University of Mosul
College of Veterinary Medicine

EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF FLURBIPROFEN IN MICE

Naktal Mamish Shukri

M.Sc. / Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Ahmed Salah Naser

2023 A.D. **1444 A.H.**

Abstract

The objective of our study was to assess some of the pharmacological effects of Flurbiprofen in mice by determining the median fatal dose and the median anti-nociceptive dose, and its interaction with alpha-lipoic acid in analgesia from visceral pain, as well as the neurological effects on the level of anxiety and depression, and to evaluate its anticonvulsant activity.

The median lethal dose of Flurbiprofen administered orally was 1147 mg/kg, and the mice showed signs of acute poisoning represented by lethargy, increased respiration, Straub tail, nervousness, convulsions and death within 5–15 min of dosing. To determine the median analgesic dose of Flurbiprofen in mice, a tail immersion test was used in five mice, and the median analgesic dose was 8.6 mg/kg B.W.

Flurbiprofen at 10mg/kg produces an analgesic effect after an hour of oral administration, which is expressed as a significant increase in the tail-raising period compared to the tail-raising time at time zero. When comparing the pain threshold 24 hrs after oral administration of Flurbiprofen, noticed that the analgesic effect faded compared to that at 1 and 2 hrs, and proved that the highest analgesic impact was one hour after the treatment.

Flurbiprofen at 10, 20, and 40 mg/kg produced a painkiller action after an hour of oral treatment, which was expressed as a significant increase in the tail-raising period compared with the control group. The analgesic efficacy percentages were 26, 33, and 37%, respectively.

In the writhing test, Flurbiprofen at 20, 40, and 80 mg/kg produced an analgesic effect after an hour of oral administration, with the analgesic efficacy percentages being 53, 56, and 63%, respectively.

The combination of Flurbiprofen 10 mg/kg plus alpha-lipoic acid 50 mg/kg produced a synergistic analgesic effect in the writhing test.

The anti-anxiety effect was studied using the elevated plus maze test (EPM), light-dark box test (LDB), and open field test (OFT). Acute treatment with 20 mg/kg orally Flurbiprofen revealed an anxiolytic effect, with increased number of entering and time spent in the open arm of the (EPM) test, increased time spent in the light side of (LDB) test, and increased time spent in the central area of the (OFT) compared to the control group. Multiple doses administration of Flurbiprofen was ineffective in producing an anxiolytic effect

The antidepressant effect was studied using two tests: the forced swimming test (FST) and the tail suspension test (TST). Flurbiprofen at 40 mg/kg exhibited a significant antidepressant impact, which was revealed by a significant decrease in immobility time compared with the control group in the tail suspension test and forced swimming test.

The anticonvulsant effects were studied using a pilocarpine-induced convulsion test. Flurbiprofen at 10, 20, and 40 mg/kg orally caused a remarkable decrease in the onset of convulsions and a considerable reduction in the duration of convulsions in comparison with the control group.

Based on the results of the current study,conclude that Flurbiprofen has a wide range of safety and is an effective analgesic for peripheral and visceral pain. The synergistic effect between Flurbiprofen and alpha lipoic acid may have clinical benefits, including reducing the dose of Flurbiprofen when used together.

Flurbiprofen (20 mg) exerted anxiolytic-like effects, neither all treatment regimens nor all doses of Flurbiprofen are effective in producing the anxiolytic-like effect. Flurbiprofen, at relatively high doses (40 mg), may have an antidepressant effect; furthermore, it may have an anticonvulsant effect.

جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

تقييم التأثيرات الدوائية للفلوربيبروفين في الفئران

نكتل مامش شكري

رسالة ماجستير
الطب البيطري / الادوية و السموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ المساعد
الدكتور احمد صلاح ناصر

1444 هـ

2023م

الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الخواص الدوائية للفلوربيبروفين في الفئران عن طريق تحديد الجرعة المميتة الوسطية والجرعة المسكنة (الفاعلة) الوسطية وتداخل الفلوربيبروفين مع حمض ألفا ليبويك في التسكين من الآلام الحشوية وكذلك التأثيرات العصبية في حالة القلق والاكتئاب وتقييم نشاطه الضاد للاختلاجات.

حيث كانت الجرعة المميتة الوسطية للفلوربيبروفين عن طريق الفم هي 1147 ملغم / كغم من وزن الجسم، وأظهرت الفئران علامات التسمم الحاد في غضون 5-15 دقيقة بعد اعطاء الدواء، في حين كانت الجرعة المسكنة(الفاعلة) الوسطية للتسكين للفلوربيبروفين و بإستخدام إختبار غمر الذيل لخمسة فئران هي 8.6 ملغم / كغم من وزن الجسم. كما و أنتج الفلوربيبروفين بجرعة 10 ملغم / كغم من وزن الجسم تأثيراً مسكناً بعد ساعة من تناوله عن طريق الفم في الفئران، والذي ظهر على شكل زيادة معنوية في فترة رفع الذيل مقارنة بوقت رفع الذيل في الوقت صفر. وعند مقارنة عتبة الألم بعد 24 ساعة من تناول الفلوربيبروفين عن طريق الفم، لوحظ تلاشي التأثير المسكن مقارنة بالساعة 1و2 من تناول الفلوربيبروفين ، وتبين أن أعلى تأثير مسكن كان بعد ساعة واحدة من أخذ الفلوربيبروفين.

أحدث الفلوربيبروفين بجرع 10 و20 و40 ملغم / كغم من وزن الجسم تأثيراً مسكناً بعد ساعة من تناوله عن طريق الفم، والذي ظهر على شكل زيادة معنوية في فترة رفع الذيل مقارنة مع مجموعة السيطرة، وكانت نسبة الفاعلية المسكنة للألم هي 26 و33 و37٪ على التوالي. في اختبار التلوي، سبب الفلوربيبروفين بجرع 20 و40 و80 ملغم / كغم من وزن الجسم تأثيراً مسكناً بعد ساعة من إعطاءه عن طريق الفم، وبنسب مئوية كانت 53 و56 و63٪ على التوالي.

أدى الإعطاء المتزامن للفلوربيبروفين 10 ملغم / كغم مع حمض ألفا ليبويك 50 ملغم / كغم من وزن الجسم إلى إحداث تأثيراً مسكناً تآزرياً عند إجراءنا لاختبار التلوي. تمت دراسة التأثير الضاد للقلق للفلوربيبروفين باستخدام إختبار المتاهة المرتفعة ، وإختبار الصندوق الغامق والفاتح، و إختبار الميدان المفتوح. حيث أظهرالفلوربيبروفين بـجرعة 20 ملغم / كغم من وزن الجسم بعد ساعة من تجريعه عن طريق الفم في الفئران الى إحداث تأثير مزيل للقلق و ظهر على شكل زيادة معنوية في الوقت الذي تقضيه الفئران في الذراع المفتوحة لإختبار المتاهة

المرتفعة، وزيادة معنوية في الوقت الذي تقضيه الفئران في الجانب المضاء في إختبار الصندوق الغامق و الفاتح، وزيادة معنوية في الوقت الذي تقضيه الفئران في المنطقة الوسطى في إختبار الميدان المفتوح مقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين لم تظهر تأثيرات ضادة للقلق واضحة في الفئران المجرعة بالفلوربيبروفين لمدة خمسة عشر يوما متتالية.

تمت دراسة التأثير الضاد للاكتئاب للفلوربيبروفين في الفئران باستخدام اختبارين وهما إختبار الذيل المعلق و إختبار السباحة القسري(الاجباري). حيث أدى تجريع الفئران الفلوربيبروفين بجرعة 40 ملغم / كغم من وزن الجسم بعد ساعة من الاعطاء تأثيراً معنوياً ضاداً للاكتئاب، والذي تم الكشف عنه من خلال إنخفاض معنوي في زمن جمود الفئران مقارنة مع مجموعة السيطرة في إختبار الذيل المعلق و إختبار السباحة القسري(الإجباري).

تمت دراسة التأثيرات الضادة للإختلاجات بإستخدام إختبار التشنج الناجم عن طريق حقن البيلوكاربين وتسبب الفلوربيبروفين بجرع الـ 10 و20 و40 ملغم / كغم عن طريق الفم في إنخفاض معنوي في وقت بدء الإختلاجات و إنخفاض معنوي في مدة الإختلاج مقارنة مع مجموعة السيطرة.

بالإعتماد على نتائج دراستنا، نستنتج أن الفلوربيبروفين يمتلك درجة أمان واسعة وهو مسكن فعال للآلام المحيطية والحشوية. وقد يكون للتأثير التآزري بين الفلوربيبروفين وحمض ألفا ليبويك فوائد سريرية، بما في ذلك تقليل جرعة الفلوربيبروفين عند إستخدامها معًا.

إن إعطاء الفلوربيبروفين بجرعة (20 ملغم) للفئران بعد ساعة أحدث تأثيراً شبيها بمزيلات القلق، في حين لم تكن باقي الجرع المستخدمة ذات تأثير ضاد للقلق بالإضافة إلى أن الإعطاء المزمن لمدة 14 يوم لم يكن فعالا في إحداث تأثير مزيل القلق. كما أن للفلوربيبروفين وبجرعات عالية نسبيًا، تأثيرا ضادا للإكتئاب؛ علاوة على ذلك، ظهر للفلوربيبروفين تأثيرات ضادة للإختلاجات في الفئران.