

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

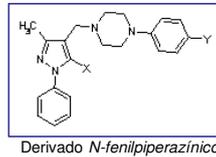
<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, UFRGS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS

<sup>3</sup> 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

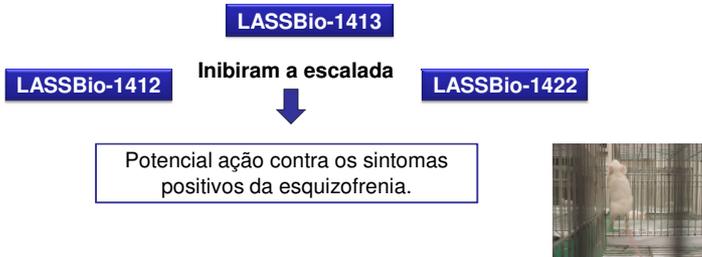
Camundongos CF1 machos, pesando entre 20-30 gramas, provenientes da FEPPS.

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

## Resultados

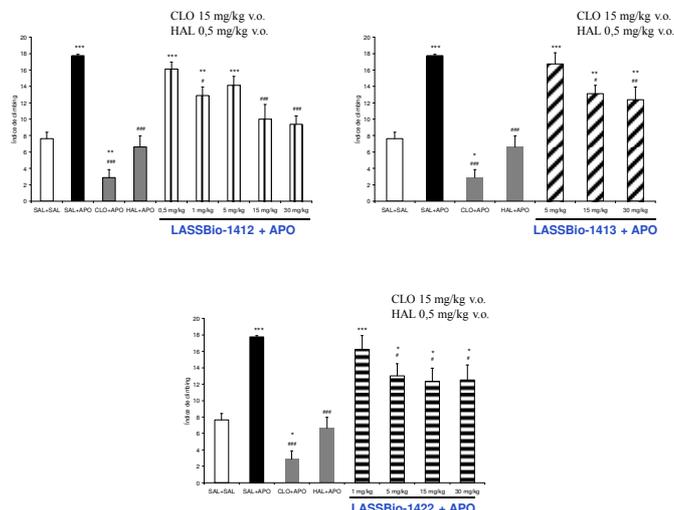
**Triagem de substâncias com potencial ação antipsicótica** (15 mg/kg, v.o.):

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

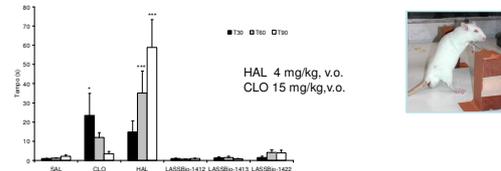


## Estudo da relação dose-resposta:

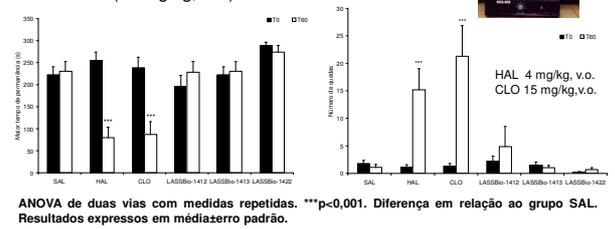
**Modelo de escalada induzido por apomorfina** (4 mg/kg, s.c.)



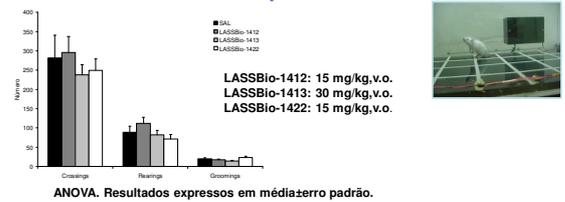
## Indução de catatonia (15 mg/kg, v.o.)



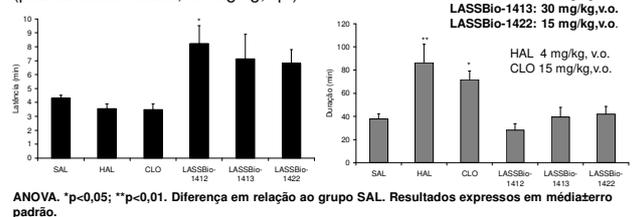
## Coordenação motora em aparelho de Rota-rod (15 mg/kg, v.o.)



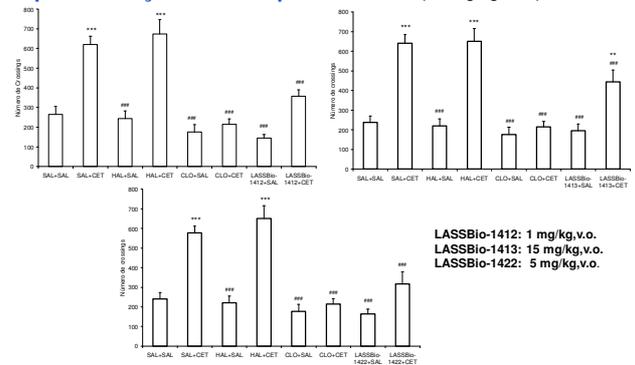
## Atividade Locomotora Espontânea



## Potenciação do Sono Barbitúrico (pentobarbital sódico, 40 mg/kg, i.p.)



## 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: 1071-1075, 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.