentration observed at **30 minutes post-administration**. The calculated pharmacokinetic parameters of amantadine were as follows: • Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$): **7.44 µg·h/mL** • Area under the first moment curve ($AUMC_{0-\infty}$): **170.85 µg·h²/mL** • Elimination rate constant (Kel): **0.04 h^{-1}** • Maximum plasma concentration (Cmax): **0.42 µg/mL** • Time to reach Cmax (Tmax): **0.5 h** • Elimination half-life ($t_{½\beta}$): **15.88 h** • Mean residence time (MRT): **3.34 h** • Volume of distribution at steady state (Vss): **96.75 L/kg** • Total clearance (Cl): **4.22 L/h/kg** In conclusion, the study demonstrates that amantadine has a favorable safety profile regarding hepatic and renal functions, in addition to its distinctive pharmacokinetic properties. Its unique ability to inhibit COX-2 activity in the brain confers a remarkable analgesic effect, highlighting its potential as a promising pre-anesthetic drug for veterinary applications.