

# ESTUDO DO PERFIL ANTIINFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO DO COMPOSTO LASSBio 930

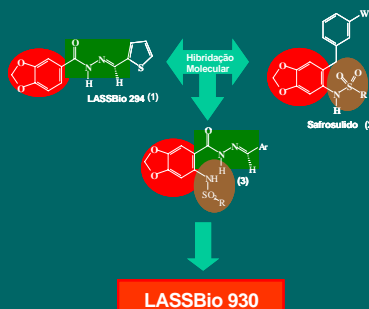
Tributino, J.L.M.<sup>1,2</sup>; Duarte, C.M.<sup>1,3</sup>; Lacerda, D.I.<sup>1,2</sup>; Fraga, C.A.M.<sup>1</sup>; Barreiro, E.J.<sup>1</sup>; Castro, N.G.<sup>2</sup>; Miranda, A.L.P.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)- Faculdade de Farmácia, UFRJ. <sup>2</sup>Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ. <sup>3</sup>Instituto de Química, UFRJ

www.farmacia.ufrj.br/lassbio

## 1. INTRODUÇÃO

Estudos prévios feitos no laboratório evidenciaram o composto LASSBio 294 (1) como um importante protótipo de fármaco antiinflamatório e analgésico em diversos modelos *in vivo* e *in vitro* (Miranda et al.2002). Tendo em vista esse perfil e utilizando-se estratégias de hibridação molecular realizou-se a síntese uma nova série de derivados N-acilidrazônicos sulfonilamínicos (3) obtidos pela hibridação molecular do composto LASSBio 294 com o safrosulido (2), um importante composto antiinflamatório sintetizado em nosso laboratório. Após a triagem farmacológica inicial no modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina foi selecionado o composto LASSBio 930 como o mais promissor da série.

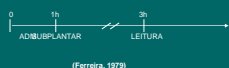


## 2. OBJETIVOS

Avaliar o perfil analgésico e antiinflamatório do composto LASSBio 930 em modelos *in vivo* e *in vivo* com objetivo de elucidar o seu mecanismo de ação.

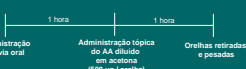
## 3. METODOLOGIAS

### 3.1. Edema de pata de rato induzido por carragenina

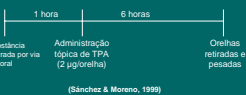


### 3.2. Edema de orelha induzido por AA e TPA em camundongos

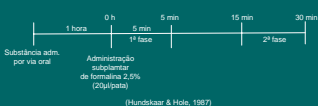
#### 3.2.a) Edema de orelha induzido Por AA



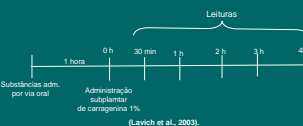
#### 3.2.b) Edema de orelha induzido por TPA (éster de forbol)



### 3.3. Ensaio de formalina em camundongos



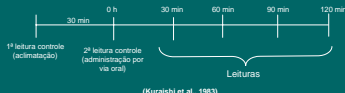
### 3.4. Ensaio de hiperalgesia induzida por carragenina em ratos (placa quente modificada)



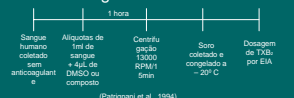
### 3.5. Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos



### 3.6. Ensaio da placa quente em camundongos



### 3.7. Perfil inibitório sobre a COX-1 em sangue humano total

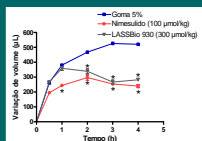


### 3.8. Perfil inibitório sobre a COX-2 em sangue humano total



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Edema de pata de rato induzido por carragenina



Edema temporal do composto LASSBio 930. \*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%, n=8 por grupo. Compostos administrados por via oral.

Composto	DE <sub>50</sub> (µmol/kg) Calculado na 3ª hora do edema	Efeito máximo aproximado (% de inibição)
Nimesulido	22,7	60
Celecoxib	87,5	35
LASSBio 930	99,1	55

Valores de DE<sub>50</sub> calculados pela inibição do edema na terceira hora

### 4.2. Edema de orelha induzido por AA e TPA em camundongos

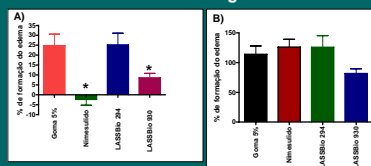
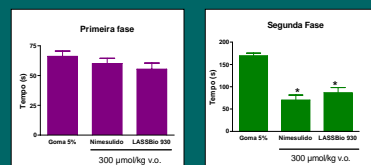


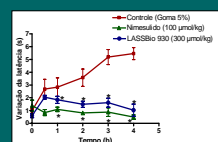
Gráfico A- Edema de orelha induzido por AA. Gráfico B - Edema de orelha induzido por TPA. \*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma. Compostos administrados a 300 µmol/kg por via oral. n=10 a 15 animais por grupo.

### 4.3. Ensaio de formalina em camundongos



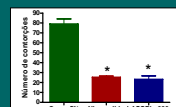
\*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo.

### 3.3. Ensaio de hiperalgesia induzida por carragenina em ratos (placa quente modificada)



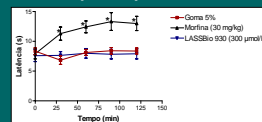
\*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral.

### 4.5. Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos



\*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. N=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral na dose de 300 µmol/kg

### 4.6. Ensaio da placa quente em camundongos

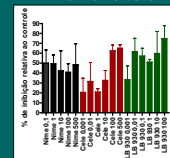


\*p<0,05 teste t de student comparado ao controle de goma 5%. n=10 animais por grupo. Compostos administrados por via oral.

### 4.7. Atividade inibitória sobre a COX-1 em sangue humano total

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)
Nimesulido	72,2
Celecoxib	48,3
LASSBio 294	63,0
LASSBio 930	2,9

### 4.8. Atividade inibitória sobre a COX-2 em sangue humano total



n=3 para cada concentração

## 5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

- O Composto LASSBio 930 apresentou um importante perfil antiinflamatório *in vivo* inibindo o edema de pata de rato induzido por carragenina. A inibição máxima foi observada na terceira hora, com valor de IC<sub>50</sub> de 99,1 µmol/kg. Não foi observado irritação gástrica para este composto até a dose de 600 µmol/kg;
- O composto LASSBio 930 inibiu o edema de orelha induzido por ácido araquidônico em 65% e a fase inflamatória do ensaio de formalina em 65% e 48,7%, respectivamente, indicando uma ação inibitória deste composto na cascata do ácido araquidônico.
- Apresentou importante perfil antihiperalgesico, sendo capaz de inibir a hiperalgesia induzida por carragenina com inibição máxima de 81,2% na quarta hora do ensaio.
- Inibiu os contorções abdominais induzidas por ácido acético em 70,7% não sendo capaz de aumentar o tempo de latência dos animais na placa quente.
- Inibiu a produção de TXB<sub>2</sub> em sangue humano total coagulado espontaneamente com IC<sub>50</sub> de 2,9 µM, também sendo capaz de inibir a produção de PGE<sub>2</sub> em sangue humano total em aproximadamente 70% a 100 µM. Estes resultados demonstram um perfil inibitório do composto LASSBio 930 sobre as isoformas de ciclooxigenase o que explicaria os efeitos antiinflamatórios e analgésicos observados nos ensaios *in vivo*.
- Os resultados obtidos no presente trabalho caracterizam o composto LASSBio 930 como um importante protótipo de fármaco antiinflamatório e analgésico, sendo esta atividade aparentemente mediada pela inibição das isoformas de COX.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- MIRANDA, A.L.P., LIMA P.C., TRIBUTINO, J.L.M., et al. (2002) Abstracts do 6<sup>mo</sup> Congrès Annuel de la Société Française de Pharmacologie, P296; Rennes, França.
- FERREIRA, S.H. (1979) J. Pharm. Pharmacol. 31, 648-648.
- SANCHÉS, T., MORENO, J. (1999) Prostaglandins Other Lip. Mediat. 57, 119-131.
- HUNSKAAR, S., BERGE, O., HOLE, K. (1987) Pain 30, 103-114.
- LAVICH, T. et al. Eur. J. of pharmacol. 462:185, 2003
- COOLIER, H. O. J., DINNER, L. C., SCHNEIDER, C. (1968) Br. J. Pharmacol. Chemo. , 32: 285-310.
- KURASHII, Y. et al. (1983) Brain Research 273: 245
- PATRIGNANI, P.; PANARA, M. R.; GRECO, A. (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 1705-1712.

## 7. AGRADECIMENTOS

FAPERJ, FUJB e PRONEX

