

Hasse, D.R.¹; Betti, A.H.²; Martins, T.S.³; Barreiro, E.J.³; Fraga, C.A.M.³; Rates, S.M.K.²;

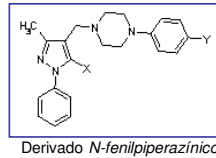
¹ Faculdade de Farmácia, UFRGS

² Programa de Pós -Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS

³ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LassBio, UFRJ

Introdução

Considerando a necessidade de antipsicóticos mais seguros e eficazes e tendo em vista que ao menos um terço dos pacientes são refratários ao tratamento com os antipsicóticos disponíveis, o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LassBio (UFRJ), sintetizou uma série de derivados N-fenilpiperazínicos candidatos a antipsicóticos. Entre eles, destacou-se LASSBio-579, que é ativo em modelos animais preditivos de ação antipsicótica, em dose que não causa catatonia. Porém, possui baixa biodisponibilidade e induz prejuízos na coordenação motora em rota-rod. Assim, a partir de LASSBio-579, foi sintetizada outra série de derivados N-fenilpiperazínicos ortodissubstituídos LASSBio-1412, LASSBio-1413, LASSBio-1414, LASSBio-1415, LASSBio-1422. O objetivo desse trabalho foi selecionar os derivados com potencial atividade antipsicótica.



Animais

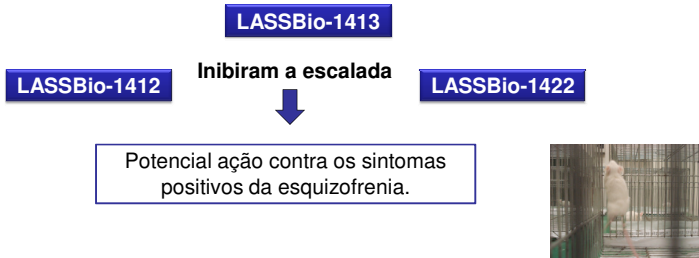
Camundongos CF1 machos, pesando entre 20-30 gramas, provenientes da FEPPS.

Protocolos experimentais aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS: Projetos n° 2007975, 2008220.

Resultados

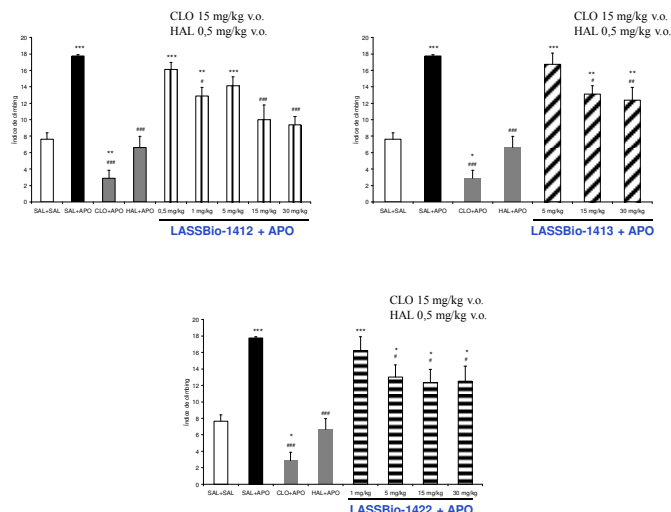
Triagem de substâncias com potencial ação antipsicótica (15 mg/kg, v.o.):

Modelo de escalada induzido por apomorfina (4 mg/kg, s.c.)

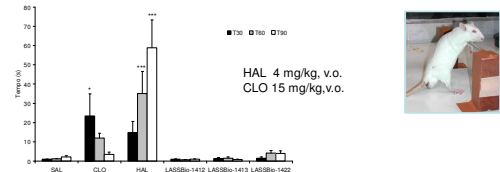


Estudo da relação dose-resposta:

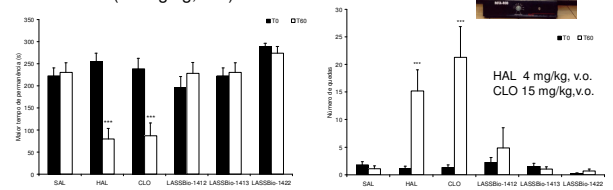
Modelo de escalada induzido por apomorfina (4 mg/kg, s.c.)



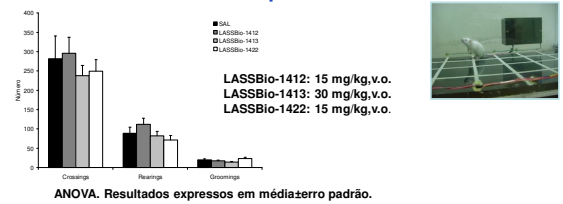
Indução de catatonia (15 mg/kg, v.o.)



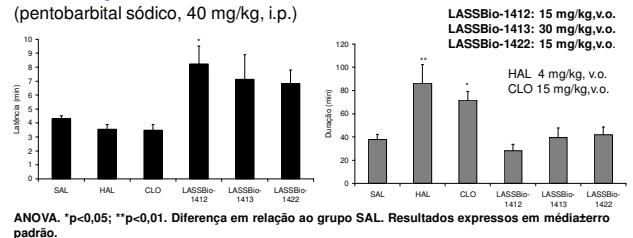
Coordenação motora em aparelho de Rota-rod (15 mg/kg, v.o.)



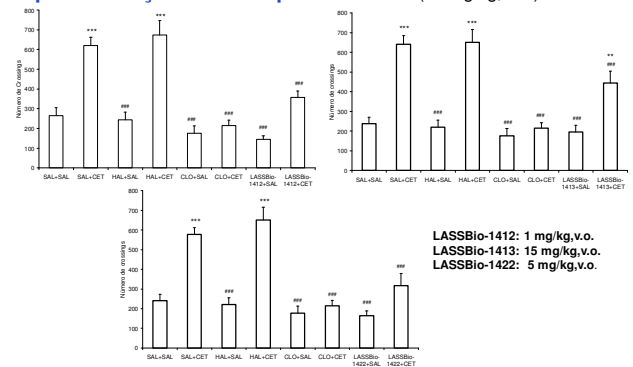
Atividade Locomotora Espontânea



Potenciação do Sono Barbitúrico



Hiperlocomção induzida por cetamina (10 mg/kg, s.c.)



Conclusão

LASSBio-1412, LASSBio-1413 e LASSBio-1422 são ativos em modelos animais preditivos de ação antipsicótica, em doses que não causam prejuízo motor ou sedação, sendo, portanto, moléculas promissoras para o desenvolvimento de novos antipsicóticos atípicos.

Referências

- COSTALL, B.; NAVLOR, R.J.; NOHRIA, V. Climbing behaviour induced by apomorphine in mice: a potential model for the detection of neuroleptic activity. *European Journal of Pharmacology* 50: 39-50, 1978.
- GEYER, M.A.; ELLENBROEK, B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic activity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27: 1071-1079, 2003.
- LINCK, V.M.; HEFRMANN, A.P.; GOERCK, G.; IWU, M.M.; OKUNIL, C.O.; LEAL, M.B.; ELISABETSKY, E. The putative antipsychotic alstonine reverses social interaction withdrawal in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 1449-1452, 2008.
- VAN DEN BULSEE, M.; GARNER, B.; GOGG, A.; KUSLJIC, S. Importance of animal models in schizophrenia research. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39 (7): 550-557, 2005.